

Ш. Шерлок, Дж. Дули

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ

М.; ГЭОТАР; 1999



Оглавление

- Глава 1. АНАТОМИЯ И ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ 2
- Глава 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ 22
- Глава 3. БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ 44
- Глава 4. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ 57
- Глава 5. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ 85
- Глава 6. ПЕЧЁНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 103
- Глава 7. ПЕЧЁНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ 120
- Глава 8. ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПЕЧЁНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 142
- Глава 9. АСЦИТ 163
- Глава 10. СИСТЕМА ВОРОТНОЙ ВЕНЫ И ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ 185
- Глава 11. ПЕЧЁНОЧНЫЕ АРТЕРИИ И ВЕНЫ. ПЕЧЕНЬ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ 257
- Глава 12. ЖЕЛТУХА 287
- Глава 13. ХОЛЕСТАЗ 309
- Глава 14. ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ 339
- Глава 15. СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ 355
- Глава 16. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ 370
- Глава 17. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ 422
- Глава 18. ЛЕКАРСТВА И ПЕЧЕНЬ 468

Глава 19. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ	514
Глава 20. АЛКОГОЛЬ И ПЕЧЕНЬ	535
Глава 21. СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗБЫТОЧНЫМ НАКОПЛЕНИЕМ ЖЕЛЕЗА	562
Глава 22. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА	576
Глава 23. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ. ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ ПИТАНИЯ И ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	587
Глава 24. ПЕЧЕНЬ У ДЕТЕЙ	626
Глава 25. ПЕЧЕНЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	653
Глава 26. ПЕЧЕНЬ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ТРАВМЫ ПЕЧЕНИ	665
Глава 27. ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	679
Глава 28. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ	729
Глава 29. МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ:	770
Глава 30. КИСТЫ И ВРОЖДЁННЫЕ АНОМАЛИИ ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ	796
Глава 31. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И ХОЛЕЦИСТИТ	816
Глава 32. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ СТРИКТУРЫ ЖЁЛЧНЫХ ПРОТОКОВ	858
Глава 33. ЗАБОЛЕВАНИЯ ФАТЕРОВОЙ АМПУЛЫ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	870
Глава 34. ОПУХОЛИ ЖЁЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ	880
Глава 35. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ	892

Глава 1. АНАТОМИЯ И ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ

Печень — самый крупный орган у человека. Её масса равна 1200–1500 г, что составляет одну пятидесятую часть массы тела. В раннем детстве относительная масса печени ещё больше и в момент рождения равна одной шестнадцатой части массы тела, в основном за счёт крупной левой доли.

Печень располагается в правом верхнем квадранте живота и прикрыта рёбрами. Её верхняя граница находится примерно на уровне сосков. Анатомически в печени выделяют две доли — правую и левую. Правая доля почти в 6 раз крупнее левой (рис. 1-1-1-3); в ней выделяют два небольших сегмента: *хвостатую долю* на задней поверхности и *квадратную долю* на нижней поверхности. Правая и левая доли разделяются спереди складкой брюшины, так называемой серповидной связкой, сзади — бороздой, в которой проходит венозная связка, и снизу — бороздой, в которой находится круглая связка.

Печень снабжается кровью из двух источников: *воротная вена* несёт венозную кровь из кишечника и селезёнки, а *печёночная артерия*, отходящая от чревного ствола, обеспечивает поступление артериальной крови. Эти сосуды входят в печень через углубление, называемое *воротами печени*, которое располагается на нижней поверхности правой доли ближе к её заднему краю. В воротах печени воротная вена и печёночная артерия дают ветви к правой и левой долям, а правый и левый жёлчные протоки соединяются и образуют общий жёлчный проток. *Печёночное нервное сплетение* содержит волокна седьмого-десятого грудных симпатических ганглиев, которые прерываются в синапсах чревного сплетения, а также волокна правого и левого блуждающих и правого диафрагмального нервов. Оно сопровождает печёночную артерию и жёлчные протоки до их самых мелких ветвей, достигая порталных трактов и паренхимы печени [7].

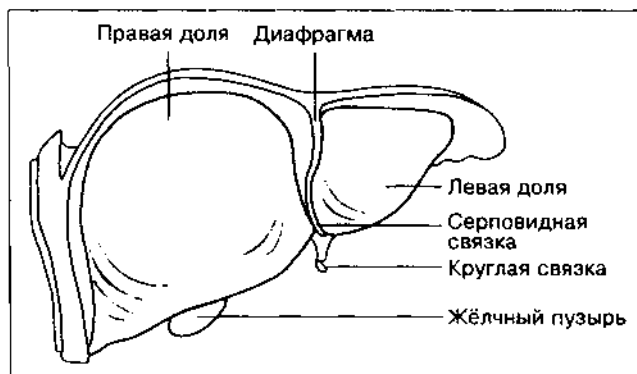


Рис. 1-1. Печень, вид спереди. См. также цветную иллюстрацию на с. 765.

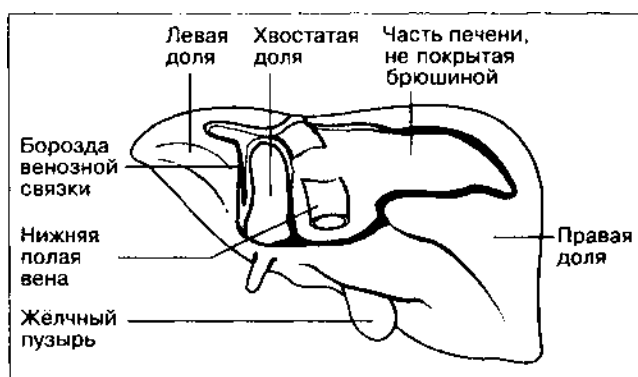


Рис. 1-2. Печень, вид сзади. См. также цветную иллюстрацию на с. 765.

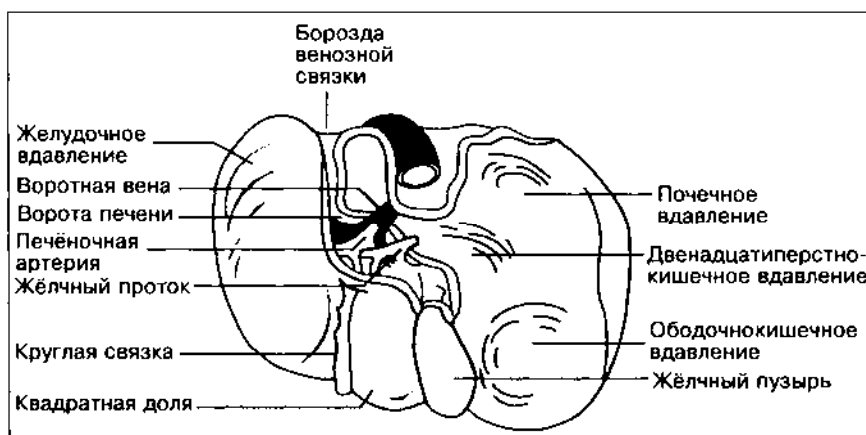


Рис. 1-3. Печень, вид снизу. См. также цветную иллюстрацию на с. 765.

Венозная связка, тонкий остаток венозного протока плода, отходит от левой ветви воротной вены и сливается с нижней полой веной в месте впадения левой печёночной вены. *Круглая связка*, рудимент пупочной вены плода, проходит по свободному краю серповидной связки от пупка до нижнего края печени и соединяется с левой ветвью воротной вены. Рядом с ней проходят мелкие вены, соединяющие воротную вену с венами пупочной области. Последние становятся видимыми, когда развивается внутрипечёночная обструкция системы воротной вены.

Венозная кровь от печени оттекает в правую и левую *печёночные вены*, которые отходят от задней поверхности печени и впадают в нижнюю полую вену вблизи от места её слияния с правым предсердием.

Лимфатические сосуды оканчиваются в небольших группах лимфатических узлов, окружающих ворота печени. Отводящие лимфатические сосуды впадают в узлы, расположенные вокруг чревного ствола. Часть поверхностных лимфатических сосудов печени, располагающихся в серповидной связке, перфорирует диафрагму и оканчивается в лимфатических узлах средостения. Другая часть этих сосудов сопровождает нижнюю полую вену и оканчивается в немногочисленных лимфатических узлах вокруг её грудного отдела.

Нижняя полая вена образует глубокую борозду справа от хвостатой доли, примерно на 2 см правее средней линии.

Жёлчный пузырь располагается в ямке, которая тянется от нижнего края печени до её ворот.

Большая часть печени покрыта брюшиной, за исключением трёх участков: ямки жёлчного пузыря, борозды нижней полой вены и части диафрагмальной поверхности, расположенной справа от этой борозды.

Печень удерживается в своём положении за счёт связок брюшины и внутрибрюшного давления, которое создаётся напряжением мышц брюшной стенки.

Функциональная анатомия: секторы и сегменты

Исходя из внешнего вида печени можно предположить, что граница между правой и левой долей печени проходит по серповидной связке. Однако такое деление печени не соответствует кровоснабжению или путям оттока жёлчи. В настоящее время путём изучения слепков, получаемых при введении винила в сосуды и жёлчные протоки, уточнена *функциональная анатомия* печени. Она не соответствует данным, получаемым при исследовании с помощью методов визуализации.

Воротная вена разделяется на правую и левую ветви; каждая из них в свою очередь делится ещё на две ветви, кровоснабжающие определённые зоны печени (по-разному обозначаемые секторы). Всего таких секторов четыре. Справа располагаются передний и задний, слева – медиальный и латеральный (рис. 1-4). При таком делении граница между левыми и правыми отделами печени проходит не вдоль серповидной связки, а по косой линии справа от неё, проведённой сверху вниз от нижней полой вены до ложа жёлчного пузыря. Зоны воротного и артериального кровоснабжения правых и левых отделов печени, а также пути оттока жёлчи правой и левой сторон не перекрываются. Эти четыре сектора разделены тремя плоскостями, которые содержат три основные ветви печёночной вены.

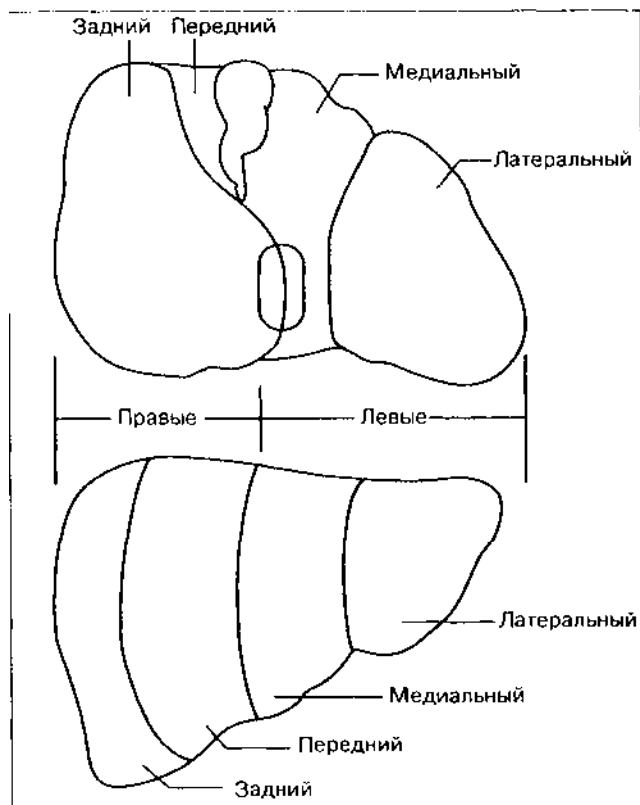


Рис. 1-4. Секторы печени человека. См. также цветную иллюстрацию на с. 765.

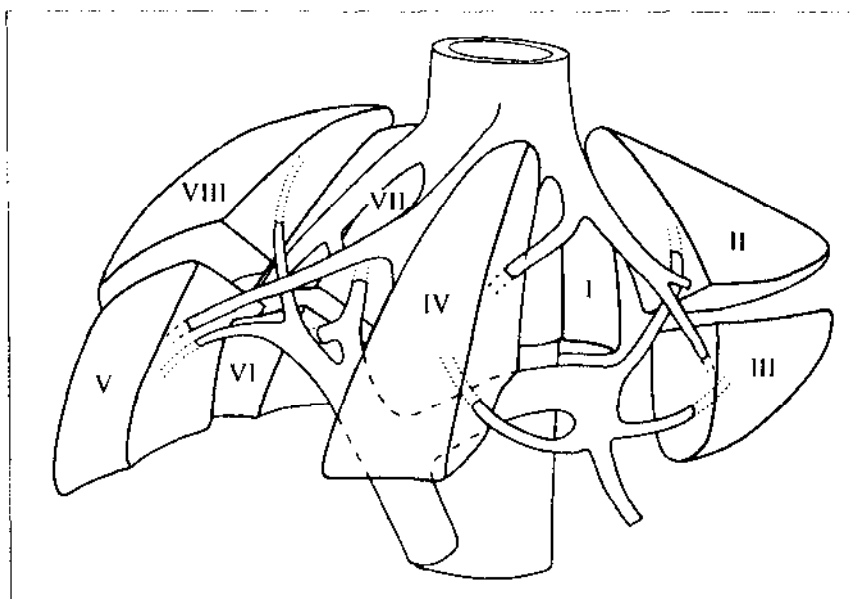


Рис. 1-5. Схема, отражающая функциональную анатомию печени. Три главные печёночные вены (тёмно-синий цвет) разделяют печень на четыре сектора, в каждый из которых отходит ветвь воротной вены; разветвление печёночной и воротной вен напоминает переплетённые пальцы рук [8]. См. также цветную иллюстрацию на с. 766.

При более детальном рассмотрении секторы печени можно разделить на сегменты (рис. 1-5). Левый медиальный сектор соответствует сегменту IV, в правом переднем секторе находятся сегменты V и VIII, в правом заднем – VI и VII, в левом латеральном – II и III. Между крупными сосудами этих сегментов нет анастомозов,

но на уровне синусоидов они сообщаются. Сегмент I соответствует хвостатой доле и изолирован от других сегментов, так как он не снабжается кровью непосредственно из основных ветвей воротной вены, а кровь из него не оттекает ни в одну из трёх печёночных вен.

Приведённая выше функциональная анатомическая классификация позволяет правильно интерпретировать данные рентгенологического исследования и имеет важное значение для хирурга, планирующего резекцию печени. Анатомия кровеносного русла печени весьма вариабельна, что подтверждается и данными спиральной компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансного реконструирования [44, 45].

Анатомия жёлчных путей (рис. 1-6)

Из печени выходят правый и левый *печёночные протоки*, сливающиеся в воротах в *общий печёночный проток*. В результате его слияния с *пузырным протоком* образуется общий жёлчный проток.

Общий жёлчный проток проходит между листками малого сальника кпереди от воротной вены и справа от печёночной артерии. Располагаясь кзади от первого отдела двенадцатиперстной кишки в желобке на задней поверхности головки поджелудочной железы, он входит во второй отдел двенадцатиперстной кишки. Проток косо пересекает зад-немедиальную стенку кишки и обычно соединяется с главным протоком поджелудочной железы, образуя *печёчно-поджелудочную ампулу (фатерову ампулу)*. Ампула образует выпячивание слизистой оболочки, направленное в просвет кишки, — *большой сосочек двенадцатиперстной кишки (фатер-рое сосочек)*. Примерно у 12–15% обследованных общий жёлчный проток и проток поджелудочной железы открываются в просвет двенадцатиперстной кишки раздельно.

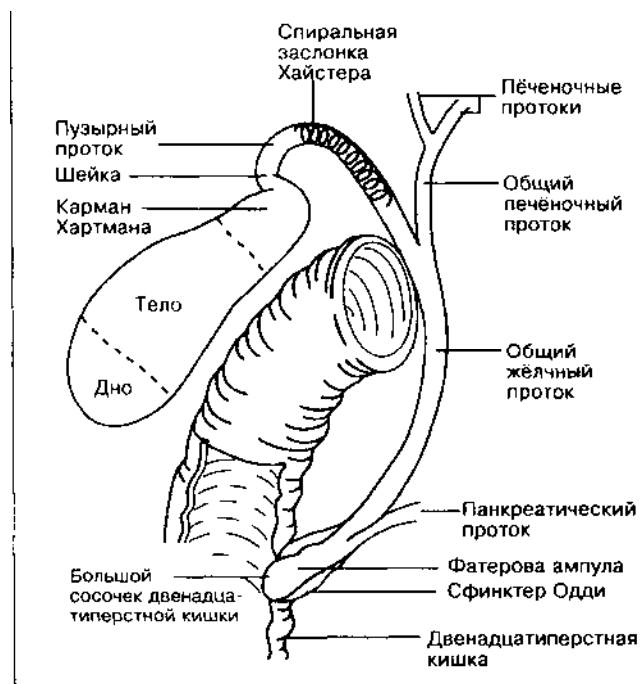


Рис. 1-6. Жёлчный пузырь и жёлчные пути. См. также цветную иллюстрацию на с. 766.

Размеры общего жёлчного протока при определении разными методами оказываются неодинаковыми. Диаметр протока, измеренный при операциях, колеблется от 0,5 до 1,5 см. При эндоскопической холангиографии диаметр протока обычно менее 11 мм, а диаметр более 18 мм считается патологическим [28]. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в норме он ещё меньше и составляет 2–7 мм; при большем диаметре общий жёлчный проток считается расширенным.

Часть общего жёлчного протока, проходящая в стенке двенадцатиперстной кишки, окружена валом продольных и круговых мышечных волокон, который называется *сфинктером Одди*.

Жёлчный пузырь — грушевидный мешок длиной 9 см, способный вмещать около 50 мл жидкости. Он всегда располагается выше поперечной ободочной кишки, прилегает к луковице двенадцатиперстной кишки, проецируясь на тень правой почки, но располагаясь при этом значительно спереди от неё.

Любое снижение концентрационной функции жёлчного пузыря сопровождается уменьшением его эластичности. Самым широким его участком является дно, которое располагается спереди; именно его можно пропальпировать при исследовании живота. Тело жёлчного пузыря переходит в узкую шейку, которая продолжается в пузырьный проток. Спиральные складки слизистой оболочки пузырьного протока и шейки жёлчного пузыря называются *заслонкой Хайстера*. Мешотчатое расширение шейки жёлчного пузыря, в котором часто образуются жёлчные камни, носит название *кармана Хартмана*.

Стенка жёлчного пузыря состоит из сети мышечных и эластических волокон с нечётко выделенными слоями. Особенно хорошо развиты мышечные волокна шейки и дна жёлчного пузыря. Слизистая оболочка образует многочисленные нежные складки; желез в ней отсутствуют, однако имеются углубления, проникающие в мышечный слой, называемые *криптами Люшки*. Подслизистого слоя и собственных мышечных волокон слизистая оболочка не имеет.

Синусы Рокитанского—Ашоффа — ветвистые инвагинации слизистой оболочки, проникающие через всю толщу мышечного слоя жёлчного пузыря. Они играют важную роль в развитии острого холецистита и гангрены стенки пузыря.

Кровоснабжение. Жёлчный пузырь снабжается кровью из *пузырной артерии*. Это крупная, извилистая ветвь печёночной артерии, которая может иметь различное анатомическое расположение. Более мелкие кровеносные сосуды проникают из печени через ямку жёлчного пузыря. Кровь из жёлчного пузыря через *пузырную вену* оттекает в систему воротной вены.

Кровоснабжение супрадуоденального отдела жёлчного протока осуществляется в основном сопровождающими его двумя артериями. Кровь в них поступает из гастродуоденальной (снизу) и правой печёночной (сверху) артерий, хотя возможна их связь и с другими артериями. Стриктуры жёлчных протоков после повреждения сосудов можно объяснить особенностями кровоснабжения жёлчных протоков [29].

Лимфатическая система. В слизистой оболочке жёлчного пузыря и под брюшиной находятся многочисленные лимфатические сосуды. Они проходят через узел у шейки жёлчного пузыря к узлам, расположенным по ходу общего жёлчного протока, где соединяются с лимфатическими сосудами, отводящими лимфу от головки поджелудочной железы.

Иннервация. Жёлчный пузырь и жёлчные протоки обильно иннервированы парасимпатическими и симпатическими волокнами.

Развитие печени и жёлчных протоков

Печень закладывается в виде полого выпячивания энтодермы передней (двенадцатиперстной) кишки на 3-й неделе внутриутробного развития. Выпячивание разделяется на две части — печёночную и билиарную. *Печёночная* часть состоит из бипотентных клеток-предшественниц, которые затем дифференцируются в гепатоциты и дуктальные клетки, образующие ранние примитивные жёлчные протоки — дуктальные пластинки. При дифференцировке клеток в них изменяется тип цитокератина [42]. Когда в эксперименте удаляли ген *c-jun*, входящий в состав комплекса активации генов AP1, развитие печени прекращалось [21]. В норме быстрорастущие клетки печёночной части выпячивания энтодермы перфорируют смежную мезодермальную ткань (поперечную перегородку) и встречаются с растущими в её направлении капиллярными сплетениями, исходящими из желточной и пупочной вен. Из этих сплетений в дальнейшем образуются синусоиды. *Билиарная часть* выпячивания энтодермы, соединяясь с пролиферирующими клетками печёночной части и с передней кишкой, образует жёлчный пузырь и внепеченочные жёлчные протоки. Жёлчь начинает выделяться приблизительно на 12-й неделе. Из мезодермальной поперечной перегородки образуются гемопоэтиче-

ские клетки, клетки Купфера и клетки соединительной ткани. У плода печень выполняет в основном функцию гемопоэза, которая в последние 2 мес внутриутробной жизни затухает, и к моменту родов в печени остаётся только небольшое количество гемопоэтических клеток.

Анатомические аномалии печени

Благодаря широкому применению КТ и УЗИ появилось больше возможностей выявить анатомические аномалии печени.

Добавочные доли. У свиньи, собаки и верблюда печень разделена тяжами соединительной ткани на отдельно расположенные доли. Иногда такой атавизм наблюдается и у человека (описано наличие до 16 долей). Эта аномалия встречается редко и не имеет клинического значения. Доли мелкие и обычно располагаются под поверхностью печени так, что их невозможно выявить при клиническом обследовании, но можно видеть при сканировании печени, операции или на аутопсии. Изредка они располагаются в грудной полости. У дополнительной доли может быть собственная брыжейка, содержащая печёночную артерию, воротную вену, жёлчный проток и печёночную вену [32]. Она может перекручиваться, что требует хирургического вмешательства.

Доля Риделя [35], встречающаяся довольно часто, выглядит как вырост правой доли печени, по форме напоминающий язык. Она является лишь вариантом анатомического строения, а не истинной добавочной долей. Чаще встречается у женщин. Доля Риделя выявляется как подвижное образование в правой половине живота, которое смещается при вдохе вместе с диафрагмой. Она может опускаться вниз, достигая правой подвздошной области. Её легко спутать с другими объёмными образованиями этой области, особенно с опущенной правой почкой. Доля Риделя обычно клинически не проявляется и не требует лечения. Долю Риделя и другие особенности анатомического строения можно выявить при сканировании печени.

Кашлевые бороздки печени — параллельно расположенные углубления на выпуклой поверхности правой доли. Обычно их бывает от одной до шести и они проходят спереди назад, несколько углубляясь кзади. Считается, что образование этих бороздок связано с хроническим кашлем.

Корсет печени [31] — так называется борозда или стебелек фиброзной ткани, проходящий по передней поверхности обеих долей печени сразу под краем рёберной дуги. Механизм образования стебелька неясен, но известно, что он встречается у пожилых женщин, которые много лет носили корсет. Он выглядит как образование в брюшной полости, расположенное спереди и ниже печени и по плотности не отличающееся от неё. Оно может быть принято за опухоль печени.

Атрофия долей. Нарушение кровоснабжения в воротной вене или оттока жёлчи от доли печени может вызвать её атрофию. Обычно она сочетается с гипертрофией долей, не имеющих таких нарушений. Атрофия левой доли нередко обнаруживается при аутопсии или сканировании и, вероятно, связана со снижением кровоснабжения через левую ветвь воротной вены. Размеры доли уменьшаются, капсула становится более толстой, развивается фиброз, и усиливается рисунок сосудов и жёлчных протоков. Патология сосудов может быть врождённой [13].

Наиболее частой причиной атрофии долей в настоящее время является обструкция правого или левого печёночного протока вследствие доброкачественной стриктуры или холангиокарциномы [20]. Обычно при этом повышается уровень ЩФ. Жёлчный проток внутри атрофичной доли может быть не расширенным. Если не развился цирроз, устранение обструкции приводит к обратному развитию изменений в паренхиме печени. Отличить атрофию при билиарной патологии от атрофии в результате нарушения портального кровотока можно с помощью скинтиграфии с меченым ^{99m}Те иминодиацетатом (ИДА) и с коллоидом. Малые размеры доли при нормальном захвате ИДА и коллоида свидетельствуют о нарушении портального кровотока как причине атрофии. Снижение или отсутствие захвата обоих изотопов характерно для патологии жёлчных путей.

Агенезия правой доли [33]. Это редкое поражение может быть случайно выявлено при исследовании по поводу какого-либо заболевания жёлчных путей и сочетаться с другими врождёнными аномалиями. Оно может вызвать пресинуоидальную портальную гипертензию. Другие сегменты печени подвергаются компенсаторной гипертрофии. Её

необходимо отличать от долевой атрофии вследствие цирроза или холангиокарциномы, локализуемой в области ворот печени.

Анатомические аномалии жёлчного пузыря и жёлчных путей описаны в главе 30.

Границы печени (рис. 1-7, 1-8)

Печень. Верхняя граница правой доли проходит на уровне V ребра до точки, расположенной на 2 см медиальнее правой среднеключичной линии (на 1 см ниже правого соска). Верхняя граница левой доли проходит по верхнему краю VI ребра до точки пересечения с левой среднеключичной линией (на 2 см ниже левого соска). В этом месте печень отделяется от верхушки сердца только диафрагмой.

Нижний край печени проходит наискось, поднимаясь от хрящевого конца IX ребра справа к хрящу VIII ребра слева. По правой среднеключичной линии он расположен ниже края рёберной дуги не более чем на 2 см. Нижний край печени пересекает срединную линию тела примерно посередине расстояния между основанием мечевидного отростка и пупком, а левая доля заходит лишь на 5 см за левый край грудины.

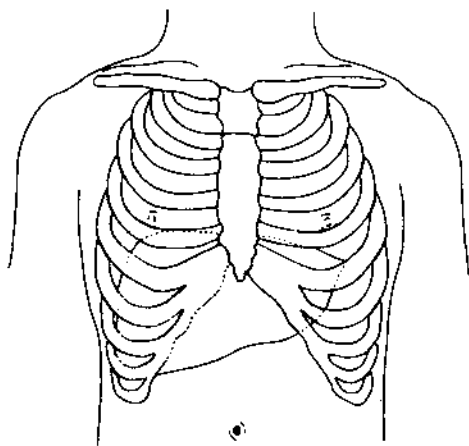


Рис. 1-7. Границы печени.

Жёлчный пузырь. Обычно его дно находится у наружного края правой прямой мышцы живота, в месте её соединения с правой рёберной дугой (хрящ IX ребра; рис. 1-8). У тучных людей трудно найти правый край прямой мышцы живота, и тогда проекцию жёлчного пузыря определяют по методу Грея Тернера. Для этого проводят линию от верхней передней подвздошной ости через пупок; жёлчный пузырь располагается в точке её пересечения с правой рёберной дугой. При определении проекции жёлчного пузыря по этой методике необходимо учитывать телосложение обследуемого. Дно жёлчного пузыря иногда может располагаться ниже гребня подвздошной кости.

Методы обследования

Печень. Нижний край печени следует пальпировать правее прямой мышцы живота. Иначе можно ошибочно принять за край печени верхнюю перемышку влагалища прямой мышцы.

При глубоком вдохе край печени смещается на 1–3 см книзу, и в норме его можно пропальпировать. Край печени может быть чувствительным, ровным или неровным, плотным или мягким, округлым или заострённым. Нижний край печени может сместиться книзу при низком стоянии диафрагмы, например при эмфиземе лёгких. Особенно выражена подвижность края печени у спортсменов и у певцов. При некотором навыке больные могут очень эффектно «выстреливать» печенью. Таким же образом

можно пропальпировать и нормальную селезёнку. При злокачественных новообразованиях, поликистозе или болезни Ходжкина, амилоидозе, застойной сердечной недостаточности, выраженной жировой инфильтрации печень может пальпироваться ниже пупка. Быстрое изменение размеров печени возможно при успешном лечении застойной сердечной недостаточности, разрешении холестатической желтухи, коррекции тяжёлого диабета или при исчезновении жира из гепатоцитов. Поверхность печени можно пропальпировать в эпигастриальной области; при этом обращают внимание на любые её неровности или болезненность. Увеличенная хвостатая доля, например при синдроме Бадда—Киари или в некоторых случаях цирроза печени, может пальпироваться как объёмное образование в эпигастриальной области.

Пульсацию печени, обычно связанную с недостаточностью трёхстворчатого клапана, можно пропальпировать, располагая одну руку позади нижних рёбер справа, а другую — на передней брюшной стенке.

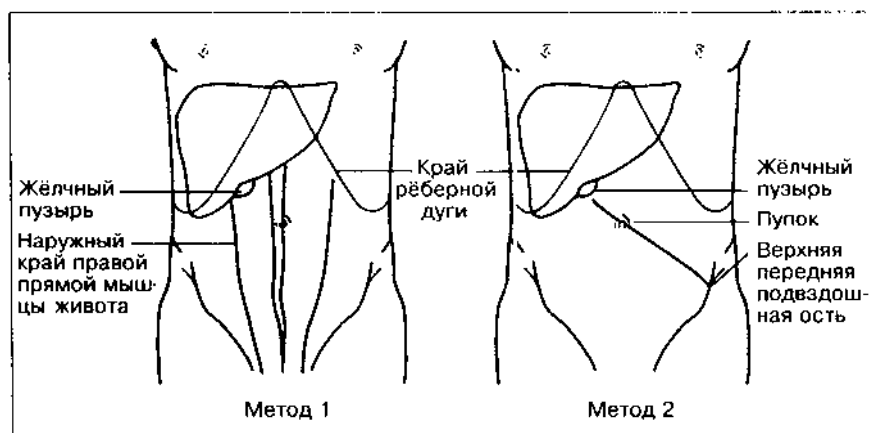


Рис. 1-8. Проекция жёлчного пузыря на поверхность тела. Метод 1 — жёлчный пузырь находится в месте пересечения наружного края правой прямой мышцы живота и хряща IX ребра. Метод 2 — линия, проведённая от левой верхней передней подвздошной ости через пупок, пересекает край рёберной дуги в проекции жёлчного пузыря.

Верхнюю границу печени можно определить при относительно сильной перкуссии от уровня сосков по направлению книзу. Нижнюю границу определяют при слабой перкуссии от пупка в направлении рёберной дуги. Перкуссия позволяет определить размеры печени и является единственным клиническим методом выявления малых размеров печени.

Размер печени определяют, измеряя расстояние по вертикали между высшей и низшей точкой печёночной тупости при перкуссии по среднеключичной линии. Обычно он равен 12–15 см. Результаты перкуторного определения размеров печени столь же точны, как и результаты УЗИ [38].

При пальпации и аускультации можно обнаружить шум трения, обычно обусловленный недавней биопсией, опухолью или перигепатитом [17]. При портальной гипертензии между пупком и мечевидным отростком прослушивается венозный шум. Артериальный шум над печенью свидетельствует о первичном раке печени или остром алкогольном гепатите.

Жёлчный пузырь удаётся пальпировать только при его растяжении. Он прощупывается в виде грушевидного образования, обычно длиной около 7 см.

У худых людей иногда можно видеть его выбухание через переднюю брюшную стенку. При вдохе жёлчный пузырь смещается книзу; при этом его можно отвести в сторону. Перкуторный звук непосредственно передаётся на париетальную брюшину, поскольку толстая кишка редко прикрывает жёлчный пузырь. Тупой звук в проекции жёлчного пузыря переходит в печёночную тупость.

Обращают внимание на болезненность живота. Воспаление жёлчного пузыря сопровождается положительным *симптомом Мэрфи*: невозможностью глубоко вдохнуть при давлении пальцами исследующего под краем печени. Это объясняется тем, что воспа-

лѐнный жѐлчный пузырь прижимается к пальцам и возникающая боль не позволяет больному вдохнуть.

Увеличение жѐлчного пузыря следует отличать от *опущения правой почки*. Последняя более подвижна, её можно сместить к тазу; кпереди от неё лежит резонирующая толстая кишка. Узлы регенерации или злокачественных опухолей более плотные при пальпации.

Методы визуализации. Определить размеры печени и отличить истинное увеличение печени от её смещения можно с помощью обзорной рентгенограммы брюшной полости, включая диафрагму. При неглубоком вдохе диафрагма справа располагается сзади на уровне XI ребра и спереди на уровне VI ребра.

Кроме того, размеры, поверхность и консистенцию печени можно оценить с помощью УЗИ, КТ и магнитно-резонансной томографии.

Морфология печени

В 1833 г. Кирнан ввѐл понятие о дольках печени как основе её архитектоники. Он описал чѐтко очерченные дольки пирамидальной формы, состоящие из центрально расположенной печѐчной вены и периферически расположенных портальных трактов, содержащих жѐлчный проток, ветви воротной вены и печѐчной артерии. Между этими двумя системами располагаются балки гепатоцитов и содержащие кровь синусоиды.

С помощью стереоскопической реконструкции и сканирующей электронной микроскопии показано, что печень человека состоит из столбиков гепатоцитов, отходящих от центральной вены, в правильном порядке чередующихся с синусоидами (рис. 1-9).

Ткань печени пронизана двумя системами каналов – портальными трактами и печѐчными центральными каналами, которые расположены таким образом, что не касаются друг друга; расстояние между ними составляет 0,5 мм (рис. 1-10). Эти системы каналов расположены перпендикулярно друг другу. Синусоиды распределяются неравномерно, обычно проходя перпендикулярно линии, соединяющей центральные вены. Кровь из терминальных ветвей воротной вены попадает в синусоиды; при этом направление кровотока определяется более высоким давлением в воротной вене по сравнению с центральной.

Центральные печѐчные каналы содержат истоки печѐчной вены. Они окружены пограничной пластинкой печѐчных клеток.

Портальные триады (синонимы: портальные тракты, глиссонова капсула) содержат терминальные ветви воротной вены, печѐчную артериолу и жѐлчный проток с небольшим количеством круглых клеток и соединительной ткани (рис. 1-11). Они окружены пограничной пластинкой печѐчных клеток.

Анатомическое деление печени проводят по *функциональному* принципу. Согласно традиционным представлениям, структурная единица печени состоит из центральной печѐчной вены и окружающих её гепатоцитов. Однако Раппапорт [34] предлагает выделять ряд функциональных ацинусов, в центре каждого из которых лежит портальная триада с терминальными ветвями портальной вены, печѐчной артерии и жѐлчного протока – зона 1 (рис. 1-12 и 1-13). Ацинусы расположены веерообразно, в основном перпендикулярно по отношению к терминальным печѐчным венам соседних ацинусов. Периферические, хуже кровоснабжаемые отделы ацинусов, прилежащие к терминальным печѐчным венам (зона 3), наиболее страдают от повреждения (вирусного, токсического или аноксического). В этой зоне локализуются мостовидные некрозы. Области, расположенные ближе к оси, образованной приносящими сосудами и жѐлчными протоками, более жизнеспособны, и позднее в них может начаться регенерация печѐчных клеток. Вклад каждой из зон ацинуса в регенерацию гепатоцитов зависит от локализации повреждения [30, 34].

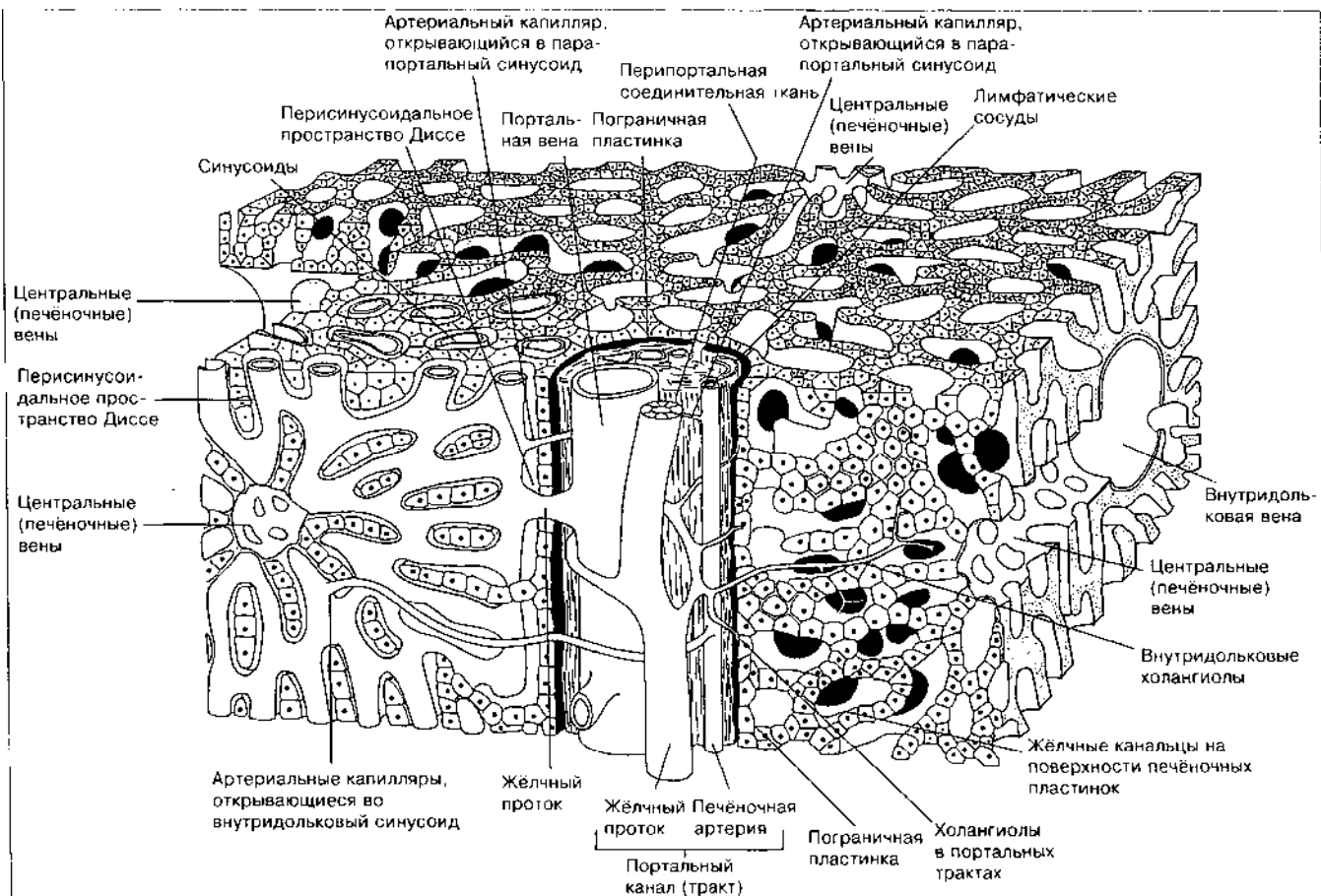


Рис. 1-9. Структура печени человека в норме.

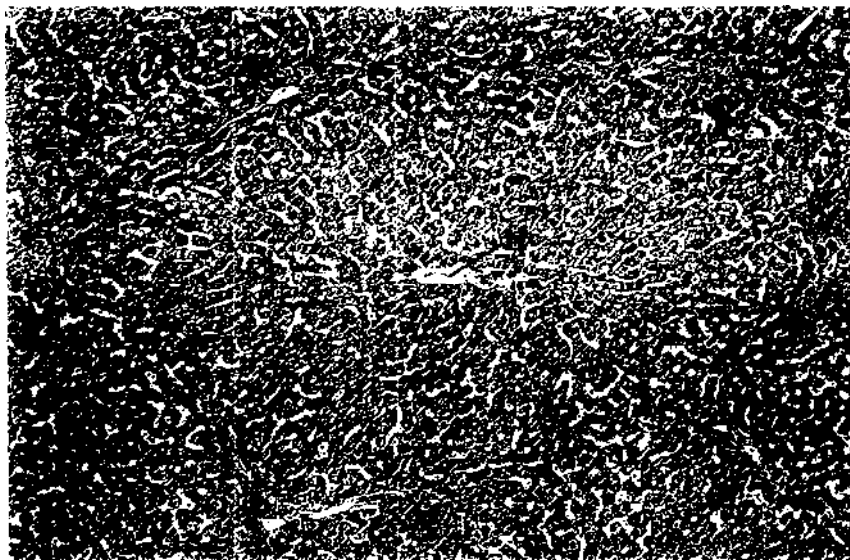


Рис. 1-10. Гистологическое строение печени в норме. Н — терминальная печёночная вена; Р — портальный тракт. Окраска гематоксилином и эозином, х60. **См. также цветную иллюстрацию на с. 767.**

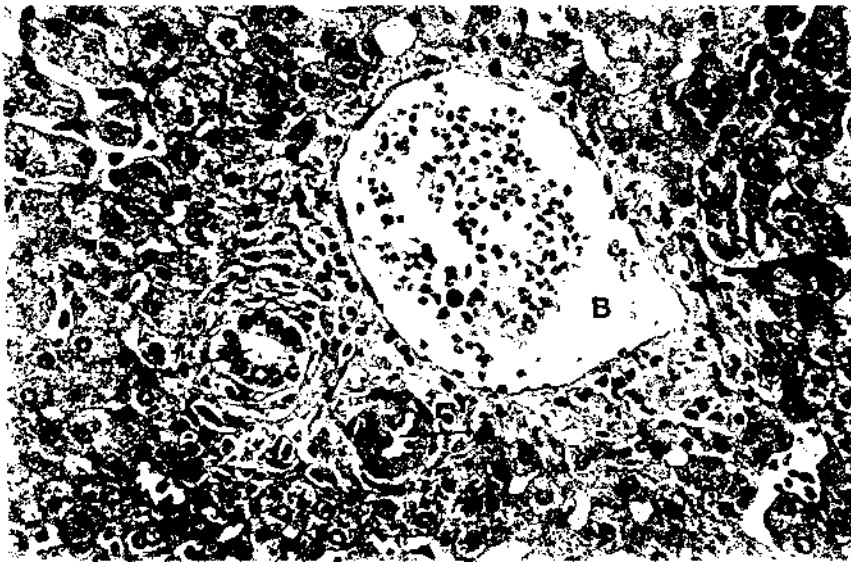


Рис. 1-11. Портальный тракт в норме. А — печёночная артерия; Ж — жёлчный проток. В — портальная вена. Окраска гематоксилином и эозином. **См. также цветную иллюстрацию на с. 767.**

Печёночные клетки (гепатоциты) составляют около 60% массы печени. Они имеют полигональную форму и диаметр, равный приблизительно 30 мкм. Это одноядерные, реже многоядерные клетки, которые делятся путём митоза. Продолжительность жизни гепатоцитов у экспериментальных животных составляет около 150 дней. Гепатоцит граничит с синусоидом и пространством Диссе, с жёлчным канальцем и соседними гепатоцитами. Базальной мембраны у гепатоцитов нет.

Синусоиды выстланы эндотелиальными клетками. К синусоидам относятся фагоцитирующие клетки ретикулоэндотелиальной системы (клетки Купфера), звёздчатые клетки, также называемые жирозапасающими, клетками Ито или липоцитами.

В каждом миллиграмме нормальной печени человека содержится приблизительно $202 \cdot 10^3$ клеток, из которых $171 \cdot 10^3$ являются паренхиматозными и $31 \cdot 10^3$ — литоральными (синусоидальные, в том числе клетки Купфера).

Пространством Диссе называется тканевое пространство между гепатоцитами и синусоидальными эндотелиальными клетками. В перисинусоидальной соединительной ткани проходят *лимфатические сосуды*, которые на всём протяжении выстланы эндотелием. Тканевая жидкость просачивается через эндотелий в лимфатические сосуды.

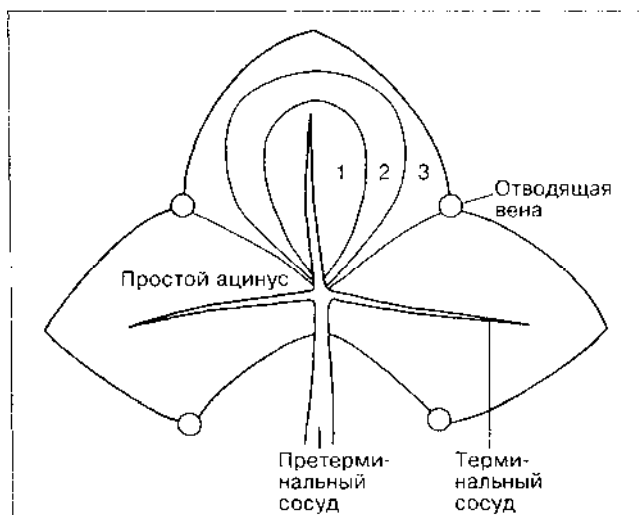


Рис. 1-12. Функциональный ацинус (по Раппапорту). Зона 1 примыкает к входной (портальной) системе. Зона 3 примыкает к выводящей (печёночной) системе.

Ветви *печёночной артериолы* образуют сплетение вокруг жёлчных протоков и впадают в синусоидальную сеть на различных её уровнях. Они снабжают кровью структуры, расположенные в портальных трактах. Прямых анастомозов между печёночной артерией и воротной веней нет.

Экскреторная система печени начинается с *жёлчных канальцев* (см. рис. 13-2 и 13-3). Они не имеют стенок, а являются просто углублениями на контактирующих поверхностях гепатоцитов (см. рис. 13-1), которые покрыты микроворсинками. Плазматическая мембрана пронизана микрофиламентами, образующими поддерживающий цитоскелет (см. рис. 13-2). Поверхность канальцев отделена от остальной межклеточной поверхности соединительными комплексами, состоящими из плотных контактов, щелевых контактов и десмосом. Внутривенная сеть канальцев дренируется в тонкостенные терминальные жёлчные протоки или дуктулы (холангиолы, канальцы Геринга), выстланные кубическим эпителием. Они заканчиваются в более крупных (междольковых) жёлчных протоках, расположенных в портальных трактах. Последние разделяются на мелкие (диаметром менее 100 мкм), средние (± 100 мкм) и крупные (более 100 мкм).

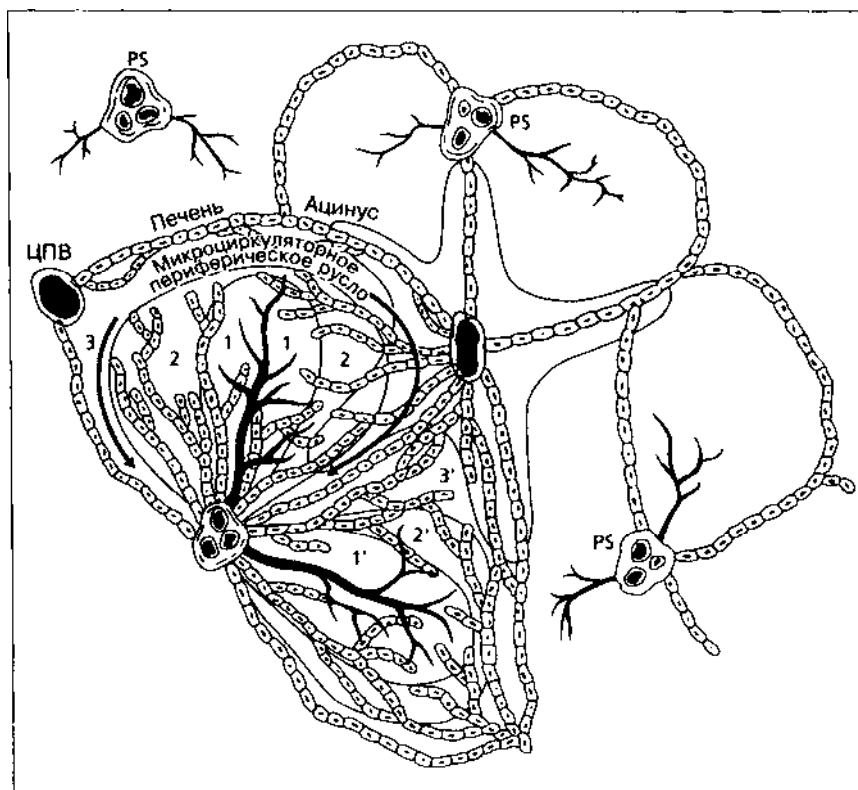


Рис. 1-13. Кровоснабжение простого ацинуса печени, зональное расположение клеток и микроциркуляторное периферическое русло. Ацинус занимает примыкающие секторы соседних шестиугольных полей. Зоны 1, 2 и 3 соответственно представляют области, снабжаемые кровью с I, II и III степенью содержания кислорода и питательных веществ. В центре этих зон находятся терминальные ветви приносящих сосудов, жёлчных протоков, лимфатических сосудов и нервов (PS), а сами зоны простираются до треугольных портальных полей, из которых выходят эти ветви. Зона 3 оказывается на периферии микроциркуляторного русла ацинуса, поскольку её клетки так же удалены от афферентных сосудов своего ацинуса, как и от сосудов соседнего ацинуса. *Перивенулярная* область образуется наиболее удалёнными от портальной триады частями зоны 3 нескольких прилежащих ацинусов. При повреждении этих зон повреждённая область приобретает вид морской звезды (затемнённая область вокруг терминальной печёночной вены, расположенной в её центре — ЦПВ). 1, 2, 3 — зоны микроциркуляции; 1', 2', 3' — зоны соседнего ацинуса [34]. **См. также цветную иллюстрацию на с. 768.**

Поверхность гепатоцитов ровная, за исключением нескольких участков прикрепления (десмосом). Из них в просвет жёлчных канальцев выдаются равномерно расположенные микроворсинки одинаковых размеров. На поверхности, обращённой к синусоиду, располагаются микроворсинки разной длины и диаметра, проникающие в перисинусоидальное тканевое пространство. Наличие микроворсинок свидетельствует об активной секреции или абсорбции (в основном жидкости).

Ядро содержит дезоксирибонуклеопротеин. Печень человека после полового созревания содержит тетраплоидные ядра, а в возрасте 20 лет — также октоплоидные ядра. Считается, что повышенная полиплоидность свидетельствует о предраковом состоянии. В хроматиновой сети обнаруживаются одно или два ядрышка. Ядро имеет двойной контур и содержит поры, обеспечивающие обмен с окружающей цитоплазмой.

Митохондрии также имеют двойную мембрану, внутренний слой которой образует складки, или кристы. Внутри митохондрий протекает огромное количество процессов, в частности окислительное фосфорилирование, при которых происходит освобождение энергии. В митохондриях содержится много ферментов, в том числе участвующих в цикле лимонной кислоты и бета-окислении жирных кислот. Энергия, высвобождающаяся в этих циклах, затем запасается в виде АДФ. Здесь протекает также синтез гема.

Шероховатая эндоплазматическая сеть (ШЭС) выглядит как ряд пластинок, на которых располагаются рибосомы. При световой микроскопии они окрашиваются базофильно. В них синтезируются специфические белки, особенно альбумин, белки свёртывающей системы крови и ферменты. При этом рибосомы могут сворачиваться в спираль, образуя полисомы. В ШЭС синтезируется Г-6-Фаза. Из свободных жирных кислот синтезируются триглицериды, которые в виде липопротеидных комплексов секретируются путём экзоцитоза. ШЭС может участвовать в глюконеогенезе.

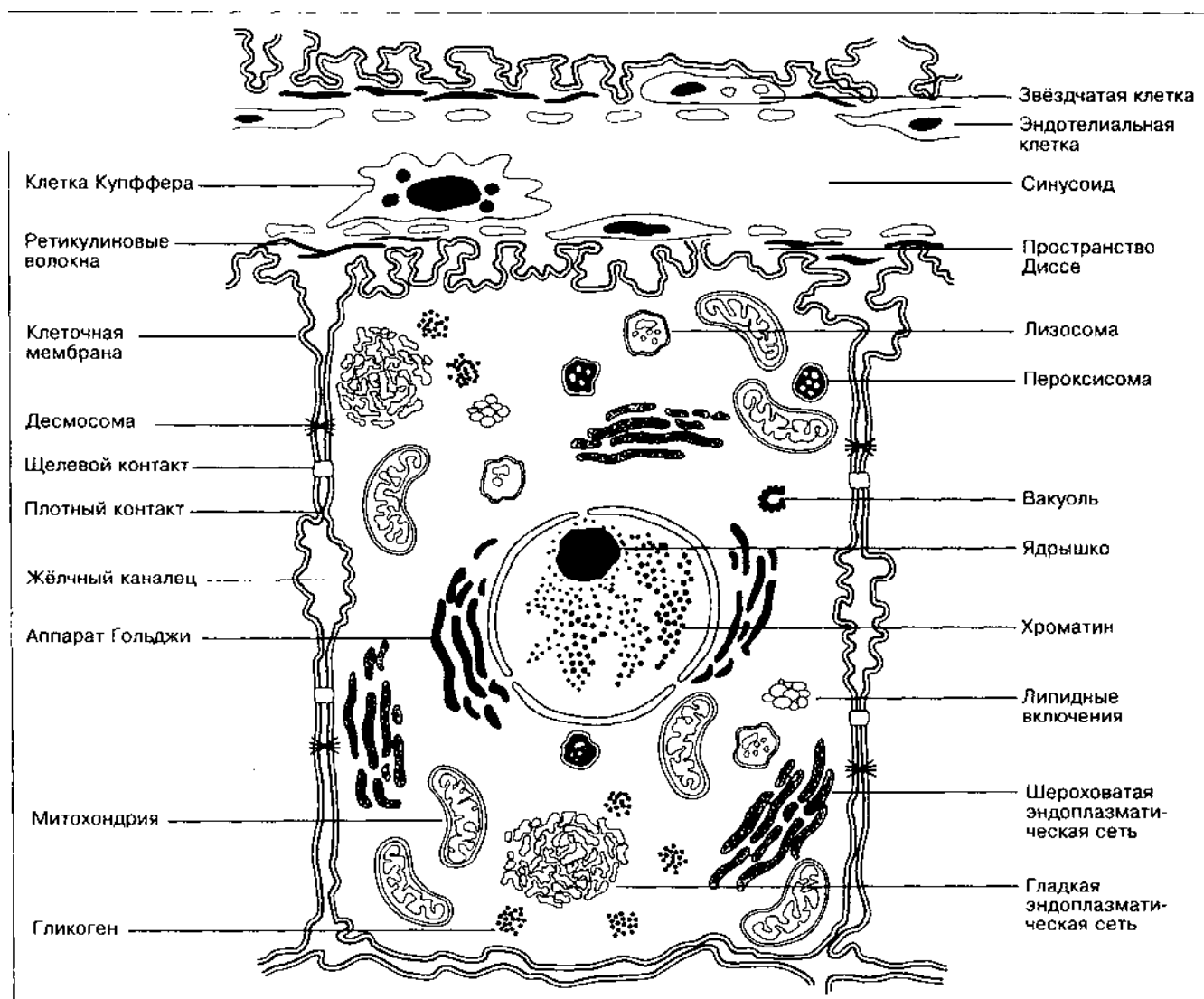


Рис. 1-14. Органеллы гепатоцита.

Гладкая эндоплазматическая сеть (ГЭС) образует тубулы и везикулы. Она содержит микросомы и является местом конъюгации билирубина, детоксикации многих лекарств и других токсичных веществ (система Р450). Здесь синтезируются стероиды, в том числе холестерин и первичные жёлчные кислоты, которые конъюгируют с аминокислотами глицином и таурином. Индукторы ферментов, например фенобарбитал, увеличивают размеры ГЭС.

Пероксисомы располагаются поблизости от ГЭС и гранул гликогена. Их функция неизвестна.

Лизосомы — плотные тельца, примыкающие к жёлчным канальцам. Они содержат гидролитические ферменты, при выделении которых клетка разрушается. Вероятно, они выполняют функцию внутриклеточной очистки от разрушенных органелл, срок жизни которых уже истёк. В них откладываются ферритин, липофусцин, жёлчный пигмент и медь. Внутри них можно наблюдать пиноцитозные вакуоли. Некоторые плотные тельца, расположенные около канальцев, называются *микротельцами*.

Аппарат Гольджи состоит из системы цистерн и пузырьков, которые также лежат около канальцев. Его можно назвать «складом веществ», предназначенных для экскреции в жёлчь. В целом эта группа органелл — лизосомы, микротельца и аппарат Гольджи — обеспечивает секвестрирование любых веществ, которые были поглощены и должны быть удалены, секретрированы или сохранены для метаболических процессов в цитоплазме. Аппарат Гольджи, лизосомы и канальцы подвергаются особенно выраженным изменениям при холестазе (см. главу 13).



Рис. 1-15. Электронно-микроскопическая картина части нормального гепатоцита. Я — ядро; Яд — ядрышко; М — митохондрии; Ш — шероховатая эндоплазматическая сеть; Г — гранулы гликогена; Л — лизосомы; МП — межклеточное пространство.

Цитоплазма содержит гранулы гликогена, липиды и тонкие волокна.

Цитоскелет, поддерживающий форму гепатоцита, состоит из микротрубочек, микрофиламентов и промежуточных филаментов [15]. Микротрубочки содержат тубулин и обеспечивают перемещение органелл и везикул, а также секрецию белков плазмы. Микрофиламенты состоят из актина, способны к сокращению и играют важную роль в обеспечении целостности и моторики канальцев, тока жёлчи. Длинные ветвящиеся филаменты, состоящие из цитокератинов, называют промежуточными филаментами [42]. Они соединяют плазматическую мембрану с перинуклеарной областью и обеспечивают стабильность и пространственную организацию гепатоцитов.

Синусоидальные клетки

Синусоидальные клетки (эндотелиальные клетки, клетки Купфера, звёздчатые и ямочные клетки) вместе с обращённым в просвет синусоида участком гепатоцитов образуют функциональную и гистологическую единицу [39].

Эндотелиальные клетки выстилают синусоиды и содержат фенестры, образующие ступенчатый барьер между синусоидом и пространством Диссе (рис. 1-16). Клетки Купфера прикреплены к эндотелию.

Звёздчатые клетки печени располагаются в пространстве Диссе между гепатоцитами и эндотелиальными клетками (рис. 1-17). *Пространство Диссе* содержит тканевую жидкость, оттекающую далее в лимфатические сосуды портальных зон. При нарастании синусоидального давления выработка лимфы в пространстве Диссе увеличивается, что играет роль в образовании асцита при нарушении венозного оттока из печени.

Клетки Купфера. Это очень подвижные макрофаги, связанные с эндотелием, которые окрашиваются пероксидазой и имеют ядерную оболочку. Они фагоцитируют крупные частицы и содержат вакуоли и лизосомы. Эти клетки образуются из моноцитов крови и имеют лишь ограниченную способность к делению. Они фагоцитируют по механизму эндоцитоза (пиноцитоза или фагоцитоза), который может опосредоваться рецепторами (абсорбционный) или происходить без участия рецепторов (жидкофазный) [41]. Клетки Купфера поглощают состарившиеся клетки, инородные частицы, опухолевые клетки, бактерии, дрожжи, вирусы и паразитов. Они захватывают и перерабатывают окисленные липопroteины низкой плотности (которые считаются атерогенными) [14] и удаляют денатурированные белки и фибрин при диссеминированном внутрисосудистом свёртывании крови.

Клетка Купфера содержит специфические мембранные рецепторы для лигандов, включая фрагмент Fc иммуноглобулина и компонент C3b комплемента, которые играют важную роль в представлении антигена.

Клетки Купфера активируются при генерализованных инфекциях или травмах. Они специфически поглощают эндотоксин и в ответ вырабатывают ряд факторов, например фактор некроза опухоли, интерлейкины, коллагеназу и лизосомальные гидролазы. Эти факторы усиливают ощущение дискомфорта и недомогания. Токсическое действие эндотоксина, таким образом, обусловлено продуктами секреции клеток Купфера, поскольку сам по себе он нетоксичен.

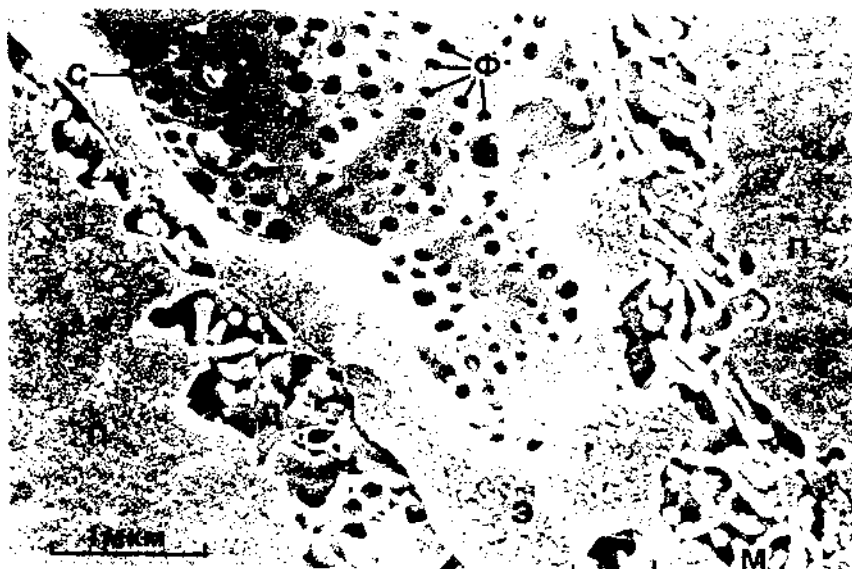


Рис. 1-16. Электронная микрофотография синусоида, на которой видны фенестры (Ф), образующие ситовидные пластинки (С). П — паренхиматозная клетка; Д — пространство Диссе; М — микроворсинки; Э — эндотелиальная клетка.

Рис. 1-17. Электронная микрофотография звёздчатой клетки печени. Видны характерные жировые капли (Ж). С — просвет синусоида; Д — пространство Диссе. П — паренхиматозная клетка. К — жёлчный каналец. Я — ядро. М — митохондрия, $\times 12\ 000$.

Клетка Купфера секретирует также метаболиты арахидоновой кислоты, в том числе простагландины [39].

Клетка Купфера имеет специфические мембранные рецепторы к инсулину, глюкагону и липопротеинам. Углеводный рецептор N-ацетилгликозамина, маннозы и галактозы может служить посредником в пиноцитозе некоторых гликопротеинов, особенно лизосомальных гидролаз. Кроме того, он опосредует поглощение иммунных комплексов, содержащих IgM.

В печени плода клетки Купфера выполняют эритробластоподобную функцию. Распознавание и скорость эндоцитоза клетками Купфера зависят от опсонинов, фибронекти-

на плазмы, иммуноглобулинов и тафтсина – естественного иммуномодуляторного пептида [25].

Эндотелиальные клетки. Эти оседлые клетки образуют стенку синусоидов. Фенестрированные участки эндотелиальных клеток (фенестры) имеют диаметр 0,1 мкм (см. рис. 1–16) и образуют ситовидные пластинки, которые служат биологическим фильтром между синусоидальной кровью и плазмой, заполняющей пространство Диссе. Эндотелиальные клетки имеют подвижный цитоскелет, который поддерживает и регулирует их размеры [11]. Эти «печёночные сита» фильтруют макромолекулы различного размера. Через них не проходят крупные, насыщенные триглицеридами хиломикроны, а более мелкие, бедные триглицеридами, но насыщенные холестерином и ретинолом остатки могут проникать в пространство Диссе [16]. Эндотелиальные клетки несколько различаются в зависимости от расположения в дольке. При сканирующей электронной микроскопии видно, что количество фенестр может значительно уменьшаться с образованием базальной мембраны [22]; особенно ярко эти изменения проявляются в зоне 3 у больных алкоголизмом.

Синусоидальные эндотелиальные клетки активно удаляют из кровообращения макромолекулы и мелкие частицы с помощью рецепторно-опосредованного эндоцитоза [40]. Они несут поверхностные рецепторы к гиалуроновой кислоте (главный полисахаридный компонент соединительной ткани), хондроитинсульфату и гликопротеину, содержащему на конце маннозу, а также рецепторы типа II и III к фрагментам Fc IgG и рецептор к белку, связывающему липополисахариды [37]. Эндотелиальные клетки выполняют очистительную функцию, удаляя ферменты, повреждающие ткани, и патогенные факторы (в том числе микроорганизмы). Кроме того, они очищают кровь от разрушенного коллагена и связывают и поглощают липопротеины.

Звёздчатые клетки печени (жирозапасающие клетки, липоциты, клетки Ито). Эти клетки расположены в субэндотелиальном пространстве Диссе. Они содержат длинные выросты цитоплазмы, некоторые из которых тесно контактируют с паренхиматозными клетками, а другие достигают нескольких синусоидов, где могут участвовать в регуляции кровотока и, таким образом, влиять на портальную гипертензию [6]. В нормальной печени эти клетки являются как бы основным местом хранения ретиноидов; морфологически это проявляется в виде жировых капель в цитоплазме. После выделения этих капель звёздчатые клетки становятся похожими на фибробласты. Они содержат актин и миозин и сокращаются при воздействии эндотелина-1 и вещества Р [36]. При повреждении гепатоцитов звёздчатые клетки утрачивают жировые капли, пролиферируют, мигрируют в зону 3, приобретают фенотип, напоминающий фенотип миофибробластов, и вырабатывают коллаген типа I, III и IV, а также ламинин. Кроме того, они выделяют протеиназы клеточного матрикса и их ингибиторы, например тканевый ингибитор металлопротеиназ (см. главу 19) [4, 23]. Коллагенизация пространства Диссе приводит к снижению поступления в гепатоцит субстратов, связанных с белком [46].

Ямочные клетки. Это очень подвижные лимфоциты – естественные киллеры, прикрепленные к обращенной в просвет синусоида поверхности эндотелия [10]. Их микроворсинки или псевдоподии проникают сквозь эндотелиальную выстилку, соединяясь с микроворсинками паренхиматозных клеток в пространстве Диссе. Эти клетки живут недолго и обновляются за счёт лимфоцитов циркулирующей крови, дифференцирующихся в синусоидах [43]. В них обнаруживаются характерные гранулы и пузырьки с палочками в центре. Ямочные клетки обладают спонтанной цитотоксичностью по отношению к опухолевым и инфицированным вирусом гепатоцитам.

Взаимодействия синусоидальных клеток

Между клетками Купфера и эндотелиальными клетками, как и между клетками синусоидов и гепатоцитами, происходит сложное взаимодействие. Активация клеток Купфера липополисахаридами подавляет поглощение гиалуроновой кислоты эндотелиальными клетками. Этот эффект, возможно, опосредуется лейкотриенами [12]. Образованные клетками синусоидов цитокины могут как стимулировать, так и подавлять пролиферацию гепатоцитов [26].

Внеклеточный матрикс

Внеклеточный матрикс становится видимым только при заболеваниях печени. В пространстве Диссе можно обнаружить все главные компоненты базальной мембраны, в том числе коллаген типа IV, ламинин, гепарансульфат, протогликан и фибронектин [9]. Все клетки, образующие синусоид, могут участвовать и в образовании матрикса. Матрикс, находящийся в пространстве Диссе, влияет на функцию гепатоцитов, изменяя экспрессию тканеспецифических генов, например гена альбумина, а также количество и порозность синусоидальных fenestrations [27]. Это может иметь значение для регенерации печени.

Нарушение микроциркуляции печени при патологии [46]

При заболеваниях печени, например при алкогольном поражении, может нарушаться микроциркуляция печени из-за коллагенизации пространства Диссе, образования базальной мембраны под эндотелием и изменения его fenestratedness [22]. Все эти процессы наиболее выражены в зоне 3. Они приводят к потере питательных веществ, предназначенных для гепатоцитов, и к развитию портальной гипертензии.

Адгезивные молекулы

При воспалении в печени часто обнаруживается инфильтрация лимфоцитами. Рецепторы на поверхности лимфоцитов, антиген, ассоциированный с функцией лейкоцитов (LFA-1), и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1 и ICAM-2) взаимодействуют между собой. В норме ICAM-1 экспрессируется в основном на клетках, выстилающих синусоиды, и в незначительной степени — на портальном и печёночном эндотелии (рис. 1-18) [1]. При реакциях отторжения трансплантата выявлена индукция ICAM-1 в эпителии жёлчных путей, эндотелии сосудов и в перивенулярных гепатоцитах. Экспрессия этих молекул адгезии на клетках жёлчных протоков показана при первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите [2].

Функциональная неоднородность [18]

Функции клеток, расположенных в периферической зоне кровообращения ацинуса, примыкающей к терминальным печёчным венам (зона 3), отличаются от функции клеток, примыкающих к терминальным печёчным артериям и портальным венам (зона 1; см. рис. 1-12 и 1-13; табл. 1-1) [19].

Ферменты цикла Кребса (ферменты синтеза мочевины и глутаминазы) в наиболее высоких концентрациях обнаруживаются в зоне 1, в то время как глутаминсинтетаза — в околовенозной зоне.

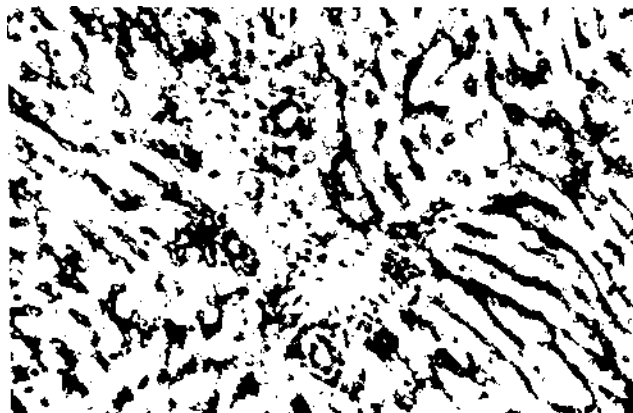


Рис. 1-18. Ткань нормальной печени, окрашенная на ICAM-1. Видно диффузное окрашивание клеток, выстилающих синусоиды, слабое окрашивание мембран некоторых гепатоцитов; жёлчные протоки не окрашиваются. **См. также цветную иллюстрацию на с. 768.**

Очевидно, что эти зоны различаются по снабжению кислородом: клетки зоны 3 получают кислород в последнюю очередь и особенно склонны к аноксическому повреждению.

Ферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарств, в основном сосредоточены в зоне 3. Это особенно ярко проявляется при индукции ферментов, например, фенobarбиталом. Наиболее высокие концентрации токсичных продуктов метаболизма лекарств обнаруживаются в гепатоцитах зоны 3. Кроме того, в них снижена концентрация глутатиона, поэтому гепатоциты зоны 3 оказываются особенно восприимчивыми к лекарственным повреждениям печени.

Таблица 1-1. Метаболизм гепатоцитов в зависимости от их расположения в зоне 3 (центральной) или в зоне 1 (перипортальной) [19]

	Зона 1	Зона 3
Углеводы	Гликогеногенез	Гликолиз
Белки	Синтез альбумина и фибриногена	Синтез альбумина и фибриногена
Цитохром P450	+	++
После воздействия фенobarбиталом	+	+++++++
Глутатион	++	—
Снабжение кислородом	+ + +	+
Образование жёлчи, зависящее от желчных кислот	++	—
Образование желчи, не зависящее от жёлчных кислот	—	++
Синусоиды	Мелкие Много анастомозов	Прямые Радиальные

Гепатоциты зоны 1 получают кровь с более высокой концентрацией жёлчных кислот и поэтому играют особенно важную роль в образовании жёлчи, зависящем от жёлчных кислот. Гепатоциты зоны 3 участвуют в образовании жёлчи, не зависящем от жёлчных кислот. Кроме того, имеются зональные различия в скорости переноса веществ из синусоидов в жёлчные каналцы.

Причины метаболических различий между зонами различны. Одни функции (гликогеногенез, гликолиз, кетогенез) зависят от направления движения крови по синусоидам, другие (осуществляемые цитохромом P450) — от скорости транскрипции генов, которая неодинакова в перивенулярных и перипортальных гепатоцитах [18]. В печени плода выявлены различия в экспрессии глутамин-синтетазы в разных участках ацинуса.

Перенос через синусоидальную мембрану [5]

Синусоидальная мембрана гепатоцита представляет собой домен, который содержит большое количество рецепторов и обладает высокой метаболической активностью. Он отделён от жёлчного каналца латеральным доменом, который участвует в межклеточном взаимодействии (см. рис. 1-14). Рецепторно-опосредованный эндоцитоз обеспечивает перенос крупных молекул, таких, как гликопротеины, факторы роста и белки-переносчики (трансферрин). Эти лиганды связываются с рецепторами синусоидальной мембраны, которые образуют окаймлённые клатрином ямки, обеспечивающие начало эндоцитоза. Судьба лиганда внутри клетки различна (рис. 1-19). Многие лиганды переносятся в лизосомы, где разрушаются, а рецепторы возвращаются на синусоидальную мембрану для повторного использования. Некоторые лиганды переносятся в составе пузырьков через клетку и выделяются в просвет жёлчных каналцев.

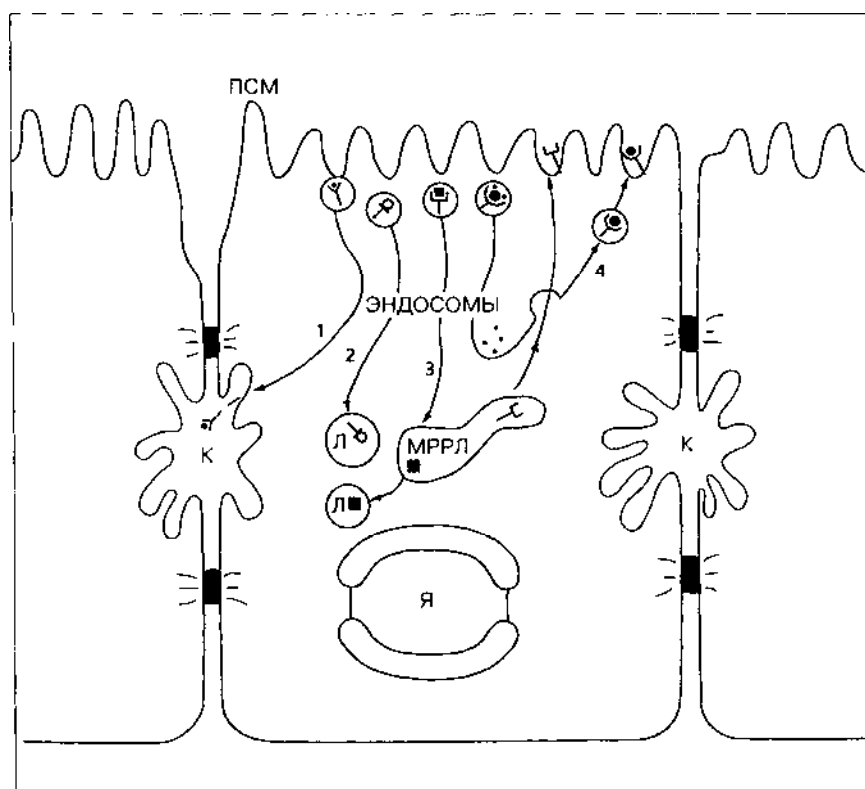


Рис. 1-19. Пути эндоцитоза начиная от синусоидальной мембраны. ПСМ — плазматическая синусоидальная мембрана; К — жёлчный каналец; Л — лизосома; Я — ядро; МРРЛ — место разделения рецептора и лиганда). -Рецепторы, связанные с лигандами, группируются, образуя окаймлённую ямку. Происходит эндоцитоз, приводящий к образованию окаймлённого пузырька, который затем теряет клатриновую оболочку и сливается с другими пузырьками с образованием ранней эндосомы (участок сортировки). В дальнейшем возможны следующие пути: 1 — пузырёк переносится к жёлчному каналцу, где лиганд и рецептор выделяются (транскитоз, например, полимерного IgA); 2 — перенос лиганда и рецептора в лизосому, где они разрушаются; 3 — рецептор и лиганд переносятся в МРРЛ. Рецептор отделяется от лиганда и возвращается на плазматическую мембрану синусоида. Лиганд входит в лизосому и разрушается (например, липопротеины низкой плотности, асиалогликопротеины, инсулин); 4 — лиганд и рецептор возвращаются на плазматическую мембрану (например, трансферрин и его рецептор после выделения железа).

Эпителиальные клетки жёлчных канальцев

Эпителиальные клетки жёлчных канальцев удалось выделить из печени крысы [3] и получить их короткоживущую культуру. Показано, что эти клетки осуществляют рецепторно-опосредованный эндоцитоз фактора роста эпидермиса и его экзоцитоз, регулируемый секретинном [24].

Глава 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Биохимические исследования

Биохимические исследования необходимы для выявления болезни, диагностического поиска, оценки тяжести поражения, определения прогноза и осуществления контроля за эффективностью лечения (табл. 2-1). Не существует какого-либо одного, универсального анализа, но не следует также прибегать и к множеству различных исследований. Чем больше проводится необоснованных исследований, тем больше шансов выявить незначимые отклонения биохимических показателей, что затрудняет процесс диагностики. Следует ограничиваться небольшим количеством относительно простых исследований, имеющих высокую диагностическую ценность.

При выявлении отклонения может понадобиться повторное исследование для подтверждения истинного характера обнаруженных изменений и исключения ошибки лаборатории.

К наиболее распространённым показателям, учитываемым при обследовании больных с желтухой (см. главу 12), относятся активность ЩФ и сывороточных трансаминаз. Изолированное повышение уровня неконъюгированного билирубина в сыворотке свидетельствует о возможном синдроме Жильбера или гемолизе.

Тяжесть поражения клеток печени оценивают по уровню общего билирубина, альбумина и активности трансаминаз в сыворотке, а также протромбиновому времени после введения витамина К.

О *минимальном печёночно-клеточном поражении* свидетельствует незначительное повышение активности трансаминаз, а в ряде случаев — уровня билирубина в сыворотке. Эти изменения могут быть вызваны действием алкоголя на печень (в этом случае особую диагностическую ценность представляет определение активности сывороточной ГГТП) и компенсированным циррозом печени, хотя их причиной могут быть также сердечная недостаточность и лихорадка.

Инфильтративное поражение печени, обусловленное амилоидозом, первичным раком или метастазами, гемобластозом можно заподозрить при повышении активности ЩФ при отсутствии желтухи.

Наличие фиброза можно установить, определив уровень в сыворотке пептида проколлагена типа III (см. главу 19).

Таблица 2-1. Основные показатели при заболеваниях печени

Показатель	Нормальные значения	Диагностическая ценность
Билирубин:		
общий	5—17 мкмоль/л*	Выявление желтухи, оценка тяжести
связанный	Менее 5 мкмоль/л	Болезнь Жильбера, гемолиз
ЩФ	35-130 МЕ/л	Диагностика холестаза, инфильтрации печени
АсАТ	5-40 МЕ/л	Ранняя диагностика печёночно-клеточного поражения, контроль за динамикой заболевания
АлАТ	5-35 МЕ/л	При алкоголизме активность АлАТ ниже, чем активность АсАТ
ГГТП	10-48 МЕ/л	Диагностика алкогольного эксцесса и билиарного холестаза
Альбумин	35-50 г/л	Оценка тяжести поражения печени
□-Глобулин	5-15 г/л	Диагностика хронического гепатита и цирроза, контроль за динамикой заболевания
Протромбиновое время (после введения витамина К)	12-16 с	Оценка тяжести поражения печени

*0,3-1,0мг%.

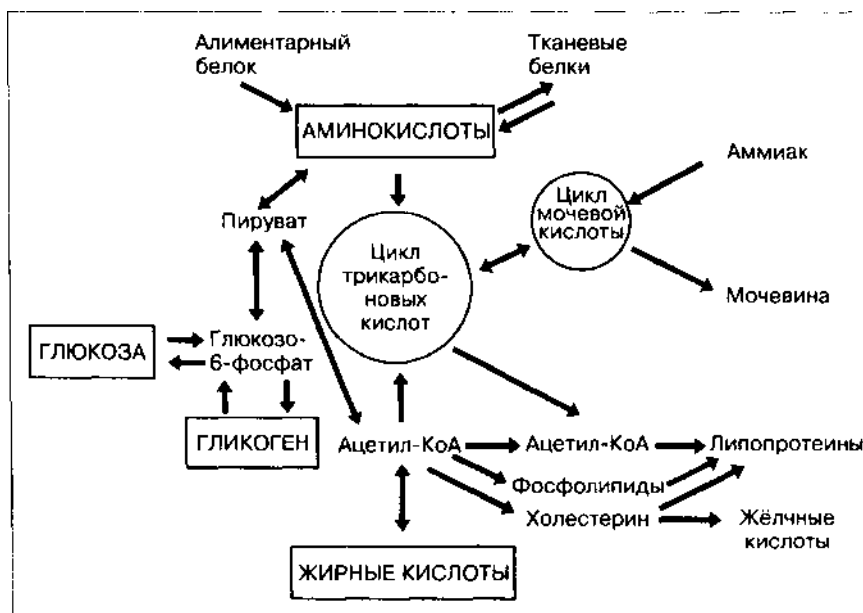


Рис. 2-1. Важные пути метаболизма белков, углеводов и жиров в печени.

Результаты *стандартных исследований* (определение уровня билирубина и активности ферментов) позволяют решить, какие дополнительные, более специфичные исследования следует провести. К ним относятся *вирусологические* (определение маркёров вирусов гепатита) и *иммунологические* (например, определение антимитохондриальных антител при первичном билиарном циррозе) исследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) так же важны в диагностике, как и биопсия печени.

Печень — центральный орган метаболизма белков, углеводов и жиров (рис. 2-1) и играет важную роль в метаболизме лекарственных препаратов. Количественные методы оценки функции печени, для проведения которых используются специфические субстраты печёночного обмена (галактоза, кофеин и лидокаин), прежде всего дают представление скорее о *функции* печени, чем о *повреждении* её ткани (см. с. 21). Количественное определение рецепторов асиалогликопротеина также характеризует «функционирующую массу» печени.

Жёлчные пигменты

Билирубин

Метаболизм билирубина подробно описан в главе 12.

Уровень билирубина в сыворотке повышается как при холестатических, так и при печёочно-клеточных поражениях и сопровождается повышением активности печё-ночных ферментов. При этом билирубин находится преимущественно в связанном состоянии. Изолированное повышение уровня билирубина в сыворотке (без повышения активности ферментов) может носить семейный характер или быть следствием гемолиза (рис. 2-2).

Концентрацию билирубина в сыворотке определяют методом ван ден Берга с использованием диазореактива. Прямая реакция на 10-й минуте позволяет определить уровень связанной фракции билирубина. Уровень общего билирубина определяют в присутствии активатора (кофеина бензоата или метанола). Уровень неконъюгированного билирубина (непрямой фракции) определяют путём вычитания количества конъюгированного билирубина из общего его содержания.

При определении уровня билирубина с помощью диазореактива возможны техни-ческие погрешности, поэтому нельзя ставить диагноз лишь на основании результатов этого исследования [5]. Уровень билирубина можно определять более точными мето-

дами — с помощью тонкослойной хроматографии, высокоэффективной газожидкостной хроматографии и щелочного метанолиза. Указанные методы являются довольно сложными, что препятствует их широкому применению в клинике [3].

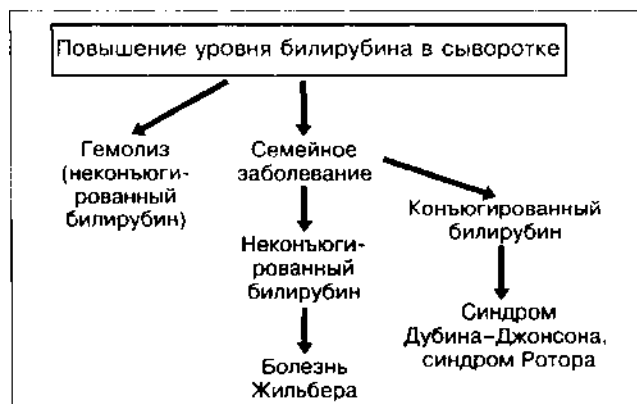


Рис. 2-2. Диагностический алгоритм у больных с изолированным повышением уровня общего билирубина в сыворотке

Важно исследовать кал больных с желтухой. Обесцвеченный кал свидетельствует о холестатическом варианте желтухи, но может также встречаться при паренхиматозных поражениях. При гемолитической желтухе окраска кала нормальная. Изредка обесцвеченный кал наблюдается при тяжёлом дефиците УДФ-глюкуронилтрансферазы.

В моче здоровых людей и больных с неконъюгированной гипербилирубинемией билирубин не выявляется. У больных с холестатическим поражением печени небольшое количество связанного билирубина плазмы фильтруется почечными клубочками. В почечных канальцах часть его реабсорбируется, а оставшаяся часть выводится с мочой, придавая ей тёмный цвет.

Для определения концентрации связанного билирубина в моче применяют индикаторные полоски, которые очень удобны и дают довольно точные результаты.

Диагностическая роль билирубинурии. При остром вирусном гепатите билирубин обнаруживается в моче до появления уробилиногена или развития желтухи. При лихорадке неясной этиологии наличие билирубинурии свидетельствует в пользу гепатита.

В качестве скринингового исследования определение билирубина в моче представляет определённую ценность в диагностике преджелтушного периода гепатита. Однако чувствительность этого исследования у больных с изолированным повышением активности печёночных ферментов невелика [1].

Уробилиноген

Под влиянием бактерий билирубин в кишечнике превращается в бесцветные тетрапиррольные соединения, которые называют общим термином «уробилиноген». Приблизительно 20% от его общего количества абсорбируется в кишечнике и затем вновь экскретируется печенью с жёлчью. Небольшая часть уробилиногена выделяется с мочой. Содержание уробилиногена в моче используют в дифференциальном диагнозе заболеваний печени и жёлчных путей. При полной обструкции жёлчного протока, когда билирубин не поступает в кишечник, уробилиноген в моче может отсутствовать. Более чувствительные тесты, позволяющие определять уровень уробилиногена в сыворотке, а также визуализационные методы диагностики вытеснили метод определения концентрации уробилиногена в моче. Исследование содержания уробилиногена и билирубина в моче часто даёт ложноотрицательные результаты и поэтому не играет существенной роли в диагностике заболеваний печени [1].

Бромсульфалеиновая проба

Бромсульфалеин (БС) быстро выводится печенью и экскретируется с жёлчью. Для оценки функции печени при отсутствии желтухи прибегают к внутривенному введению БС. Однако высокая стоимость, возможные побочные эффекты, которые могут быть смертельными, и неудобства, присущие этому исследованию, обуславливают редкое его применение в настоящее время.

При подозрении на синдром Дубина–Джонсона кровь для исследования берут через 45 мин и через 2 ч после введения препарата. Концентрация БС через 2 ч более высокая, чем через 45 мин после введения, и является следствием возврата конъюгированного красителя в сосудистое русло после нормального первоначального захвата его печенью [4].

Проба с индоцианином зелёным

Индоцианин зелёный удаляется из сосудистого русла печенью. Он находится в неконъюгированном состоянии. Внепеченочного пути экскреции препарата не существует. Индоцианин зелёный не участвует также в энтерогепатической циркуляции. По сравнению с бромсульфалеиновой пробой метод исследования с индоцианином зелёным более безопасный и специфичный, хотя и более дорогой. Его применяют для оценки печёночного кровотока [2].

Определение активности сывороточных ферментов

По активности сывороточных ферментов можно установить вариант поражения печени (паренхиматозный или холестатический). Однако этот показатель не даёт возможности отдифференцировать одну форму гепатита от другой или определить, является ли холестаз внутри- или внепеченочным. Активность ферментов печени позволяет определить показания для проведения специфических серологических тестов, визуализационных методов исследования и биопсии печени. При этом следует ограничиться лишь небольшим количеством исследований, в частности определением активности АсАТ и ЩФ, а иногда и АлАТ. На некоторые биохимические показатели у больных с заболеваниями печени влияет характер питания, например содержание жиров в пище [2].

Щелочная фосфатаза

Активность ЩФ повышается при холестазах и в меньшей степени при поражении гепатоцитов (рис. 2–3). Механизмы этого повышения довольно сложные [6]. Увеличение синтеза ЩФ гепатоцитами связано с повышенным образованием белка и РНК. Выделение фермента в сыворотку может быть обусловлено его проникновением из канальцев в синусоиды через разрыхлённые плотные контакты. Повышение активности ЩФ связано также с повышенным выделением ЩФ в синусоиды из плазматических мембран гепатоцитов.

Печёночную фракцию фермента можно отделить от костной путём фракционирования сывороточной ЩФ на изоферменты, однако это исследование можно выполнить далеко не во всех клиниках. Изолированное повышение активности ЩФ может быть обусловлено кишечной фракцией фермента [7]. В пользу гепатобилиарного происхождения ЩФ свидетельствует одновременное повышение активности ГГТП. Повышение активности ЩФ наблюдается иногда при первичных или метастатических опухолях печени, даже при отсутствии желтухи или поражения костей. Повышение активности ЩФ при нормальном уровне билирубина в сыворотке отмечается и при других очаговых и инфильтративных поражениях печени, например при амилоидозе, абсцессах, лейкозах или гранулёмах. Неспецифическое незначительное повышение активности ЩФ наблюдается при многих заболеваниях, в том числе при лимфогранулематозе и сердечной недостаточности. Это, по-видимому, обусловлено локальной обструкцией внутрипечёночных жёлчных протоков.

γ-Глутамилтранспептидаза

Активность ГГТП повышается при холестатических и паренхиматозных поражениях. При холестазах это повышение происходит параллельно с повышением активности ЩФ и служит подтверждением гепатобилиарного происхождения ЩФ (см. выше). Концентрация ГГТП повышается при метастатических опухолях печени. Это повышение хотя и непостоянно, но наблюдается чаще, чем повышение активности ЩФ.

Изолированное повышение активности ГГТП в сыворотке отмечается у людей, злоупотребляющих алкоголем, даже при отсутствии грубых изменений печени. Это, возможно, является следствием индукции активности микросомальных ферментов. У таких людей часто отмечается жировая дистрофия печени. При фиброзе, циррозе и гепатите алкогольной этиологии параллельно с повышением активности ГГТП возрастает активность и других печёночных ферментов в сыворотке [5].

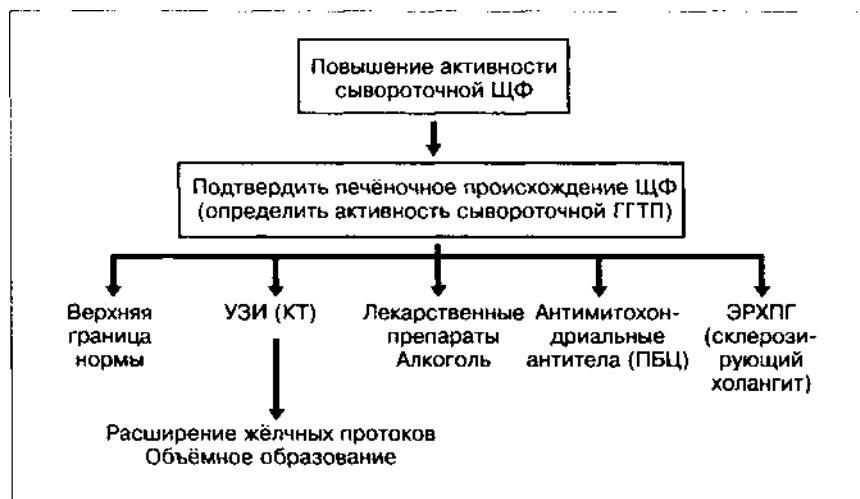


Рис. 2-3. Диагностический алгоритм при изолированном повышении активности сывороточной ЩФ или ГГТП. ПБЦ — первичный билиарный цирроз; ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

Активность ГГТП зависит от многих причин, что обуславливает низкую специфичность её как диагностического критерия. К этим причинам относятся болезни печени и жёлчных путей, алкоголизм и приём некоторых лекарств, например барбитуратов или фенитоина. Скрининговое исследование активности ГГТП сыворотки позволяет выявить группу людей, злоупотребляющих алкоголем, хотя у трети из них активность ГГТП не повышается. Выявление повышенной активности ГГТП нередко служит поводом для проведения необоснованно большого количества исследований у пациентов, не употребляющих алкоголь или употребляющих его лишь изредка и не страдающих алкогольной зависимостью.

Трансаминазы

Аспартатаминотрансфераза (глутаматоксалацетаттрансаминаза, АсАТ) — митохондриальный фермент, присутствующий в больших количествах в сердце, печени, скелетной мускулатуре и почках. Активность этого фермента в сыворотке повышается при любом остром повреждении тканей, по-видимому, вследствие его выхода из повреждённых клеток.

Аланинаминотрансфераза (глутаминпируваттрансаминаза, АлАТ) — цитоплазматический фермент, также присутствующий в печени [8]. Абсолютное количество этого фермента меньше, чем АсАТ; при этом в печени его содержится больше, чем в миокарде и в скелетных мышцах. Таким образом, по сравнению с АсАТ повышение активности сывороточной АлАТ более специфично для поражения печени.

Определение активности трансаминаз играет роль в ранней диагностике вирусного гепатита. Её следует определять как можно раньше, так как уже через неделю

после начала заболевания она снижается до нормы. Несмотря на снижение активности трансаминаз, может развиваться острый некроз печени со смертельным исходом. Важно определение активности трансаминаз в динамике.

Особенно высокая активность ферментов этой группы может отмечаться на ранних стадиях острого холестаза, в частности при холедохолитиазе [3] и недостаточности кровообращения.

Иногда при очередном плановом обследовании выявляется высокая активность трансаминаз (рис. 2-4). Причиной этого могут быть ожирение, сахарный диабет, алкогольная интоксикация, гепатотоксическое действие лекарств или недостаточность кровообращения. Необходимо исключить хронический вирусный и аутоиммунный гепатиты, а также гемохроматоз. Более редкая причина повышения активности трансаминаз – дефицит α_1 -антитрипсина. Для уточнения диагноза необходима биопсия печени [4]. При бессимптомном течении заболевания и умеренном повышении уровня трансаминаз выполнение биопсии печени следует отсрочить. При этом необходим динамический контроль за активностью ферментов.

При циррозе активность трансаминаз может быть различной. Особенно высокая активность ферментов выявляется при хроническом гепатите с активным воспалительным процессом. Для алкогольного поражения печени значительное повышение активности трансаминаз нехарактерно. Высокое отношение АсАТ/АлАТ (более 2) свидетельствует в пользу алкогольного гепатита и цирроза [1]. Это обусловлено повреждением гепатоцитов и дефицитом пиридоксаль-5-фосфата (витамин В⁶).

Другие ферменты печени

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – относительно нечувствительный показатель паренхиматозного поражения, который в широкой клинической практике не используется. Значительное повышение активности ЛДГ отмечается у больных с различными опухолями, особенно при вовлечении печени.

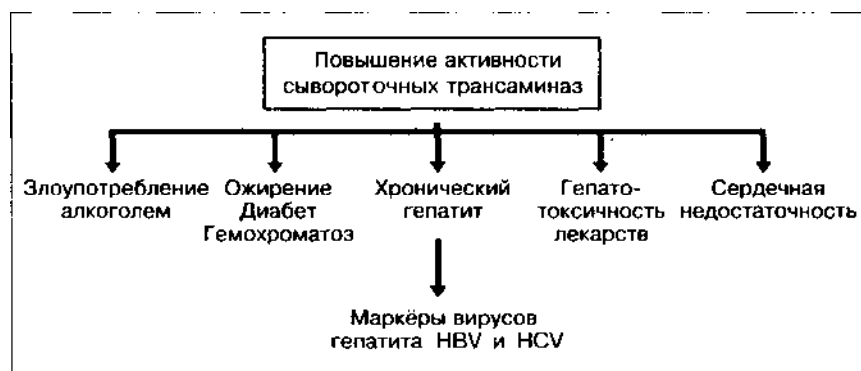


Рис. 2-4. Алгоритм обследования больного при случайном выявлении изолированного повышения активности сывороточных трансаминаз.

Количественное исследование функции печени (табл. 2-2)

Хронические заболевания печени характеризуются наличием длительного латентного периода с минимальной неспецифической клинической симптоматикой (стадия компенсации). В терминальной стадии заболевания развиваются асцит, желтуха, энцефалопатия и прекома (стадия декомпенсации). Уровень альбумина и протромбина в сыворотке позволяет оценить синтетическую функцию печени, которая в большинстве случаев остаётся нормальной в течение длительного времени. *Количественное исследование функции печени* в динамике на ранних стадиях позволяет осуществлять контроль эффективности лечения и судить о прогнозе, но диагностического значения не имеет.

При билиарном циррозе у крыс определение дыхательного теста в динамике позволяет прогнозировать продолжительность жизни животных. У 78 больных циррозом

печени определение скорости элиминации галактозы, аминопириновая дыхательная проба и тест выведения индоцианина позволяли прогнозировать выживаемость (рис. 2-5), но не имели существенных преимуществ по сравнению с системой критериев Чайлда (Пью) [7]. У 190 больных с алкогольным циррозом аминопириновая дыхательная проба имела прогностическое значение в группах А и В по Чайлду, но не в группе С [11]. Сложность этих методов исследования и отсутствие существенных преимуществ перед стандартными лабораторными исследованиями и системой критериев Чайлда позволяют в настоящее время применять их лишь в исследовательских целях.

Проба с нагрузкой галактозой

Галактоза — безвредное вещество. Её можно вводить внутривенно в дозе, достаточной для насыщения ферментной системы, отвечающей за её элиминацию. Скорость элиминации галактозы зависит от её фосфорилирования галактокиназой. При этом необходимо учитывать часть введённой дозы, которая элиминируется внепечёночным путём. Эта проба довольно точно отражает функцию печёночных клеток, но требует многократного определения уровня галактозы в течение 2 ч.

Дыхательные пробы

Аминопирин превращается путём N-деметилирования системой цитохрома P450 (локализуемой в микросомальной фракции гепатоцитов) в углекислый газ. Это вещество по своим свойствам соответствует требованиям, предъявляемым к дыхательным пробам при исследовании функции печени [2]. Аминопирин метят радиоактивным изотопом ^{14}C и назначают перорально. Пробы выдыхаемого воздуха собирают с двухчасовыми интервалами. Концентрация ^{14}C в выдыхаемом CO_2 коррелирует со скоростью снижения радиоактивности плазмы. Проба отражает оставшуюся массу функционирующих микросом и жизнеспособной печёночной ткани. Результаты, полученные в опытах на крысах с моделью цирроза печени, свидетельствуют о том, что снижение N-деметилирования возникает вследствие потери функционирующей массы гепатоцитов; при этом функциональная активность, приходящаяся на один гепатоцит, остаётся неизменной. Исследование имеет прогностическое значение [7] и позволяет осуществлять контроль за эффективностью лечения (его роль в диагностике невелика). Пробу с аминопирином можно использовать для изучения влияния лекарственных препаратов на функцию микросомальных ферментов печени.

Таблица 2-2. Количественное исследование функции печени

Локализация	Субстрат	Функция
Цитозоль	Галактоза*	Галактокиназа (фосфорилирование)
Микросомы (система цитохрома P450)	Аминопирин	N-деметилирование
	Кофеин	N-деметилирование
	Лидокаин	N-деэтирование
	Антипирин	Гидроксирование/ деметилирование
Плазматическая мембрана	Гликопротеин с концевым остатком галактозы	Асиалогликопротеиновый рецептор

* В низкой дозе позволяет оценить печеночный кровоток.

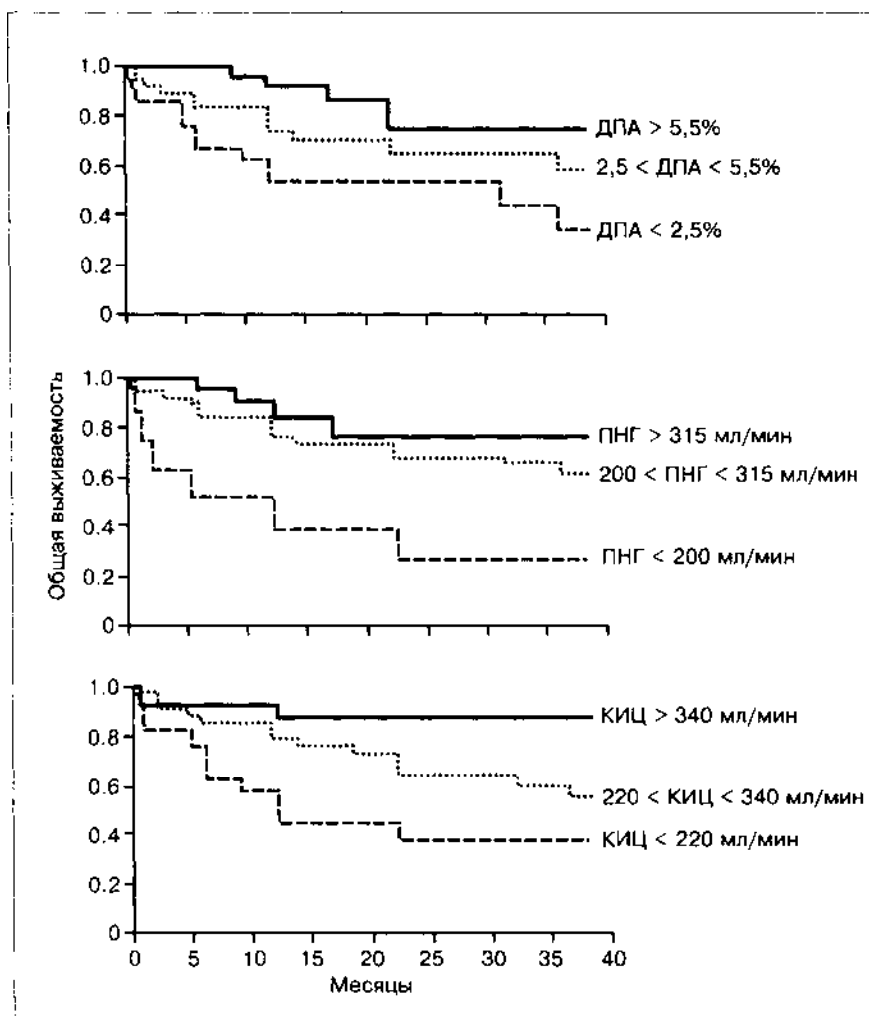


Рис. 2-5. Кривые выживаемости по Каплану—Мейеру у 78 больных циррозом печени, построенные на основании результатов дыхательной пробы с аминопирином (ДПА), пробы с нагрузкой галактозой (ПНГ) и клиренса индоцианина (КИЦ) [7].

Меченные ^{14}C кофеин и фенацетин также можно использовать при проведении дыхательных проб. Проба с нагрузкой ^{14}C -галактозой позволяет оценить ферменты, локализующиеся в цитозоле. Все дыхательные пробы сложные и дорогостоящие, поэтому маловероятно, что они найдут широкое применение в будущем.

Выведение кофеина слюнными железами

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) почти полностью метаболизируется путём N-деметилирования в микросомальной системе печени (цитохром P448). Метилксантины экскретируются с мочой. Уровень кофеина в сыворотке и слюнных железах можно исследовать методом иммуноферментного анализа [6,13]. Скорость выведения кофеина со слюной в течение ночи хорошо коррелирует с его клиренсом, а также с результатами дыхательной пробы с аминопирином [13]. Исследование выведения кофеина слюнными железами является простым способом оценки нарушения функции печени. На клиренс кофеина могут влиять различные факторы: курение ускоряет метаболизм кофеина за счёт индукции ферментов, некоторые препараты, например циметидин, тормозят распад кофеина; клиренс кофеина снижается с возрастом. При многократном определении клиренса кофеина у одного и того же больного доза кофеина должна быть одинаковой, так как его клиренс зависит от дозы [3].

Проба с лидокаином

Метаболизм лидокаина осуществляется путём окислительного N-деэтилирования системой цитохрома P450; при этом образуется *моноэтилгли-цинэксилдид* (МЭГЭ), уровень которого коррелирует со скоростью выведения лидокаина. Определение концентрации МЭГЭ в сыворотке после внутривенного введения лидокаина позволяет количественно оценить функцию печени. Концентрация МЭГЭ подвержена значительным колебаниям у людей со здоровой печенью и у больных с лёгким нарушением её функции [8, 10]. Значительное снижение этого показателя наблюдается при циррозе печени, причём степень снижения коррелирует с прогнозом заболевания [1]. При проведении дифференциального диагноза между циррозом и незначительным поражением печени исследование выведения галактозы и аминопириновая дыхательная проба более информативны.

Проба с антипирином

Антипирин имеет длительный период полураспада, который у больных с тяжёлым поражением печени может превышать 30 ч, поэтому пробы крови и слюны для исследования приходится брать на протяжении длительного времени, что ограничивает применение этой пробы в диагностических целях.

Определение асиалогликопротеиновых рецепторов

Гепатоциты выводят асиалогликопротеины (с концевым остатком галактозы) из сосудистого русла благодаря наличию специфических рецепторов на синусоидальной мембране гепатоцитов. При паренхиматозных поражениях печени количество этих рецепторов уменьшается. О нём судят по степени захвата печенью меченного ^{99m}Tc галактозилнеогликальбумина (асиалогликопротеинового аналога), которую определяют с помощью стандартной сцинтилляционной камеры при однократном исследовании пробы крови. Результаты исследования коррелируют с тяжестью заболевания (определяемой по системе критериев Чайлда), результатами дыхательной пробы с аминопирином и клиренсом индоцианина. Средняя концентрация рецепторов в терминальной стадии цирроза печени составляет $0,35 \pm 0,07$ мкмоль/л по сравнению с $0,83 \pm 0,06$ мкмоль/л в контрольной группе [9]. Аналогичные результаты получают при использовании человеческого сывороточного альбумина, меченного ^{99m}Tc -диэтилентриам и нпентаацетат-галактозиллом [5]. Количество рецепторов уменьшается при остром гепатите и вновь увеличивается в периоде выздоровления [12]. Несмотря на многообещающие результаты, это исследование проводят лишь в особых случаях.

Экскреторная способность печени (бромсульфалеиновая проба)

Старый метод исследования скорости элиминации внутривенно введённого БС из сосудистого русла позволяет оценить поглотительную и экскреторную способность гепатоцитов. Этот метод не нашёл применения в клинике в связи с его сложностью, высокой стоимостью и возможными осложнениями [4].

Метаболизм липидов и липопротеинов

Липиды

Печень — основной орган метаболизма липидов (холестерин фосфолипиды, триглицериды) и липопротеинов (ЛП). Липиды нерастворимы в воде, а ЛП, гидрофобные внутри и гидрофильные снаружи, могут транспортироваться в плазму.

Холестерин (ХС) обнаруживается в клеточных мембранах и является предшественником жёлчных кислот и стероидных гормонов. Он синтезируется в печени, тонкой кишке и других органах. Часть холестерина абсорбируется в кишечнике и достигает печени в связанном с хиломикронами состоянии. ХС образуется в основном из аце-

тил-КоА в микросомальной фракции и в цитозоле (рис. 2-6). Его синтез в печени подавляется высокохолестериновой диетой и голоданием и усиливается при наложении билиарной фистулы или перевязке жёлчного протока, а также при образовании кишечной лимфатической фистулы. Ключевая реакция в процессе биосинтеза холестерина — превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) в мевалонат с участием фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Механизмы, регулирующие этот процесс, неизвестны. ХС, содержащийся в мембранах и в жёлчи, представлен преимущественно свободной фракцией. Основной путь выведения холестерина — его экскреция с жёлчью. В плазме и некоторых органах, например в печени, надпочечниках и коже, также обнаруживают эфиры холестерина (холестерин, этерифицированный жирными кислотами с длинной цепью). Эфиры ХС являются менее полярными, чем свободный холестерин, и поэтому ещё менее растворимыми в воде. Этерификация происходит в плазме под действием синтезируемого в печени фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (Л ХАТ).

Фосфолипиды — гетерогенная группа веществ. Они состоят из одного или более остатков фосфорной кислоты и другой полярной группы. Последняя может быть представлена разными основаниями, например холином или этаноламином. Кроме того, в состав фосфолипидов входят остатки жирных кислот с длинной цепью. Фосфолипиды химически более активны, чем холестерин и его эфиры. Фосфолипиды являются важной составной частью клеточных мембран и участвуют во многих химических реакциях. Из фосфолипидов плазмы и клеточных мембран наибольшая часть приходится на фосфатидилхолин (лецитин).

Триглицериды (ТГ) по сравнению с фосфолипидами имеют более простое строение. Основной составной частью молекулы ТГ является глицерин, гидроксильные группы которого этерифицированы жирными кислотами. Содержащиеся в организме ТГ характеризуются значительным разнообразием входящих в их состав жирных кислот. ТГ служат энергетическим депо и средством переноса энергии от кишечника и печени к тканям.

Липопroteины

ЛП необходимы для транспорта и метаболизма липидов. ЛП — различные по плотности частицы, разделяющиеся при ультрацентрифугировании на отдельные фракции, что лежит в основе их классификации. Поверхностные слои ЛП состоят из нескольких типов аполипотеинов (табл. 2-3), свободного ХС и фосфолипидов. Внутренняя часть ЛП представлена эфирами ХС, ТГ и жирорастворимыми витаминами.

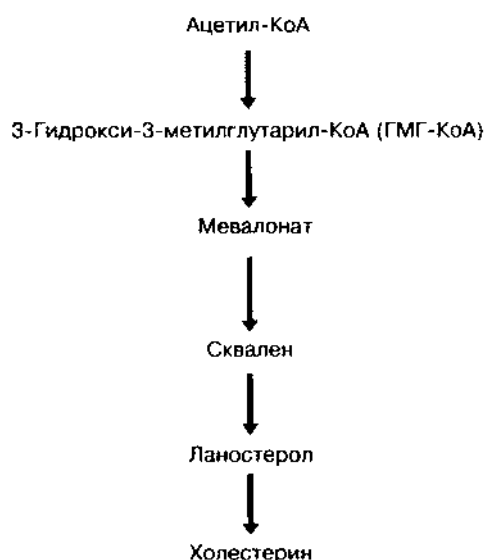


Рис. 2-6. Биосинтез холестерина.

Таблица 2-3. Свойства липопroteинов

Липопротеины	Аполипопротеины	Место образования	Переносчик
Хиломикроны	B-48, AI, C-II, E	Кишечник	Жиров, поступающих с пищей
ЛПОНП	B-100, C-II, E	Печень	Печёночных триглицеридов и холестерина
ЛПНП	B-100	Образуются из ЛПОНП	ХС
ЛПВП	A-1, A-II	Ткани	Эфиров ХС

Существует несколько путей метаболизма ЛП, среди которых ведущая роль принадлежит двум. Первый из них участвует в трансформации жиров, абсорбированных в кишечнике, а второй – в переработке эндогенных липидов (рис. 2-7). Эти пути имеют общие звенья.

Пищевые жиры всасываются в тонкой кишке и включаются в состав хиломикронов. Последние проникают в кровоток (через грудной лимфатический проток), где ТГ удаляются при участии фермента липопротеинлипазы. ТГ утилизируются или накапливаются в тканях. Остатки хиломикронов захватываются печенью, а ХС метаболизируется, включается в состав плазматических мембран либо выводится с жёлчью.

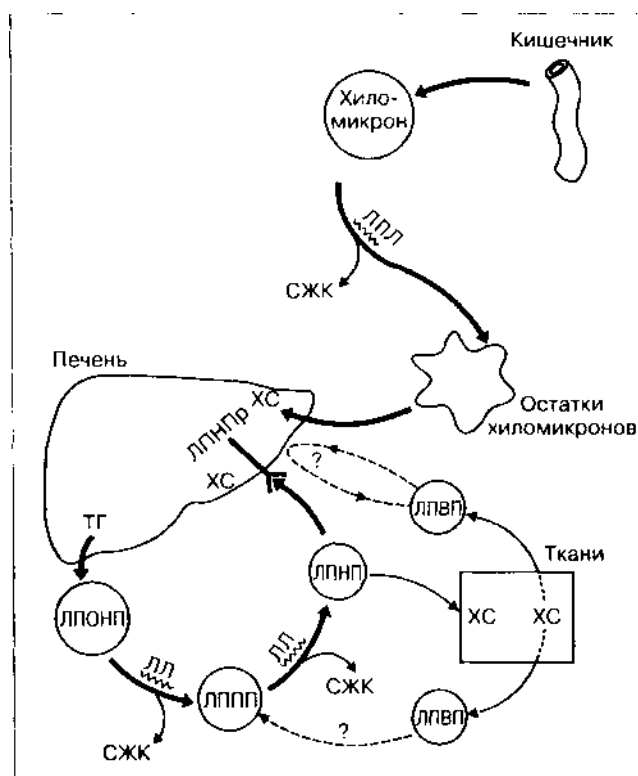


Рис. 2-7. Роль печени и метаболизме липопротеинов. ЛПЛ – липопротеинлипаза, СЖК – свободные жирные кислоты, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПНПР – рецепторы ЛПНП (классификация ЛП приведена в табл. 2-3).

При втором пути метаболизма триглицериды включаются в образуемые в печени липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). В крови под действием липопротеинлипазы триглицериды отщепляются от ЛПОНП. При этом частицы ЛПОНП уменьшаются в размерах и образуют ЛП промежуточной плотности (ЛППП), а затем – ЛП низкой плотности (ЛПНП), являющиеся основными переносчиками ХС. ЛПНП преимущественно удаляются посредством специфических рецепторов на поверхности гепатоцитов. На других клетках также имеются подобные рецепторы, играющие важную роль в образовании атеросклеротических бляшек.

ЛП высокой плотности (ЛПВП) ускоряют удаление ХС из тканей. ХС, содержащийся в ЛПВП, захватывается печенью либо включается в состав ЛПНП, приводя к образованию зрелых ЛПНП. Удаление ХС из тканей посредством ЛПВП играет важную роль. Высокий уровень ХС ЛПВП в крови предотвращает развитие ишемической болезни сердца. Пути метаболизма ЛПВП пока не установлены.

Большинство аполипопротеинов образуется в печени, часть из них синтезируется также в кишечнике. Некоторые аполипопротеины, будучи структурным компонентом ЛП, выполняют также и другие функции: апо А-I активирует ЛХАТ в плазме, С-II активирует липопротеинлипазу.

Метаболизм липидов при болезнях печени [1]

Холестаз. При холестазе повышается уровень общего и свободного ХС в сыворотке. Механизм этого повышения неизвестен. Тем не менее это не просто следствие задержки ХС, в норме выделяемого с жёлчью. По-видимому, в повышении уровня холестерина в сыворотке участвуют 4 фактора: заброс ХС из жёлчи в кровоток, повышение образования ХС в печени, снижение активности ЛХАТ, регургитация содержащегося в жёлчи лецитина, что способствует переходу в плазму тканевого холестерина. В то время как при остром холестазе иногда отмечается незначительное (в 1,5–2 раза) повышение уровня ХС, при хронических заболеваниях, особенно при послеоперационных стриктурах и первичном билиарном циррозе, этот показатель достигает очень больших значений. При пятикратном повышении уровня ХС в сыворотке отмечается появление кожных ксантом. Недостаточное питание приводит к снижению уровня ХС в сыворотке, что объясняет нормальное содержание ХС у части больных с механической обструкцией жёлчных путей злокачественной опухолью.

Содержание эфиров ХС при холестазе снижается вследствие дефицита ЛХАТ. Уровень ТГ повышается. В сыворотке выявляется аномальный липопротеин X, который содержит большое количество свободного ХС и лецитина и при электронномикроскопическом исследовании имеет вид двухслойных дисков. Изменения эритроцитов при холестазе связаны с нарушением содержания ХС и ЛП.

Печёчно-клеточное поражение. При повреждении гепатоцитов уровень ТГ в сыворотке повышается в связи с накоплением ЛПНП, которые богаты ТГ. Концентрация эфиров ХС снижена вследствие низкой активности фермента ЛХАТ. При циррозе печени уровень общего ХС в сыворотке обычно нормальный. Его снижение свидетельствует о нарушении питания или декомпенсации цирроза. При жировой печени алкогольной этиологии наряду с увеличением содержания ТГ повышается уровень ЛПОНП. При поражении печени гепатотоксичными препаратами нарушение синтеза апопротеинов приводит к нарушению выведения ТГ с ЛПОНП и развитию в последующем жировой печени.

Анализ крови на содержание в сыворотке эфиров ХС, ЛП, липопротеина X и активность ЛХАТ при обычном обследовании не выполняют. Эти показатели не играют существенной роли в диагностике или оценке функции печени, хотя низкая активность ЛХАТ в раннем периоде после трансплантации печени может свидетельствовать о нарушении функции трансплантата [2].

Жёлчные кислоты

Жёлчные кислоты (ЖК) образуются исключительно в печени. Ежедневно 250–500 мг ЖК синтезируется и теряется с калом. Синтез ЖК регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Из ХС синтезируются первичные ЖК: колевая и хенодезоксихолевая (рис. 2–8). Синтез регулируется количеством ЖК, которые возвращаются в печень в процессе энтерогепатической циркуляции. Под действием бактерий кишечника первичные ЖК подвергаются 7 α -дегидроксилированию с образованием вторичных ЖК: дезоксихолевой и очень незначительного количества литохолевой. Третичные ЖК, в основном урсодезоксихолевая, образуются в печени путём изомеризации вторичных ЖК. В жёлчи человека количество тригидроксикислот (колевой кислоты) приблизительно равно сумме концентраций двухдигидроксикислот – хенодезоксихолевой и дезоксихолевой.

ЖК соединяются в печени с аминокислотами глицином или таурином. Это предотвращает их всасывание в жёлчных путях и тонкой кишке, однако не предотвращает

всасывания в терминальном отделе подвздошной кишки. Сульфатирование и глюкуронирование (являющиеся детоксикационными механизмами) могут усиливаться при циррозе или холестазе, при которых в моче и жёлчи обнаруживают избыток этих конъюгатов [11]. Бактерии могут гидролизовать соли ЖК на ЖК и глицин или таурин.

Соли ЖК экскретируются в жёлчные каналцы против большого градиента концентрации между гепатоцитами и жёлчью. Экскреция частично зависит от величины внутриклеточного отрицательного потенциала, который приблизительно равен 35 мВ и обеспечивает потенциалзависимую ускоренную диффузию, а также от опосредованного переносчиком (гликопротеином с молекулярной массой 100 кДа) процесса диффузии [7, 9]. Соли ЖК проникают в мицеллы и пузырьки, соединяясь с ХС и фосфолипидами. В верхних отделах тонкой кишки мицеллы солей ЖК, довольно крупные по размеру, обладают гидрофильными свойствами, что препятствует их абсорбции. Они участвуют в переваривании и всасывании липидов. В терминальном отделе подвздошной кишки и проксимальной части толстой кишки происходит всасывание ЖК, причём в подвздошной кишке всасывание происходит путём активного транспорта. Пассивная диффузия неионизированных ЖК происходит на всём протяжении кишечника и является наиболее эффективной в отношении неконъюгированных дигидрокси-ЖК. Пероральный приём урсодезоксихолевой кислоты нарушает всасывание

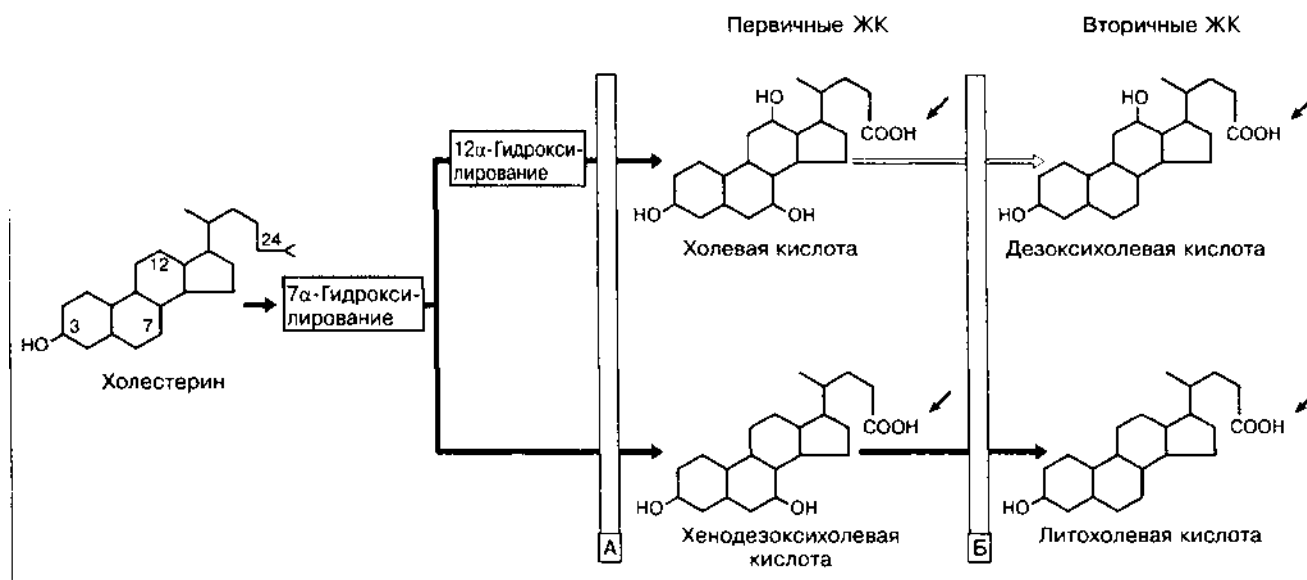


Рис. 2-8. Синтез первичных и вторичных ЖК из холестерина. А — расщепление боковой цепи (участка протяжённостью от C27 стероида до C24 карбоксильной кислоты) путём окисления; Б — 7α-дегидроксилирование кишечными бактериями (стрелки указывают место конъюгации с глицином или таурином).

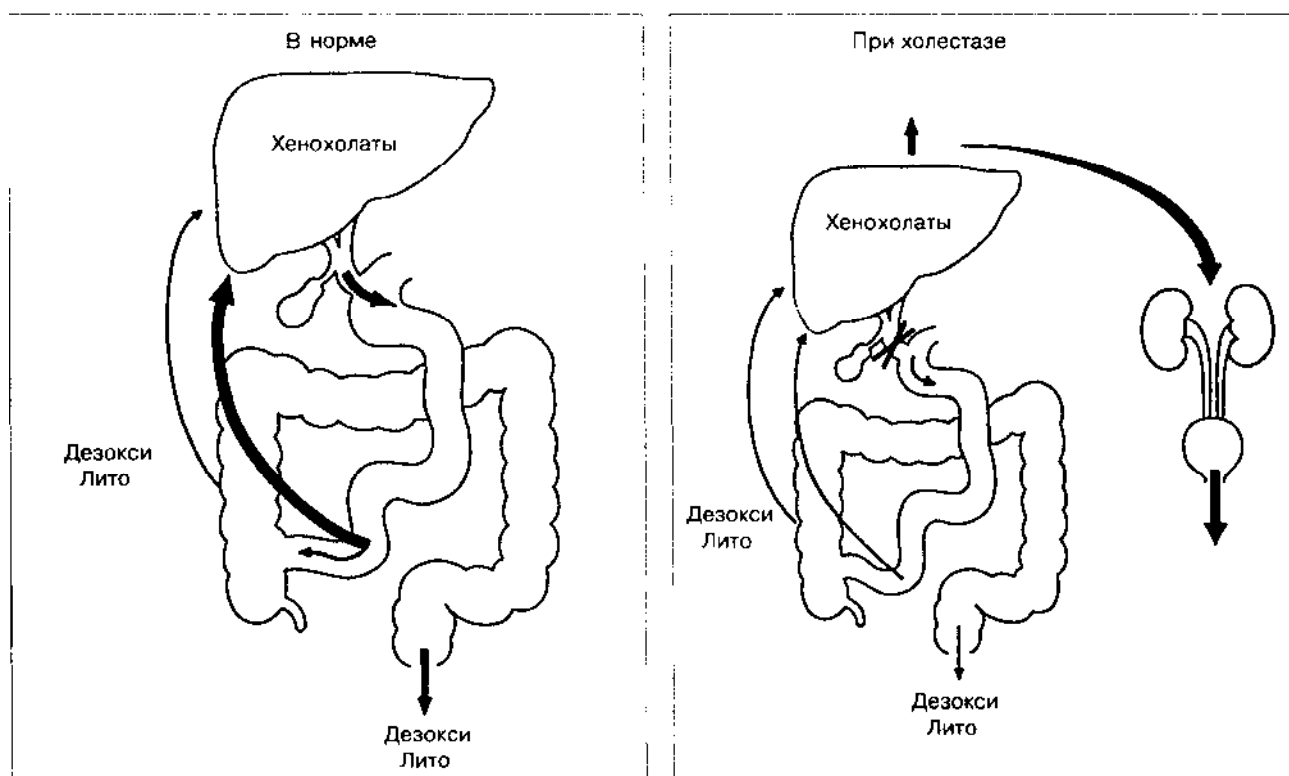


Рис. 2-9. Энтерогапатическая циркуляция ЖК в норме и при холестазах.

хенодезоксихолевой и холевой кислот в тонкой кишке [10].

Абсорбированные соли ЖК попадают в систему воротной вены и в печень, где интенсивно захватываются гепатоцитами. Этот процесс происходит благодаря функционированию содружественной системы транспорта молекул через синусоидальную мембрану, основанной на градиенте Na^+ . В этом процессе участвуют также ионы Cl^- . Наиболее гидрофобные ЖК (несвязанные моно- и дигидроксидные желчные кислоты), вероятно, проникают в гепатоцит путём простой диффузии (по механизму «флип-флоп») через липидную мембрану. Остаётся неясным механизм транспорта ЖК через гепатоцит от синусоидов к желчным канальцам. В этом процессе участвуют связывающие ЖК цитоплазматические белки, например 3 α -гидроксистероиддегидрогеназа [12]. Роль микротрубочек неизвестна. Везикулы участвуют в переносе ЖК лишь при высокой концентрации последних [2]. ЖК повторно конъюгируются и вновь выделяются в желчь. Литохолевая кислота повторно не экскретируется.

Описанная энтерогапатическая циркуляция ЖК происходит от 2 до 15 раз в сутки (рис. 2-9). Абсорбционная способность различных ЖК, как и скорость их синтеза и обмена, неодинакова.

При холестазах ЖК экскретируются с мочой путём активного транспорта и пассивной диффузии. ЖК сульфатируются, образующиеся конъюгаты активно секретируются почечными канальцами [13].

Жёлчные кислоты при болезнях печени

ЖК усиливают экскрецию с желчью воды, лецитина, ХС и связанной фракции билирубина. Урсодезоксихолевая кислота приводит к значительно большему желчеотделению, чем хенодезоксихолевая или холевая [8].

Важную роль в образовании камней желчного пузыря играют нарушение экскреции желчи и дефект образования желчных мицелл (см. главу 31). Это также приводит к стеаторее при холестазах.

ЖК, соединяясь с ХС и фосфолипидами, образуют взвесь мицелл в растворе и, таким образом, способствуют эмульгированию пищевых жиров, участвуя параллельно в процессе всасывания через слизистые оболочки. Снижение секреции ЖК вызывает

стеаторею (рис. 2-10). ЖК способствуют липолизу ферментами поджелудочной железы и стимулируют образование гормонов желудочно-кишечного тракта.

Нарушение внутрипеченочного метаболизма ЖК может играть важную роль в патогенезе холестаза (см. главу 13). Ранее считалось, что они способствуют развитию зуда при холестазе, но последние исследования свидетельствуют о том, что зуд обусловлен другими веществами (см. главу 35).

Попадание ЖК в кровь у больных с желтухой приводит к образованию мишеневидных клеток в периферической крови (см. главу 4) и выведению конъюгированного билирубина с мочой. Если ЖК деконъюгируются бактериями тонкой кишки, то образующиеся при этом свободные ЖК всасываются. Нарушаются образование мицелл и всасывание жиров. Этим частично объясняется синдром мальабсорбции, осложняющий течение заболеваний, которые сопровождаются стазом кишечного содержимого и усиленным ростом бактерий в тонкой кишке.

Удаление терминального отдела подвздошной кишки прерывает энтерогепатическую печёночную циркуляцию и способствует тому, что большое количество первичных ЖК достигает толстой кишки и дегидроксилируется бактериями, тем самым снижая пул ЖК в организме. Увеличение количества ЖК в толстой кишке вызывает диарею со значительной потерей воды и электролитов.

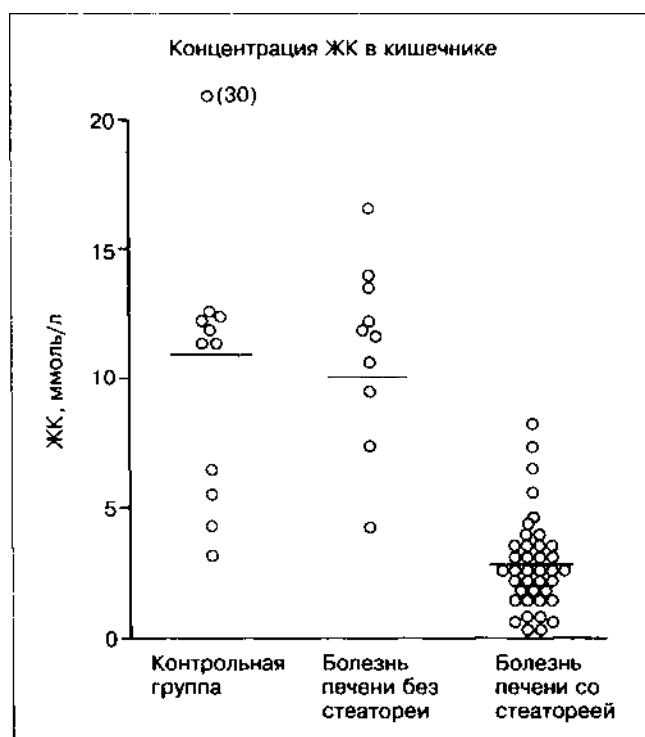


Рис. 2-10. У больных с хроническими заболеваниями печени неалкогольной этиологии, сопровождающимися стеатореей, в отличие от обследуемых контрольной группы и больных с хроническими заболеваниями печени без стеатореи обнаруживают снижение концентрации ЖК в аспирируемом содержимом кишечника.

Литохолевая кислота экскретируется преимущественно с калом, и лишь незначительная её часть всасывается. Её введение вызывает цирроз печени у экспериментальных животных и используется для моделирования желчнокаменной болезни. Тауролитохолевая кислота также вызывает внутрипеченочный холестаз, вероятно, вследствие нарушения тока жёлчи, не зависящего от ЖК.

Жёлчные кислоты сыворотки

С помощью газожидкостной хроматографии можно фракционировать ЖК, однако этот метод дорогой и занимает много времени.

В основе ферментного метода лежит использование 3-гидроксистероиддегидрогеназы бактериального происхождения. Применение биolumинесцентного анализа, способного обнаруживать пикомолярные количества ЖК, сделало

ферментный метод равным по чувствительности иммунорадиологическому. При наличии необходимого оборудования метод прост и недорог. Концентрацию отдельных фракций ЖК можно определить также иммунорадиологическим методом; для этого имеются специальные наборы.

Общий уровень ЖК в сыворотке отражает реабсорбцию из кишечника тех ЖК, которые не экстрагировались при первом прохождении через печень. Эта величина служит критерием оценки взаимодействия между двумя процессами: всасыванием в кишечнике и захватом в печени. Уровень ЖК в сыворотке в большей степени зависит от абсорбции в кишечнике, чем от их экстракции печенью.

Повышение уровня ЖК в сыворотке свидетельствует о гепатобилиарном заболевании [3]. Диагностическая ценность уровня ЖК при вирусном гепатите и хронических заболеваниях печени оказалась ниже, чем предполагалось ранее. Тем не менее этот показатель более ценен, чем концентрация альбумина в сыворотке и протромбиновое время, так как он не только подтверждает поражение печени, но и позволяет оценить её выделительную функцию и наличие портосистемного шунтирования крови [6]. Уровень ЖК в сыворотке имеет также прогностическое значение. При синдроме Жильбера концентрация ЖК в пределах нормы [14].

Дополнительное определение уровня ЖК в сыворотке через 2 ч после приёма пищи (наряду с исследованием натошак) лишь незначительно повышает чувствительность исследования [5].

Определение уровня отдельных фракций ЖК в сыворотке не представляет диагностической ценности. При холестазах повышается соотношение тригидрокси- и дигидрокси кислот в сыворотке. У больных с печёчно-клеточной недостаточностью это соотношение невысокое; наиболее повышен при этом уровень хенодезоксихолевой кислоты, что объясняется повышением активности фермента гепатоцитов 12α-гидроксилазы.

Конъюгация аминокислот не нарушена даже при тяжёлом печёчно-клеточном поражении [1].

Уровень конъюгированной холевой кислоты, определённый иммунорадиологическим методом, может быть лучшим диагностическим исследованием при болезнях печени [4].

При холестазах ЖК выделяются с *мочой*. Повышение уровня ЖК в моче носит такой же характер, как и её повышение в сыворотке; при этом значительно большую часть их составляют сульфатные эфиры [13].

Метаболизм аминокислот

Аминокислоты, поступающие в организм с пищей, а также образующиеся в процессе катаболизма, метаболизируются в печени. Часть из них подвергается трансаминированию или дезаминированию с превращением в кетоновые кислоты, которые в свою очередь могут включаться в цикл трикарбоновых кислот (цикл обмена лимонной кислоты, называемый циклом Кребса). Другая часть аминокислот превращается в аммиак и мочевины (цикл Кребса-Гензеляйта). При хронических заболеваниях печени максимальная скорость образования мочевины существенно снижается [7]. Исследования показали, что для значительного подавления синтеза мочевины и повышения уровня аминокислот в сыворотке и моче необходимо удалить по крайней мере 85% ткани печени. Фульминантная печёчная недостаточность редко сопровождается снижением уровня мочевины в крови. Повышение концентрации аммиака в крови также свидетельствует о нарушении цикла Кребса-Гензеляйта и сопровождается развитием печёчной энцефалопатии.

Клиническое значение уровня аминокислот

Генерализованная или избирательная аминоацидурия – свидетельство поражения паренхимы печени. У больных с тяжёлым заболеванием печени характерным признаком является повышение уровня метионина и ароматических аминокислот тирозина и фенилаланина в плазме и снижение уровня аминокислот с разветвлённой цепью – валина, лейцина и изолейцина (рис. 2-11) [5]. Эти изменения можно объяснить нарушением

функции печени, портосистемным шунтированием крови и повышением концентрации в крови инсулина и глюкагона. У больных с минимальным поражением печени также отмечаются изменения уровня аминокислот, в частности снижение уровня пролина в плазме, что, возможно, свидетельствует о повышении синтеза коллагена. Наличие или отсутствие печёночной энцефалопатии не влияет на соотношение аминокислот с разветвлённой цепью и ароматических аминокислот.

При фульминантном гепатите отмечается генерализованная аминоацидурия с преимущественной экскрецией цистина и тирозина, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Определение уровня белков в плазме

Белки плазмы синтезируются на полирибосомах шероховатой эндоплазматической сети гепатоцитов, откуда они затем попадают в плазму [10]. Снижение их уровня обычно отражает нарушение синтеза белков в печени, хотя может быть вызвано уменьшением объёма циркулирующей плазмы и потерей белка через кишечник или с мочой.

Гепатоциты синтезируют альбумин, фибриноген, α_2 -антитрипсин, гаптоглобин, церулоплазмин, трансферрин и протромбин (табл. 2-4). Некоторые образующиеся в печени белки относят к белкам острой фазы. Их уровень в плазме повышается в ответ на повреждение ткани, например при воспалении (табл. 2-4). К этим белкам относят фибриноген, гаптоглобин, (X)-антитрипсин, компонент С3 комплемента и церулоплазмин. Ответ острой фазы может обусловить повышение уровня этих белков в сыроворотке даже при сопутствующем поражении ткани печени.

Механизм ответа острой фазы сложный; показана роль в его реализации цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α) [1, 9]. Интерлейкин-6 связывается с рецептором на поверхности гепатоцита, что стимулирует передачу сигнала от мембраны гепатоцита к ядру. В ядре происходит индукция синтеза специфических ядерных факторов с промоторными локусами на 5'-конце генов некоторых белков острой фазы. Существуют также посттранскрипционные

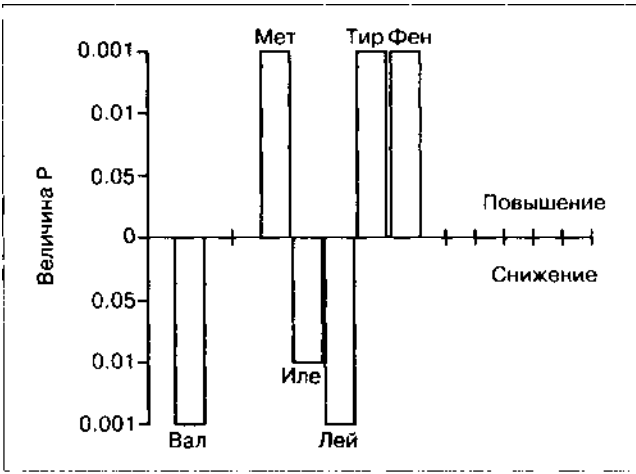


Рис. 2-11. Аминокислотный состав плазмы у больных с криптогенным циррозом (средняя величина, полученная при обследовании 11 больных) и здоровых людей. Концентрация ароматических аминокислот и метионина повышена, в то время как концентрация аминокислот с разветвлённой цепью снижена. Мет — метионин; Тир — тирозин; Фен — фенилаланин; Вал — валин; Иле — изолейцин; Лей — лейцин [5].

Таблица 2-4. Белки плазмы, синтезируемые в печени

Белок	Нормальная концентрация

Альбумин	40-50 г/л
(1,-Антитрипсин*	2-4 г/л
□-Фетопротеин	Менее 10 мкг/л
□ ₂ - Макроглобулин	2,2-3,8 г/л
Церулоплазмин*	0,2-0,4 г/л
Компоненты С3, С6 и С1	
комплемента	
Фибриноген*	2-6 г/л
Гемопексин	0,8-1,0 г/л
Протромбин (фактор II)**	
Трансферрин	2-3 г/л

* Белки острой фазы.

** Витамин К-зависимые факторы, а также факторы VII и X.

и транскрипционные механизмы регуляции. Цитокины не только стимулируют синтез белков острой фазы, но также подавляют образование альбумина, трансферрина и ряда других белков.

Иммуноглобулины IgG, IgM и IgA синтезируются В-лимфоцитами.

У здорового человека в печени ежедневно образуется приблизительно 10 г *альбумина*, в то время как при циррозе печени — лишь около 4 г. При болезнях печени уровень альбумина сыворотки снижается медленно, так как $T_{1/2}$ альбумина составляет около 22 сут, поэтому у больных, умирающих от фульминантной печёночной недостаточности, концентрация альбумина в сыворотке может быть нормальной. У больного с декомпенсированным циррозом следует ожидать снижения уровня альбумина в сыворотке (рис. 2-12 и 2-13).

Дефицит *α₁-антитрипсина* относится к генетическим наследственным заболеваниям.

Гаптоглобин представляет собой гликопротеин, состоящий из полипептидных цепей α и β, которые ковалентно соединены между собой дисульфидными связями. Гаптоглобин образуется преимущественно в гепатоцитах. У афроамериканцев часто встречается наследственно обусловленная недостаточность этого белка. Низкий уровень гаптоглобина наблюдается при тяжёлом хроническом заболевании печени и гемолитическом кризе.

Церулоплазмин — основной медьсодержащий белок плазмы, определяющий её оксидазную активность. У 95% гомозигот и приблизительно у 10% гетерозигот по болезни Вильсона уровень церулоплазмينا снижен [8]. После трансплантации печени

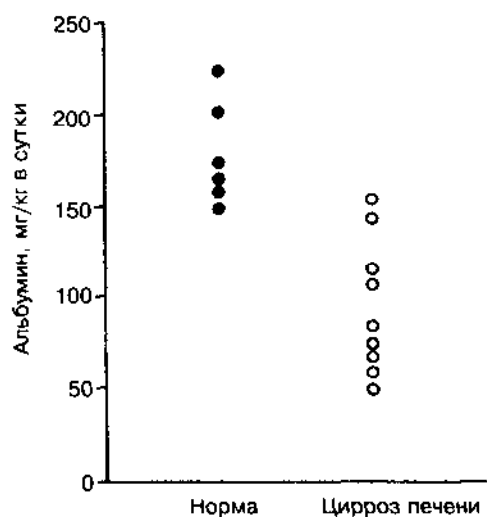


Рис. 2-12. Синтез альбумина сыворотки (исследование с помощью меченного ^{14}C карбоната) при циррозе снижен [11].

уровень этого белка повышается до нормы. У всех больных с хроническим гепатитом необходимо исследовать уровень церулоплазмينا для исключения болезни Вильсона, при которой показано лечение пеницилламином. Низкая концентрация церулоплазмينا наблюдается при тяжёлом декомпенсированном циррозе печени другой этиологии (не связанной с болезнью Вильсона). Высокий уровень церулоплазмينا можно выявить у беременных, при лечении эстрогенами и при обструкции крупных жёлчных протоков.

Трансферрин — белок, участвующий в транспорте железа. При идиопатическом гемохроматозе у нелеченых больных трансферрин более чем на 90% насыщен железом. При циррозе печени уровень трансферрина может снижаться.

Уровень компонента *C3 комплемента* при циррозе печени снижен, при хроническом гепатите в пределах нормы, а при компенсированном билиарном циррозе повышен. Низкий уровень компонента *C3 комплемента* при фульминантной печёночной недостаточности и алкогольном циррозе печени с сопутствующим гепатитом или без него свидетельствует о снижении его синтеза печенью и коррелирует с увеличением протромбинового времени и снижением уровня альбумина сыворотки [2]. Снижение содержания компонента *C3 комплемента* объясняется также повышенным потреблением белков системы комплемента вследствие её активации. Преходящее снижение уровня компонента *C3 комплемента* обнаруживают на ранней иммунокомплексной стадии острого гепатита В.

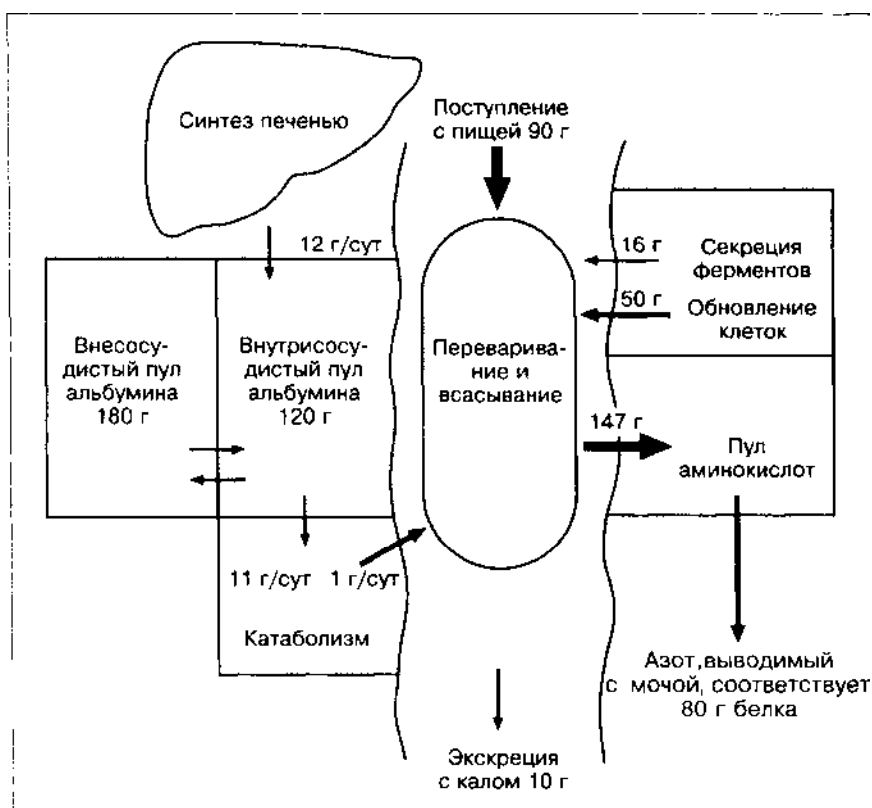


Рис. 2-13. Метаболизм альбумина плазмы у взрослого человека с массой тела 70 кг с нейтральным азотистым балансом. Общий пул альбумина, составляющий около 300 г, распределён между внутрисосудистым и внесосудистым пространством в соотношении приблизительно 2:3. На этой упрощенной схеме баланс представлен в граммах белка ($=6,25 \cdot \text{г азота}$). В схему не включены малосущественные потери белка (например, 2 г/сут через кожные покровы) [10].

α -Фетопроtein (α -ФП) является нормальной составной частью спектра плазменных белков у плода после 6-й недели развития. Его уровень достигает максимума на 12–16-й неделе внутриутробного развития. Через несколько недель после рождения белок исчезает из крови, однако вновь появляется в крови больных первичным раком печени и выявляется в опухолевой ткани методом непрямой иммунофлуоресценции. Повышение уровня α -ФП обнаруживается при эмбриональных опухолях яичников и яичек и при эмбриональной гепатобластоме. Концентрация белка может повышаться при раке желудочно-кишечного тракта с метастазами в печень. Повышение содержания α -ФП выявляют при хроническом HBsAg-отрицательном гепатите и при остром вирусном гепатите, что отражает регенерацию гепатоцитов. Очень высокое содержание α -ФП является признаком первичного рака печени. У больных с хроническим HBsAg-положительным гепатитом повышение содержания α -ФП имеет особо важное значение, свидетельствуя о развитии гепатоцеллюлярной карциномы (см. главу 28).

Электрофоретическое исследование белков сыворотки

Для определения белкового состава сыворотки крови используют метод электрофореза [12].

При циррозе печени содержание альбумина снижено. При остром гепатите эти изменения выражены значительно меньше. Уровень преальбумина плазмы может быть очень чувствительным показателем функционального состояния печени [6].

Фракция α_1 -глобулинов состоит из гликопротеинов и связывающих гормоны глобулиновых белков. Их уровень снижается при диффузных заболеваниях печени параллельно с уменьшением содержания альбумина в сыворотке. Острые лихорадочные состояния и злокачественные опухоли сопровождаются повышением концентрации альфа₁-

глобулинов. На 90% α_1 -глобулин состоит из α_1 -антитрипсина, поэтому отсутствие α_1 -глобулина может свидетельствовать о дефиците α_1 -антитрипсина.

В состав α_2 - и β -глобулинов входят ЛП. При холестазе повышение уровня α_2 - и β -глобулинов коррелирует с количеством липидов в сыворотке. Определение уровня этих глобулинов может помочь в дифференциальной диагностике билиарного и небилиарного цирроза печени. Высокое содержание ЛП свидетельствует в пользу билиарного цирроза.

При циррозе печени концентрация γ -глобулинов повышена вследствие увеличения их синтеза. Источником γ -глобулинов являются плазматические клетки, число которых в костном мозге и печени возрастает. При болезнях печени концентрация

γ -глобулинов максимальная, причём увеличение фракции γ -глобулинов носит поликлональный характер (*поликлональная гамма*). *Моноклональная гамма* встречается редко и может быть связана с возрастом больного, а не с хроническим заболеванием печени. Чёткость границы между полосами, соответствующими фракции β - и γ -глобулинов, утрачивается.

Иммуноглобулины. При хроническом гепатите и криптогенном циррозе печени существенно повышается уровень IgG. У больных с аутоиммунным гепатитом уровень IgG снижается при лечении кортикостероидами. Медленный неуклонный рост уровня IgG наблюдается при вирусном гепатите; уровень IgG повышен также при алкогольном циррозе печени [3].

Содержание IgM значительно увеличивается при первичном билиарном циррозе и в меньшей степени при вирусном гепатите и циррозе другой этиологии.

Концентрация IgA существенно возрастает у больных с алкогольным циррозом, а также при первичном билиарном и криптогенном циррозе.

Повышение концентрации секреторной формы IgA (s-IgA) в сыворотке, которая является основной иммуноглобулиновой фракцией жёлчи, может быть обусловлено появлением сообщения между жёлчными канальцами и пространством Диссе или проникновением жёлчи из жёлчных протоков в систему воротной вены [4].

При хроническом активном гепатите и криптогенном циррозе изменение уровня иммуноглобулинов носит одинаковый характер (т.е. повышена концентрация IgG и IgM и в меньшей степени IgA [3]).

Приблизительно у 10% больных с хроническим холестазом вследствие обструкции жёлчного протока повышен уровень иммуноглобулинов всех трёх основных классов.

Изменение уровня иммуноглобулинов в крови не является патогномоничным для заболеваний печени, но в совокупности с другими данными может помочь их диагностике.

Обмен углеводов

Печень играет основную роль в обмене углеводов (см. рис. 2-1) [2, 4]. Механизмы его нарушения при циррозе сложны и раскрыты не полностью.

При фульминантном остром некрозе печени содержание глюкозы в сыворотке может быть низким. При хронических заболеваниях печени это встречается редко.

У больных циррозом печени при исследовании натошак уменьшается роль углеводов как источника энергии (2% у больных циррозом и 38% у здоровых людей) и увеличивается доля жиров (соответственно 86 и 45%) [3]. Это может быть обусловлено уменьшением образования глюкозы печенью или снижением запаса гликогена в печёночной ткани. После приёма пищи у больных циррозом печени, как и у здоровых людей, отмечается быстрая утилизация пищевых углеводов, которая выражена даже в большей степени из-за нарушения способности печени к их депонированию. Это сопровождается мобилизацией триглицеридов в качестве источника энергии [1].

При циррозе печени нарушается толерантность к глюкозе при её пероральном или внутривенном введении и развивается относительная резистентность к инсулину (см. главу 23).

Толерантность к галактозе при заболеваниях печени также нарушена. Для её оценки разработаны пробы с пероральным приёмом галактозы или её внутривенным введением. Результаты пробы не зависят от секреции инсулина. Выведение галактозы печенью легло в основу метода исследования печёночного кровотока.

Зависимость функции печени от возраста

Масса и размеры печени с возрастом уменьшаются [8]. Снижается печёночный кровоток, и развивается компенсаторная гипертрофия гепатоцитов [5]. Для оценки функции печени у пожилых людей используют те же биохимические анализы, что и при обследовании остальной популяции.

У животных синтез белка в печени с возрастом тоже уменьшается. Так как общее содержание белка в гепатоцитах остаётся относительно постоянным, считают, что замедляется метаболизм белка [6].

Метаболизм лекарственных веществ при первом прохождении через печень снижен, поэтому препараты, которые обезвреживаются именно таким путём, оказывают более выраженное действие. Активность микросомальной монооксигеназной системы с возрастом не снижается [1, 7]. Тем не менее происходит снижение метаболизма препаратов, подвергающихся окислению, но не ацетилированию. Большинство смертельных осложнений при введении галотана и беноксипрофена встречается у пожилых больных. Пожилые люди более подвержены токсическим реакциям в связи с применением большего количества лекарств.

С возрастом повышается насыщение жёлчи холестерином вследствие его повышенного образования в печени и снижения синтеза ЖК [2]. Возраст является фактором риска образования холестериновых камней в жёлчном пузыре.

Глава 3. БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Считают, что пункционную биопсию печени впервые выполнил в 1883 г. Эрлих в Германии (табл. 3-1) для изучения содержания гликогена в печени при сахарном диабете [14], а затем в 1895 г. Лукателло в Италии для диагностики амёбного абсцесса печени.

Результаты серийных биопсий с целью диагностики цирроза и опухолей печени впервые опубликованы в 1907 г. Шупфером во Франции [42]. Однако метод не получил распространения вплоть до 30-х годов, когда Хьюар и соавт, во Франции [22] и Барон в США [3] стали применять биопсию печени с общедиagnostическими целями. Во время второй мировой войны количество биопсий печени резко возросло; биопсия печени широко использовалась для изучения вирусного гепатита с благоприятным течением, который поражал армии воюющих сторон [23, 43].

В настоящее время почти каждый молодой врач в течение учебного курса под наблюдением опытных специалистов осваивает технику пункционной биопсии печени. Претерпели изменения показания к биопсии, её техника, улучшилось распознавание осложнений и снизился связанный с нею риск. Интерпретация данных биопсии является важной составной частью обучения патологоанатома.

Отбор и подготовка больного

Для выполнения биопсии печени больных обычно госпитализируют. Биопсию в амбулаторных условиях про-изводят толь-ко при отсутствии желтухи или таких признаков декомпенсации, как асцит или энцефалопатия. Не следует производить биопсию амбулаторно больным с циррозом или опухолями печени [38]. Амбулаторную биопсию прежде всего назначают исходя из желания больного и для уменьшения её стоимости. Согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации, врачам самим следует решать вопрос, производить биопсию в амбулаторных или стационарных условиях, и на это решение не должны влиять интересы страховых компаний [24].

Протромбиновое время после внутримышечного введения 10 мг витамина К не должно превышать контрольное время более чем на 3 с. Количество тромбоцитов должно быть выше $80 \cdot 10^9/\text{л}$.

При тромбоцитопении риск кровотечения зависит в большей степени от функционального состояния тромбоцитов, чем от их количества. У больного с гиперспленизмом и количеством тромбоцитов менее $60 \cdot 10^9/\text{л}$ вероятность кровотечения меньше, чем у больного с лейкозом с тем же количеством тромбоцитов. Это обстоятельство особенно следует учитывать у больных с заболеваниями крови или после трансплантации органов при уточнении влияния на печень цитостатической терапии, вирусов, других инфекционных агентов, болезни «трансплантат против хозяина». У таких больных биопсия считается безопасной, если с помощью трансфузий тромбоцитов можно увеличить их количество более чем до $60 \cdot 10^9/\text{л}$. Повышенного внимания также требуют больные после алкогольного эксцесса, у которых могут наблюдаться уменьшение количества тромбоцитов, их

Таблица 3-1. Исторические сведения о биопсии печени [44]

Авторы	Год	Страна	Цель
Эрлих	1883	Германия	Изучение гликогена печени
Лукателло	1895	Италия	Диагностика амёбного абсцесса печени
Шупфср	1907	Франция	Диагностика цирроза печени
Хьюар и соавт.	1935	Франция	Общедиагностическая
Барон	1939	США	Общедиагностическая
Ивсрсн и Рохолм	1939	Дания	Диагностика гепатита
Аксснфсльд и Брасс	1942	Германия	Диагностика гепатита
Дибль и соавт.	1943	Великобритания	Диагностика гепатита

дисфункция, особенно при приёме ацетилсалициловой кислоты. Время кровотечения у них может достигать 25 мин при количестве тромбоцитов $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и увеличении протромбинового времени только на 3 с по сравнению с контрольным показателем.

Необходимо знать группу крови больного и всегда быть готовым к переливанию крови.

Биопсия печени не рекомендуется при напряжённом асците, так как получить образец ткани печени не удаётся.

Из 155 биопсий, выполненных у больных с гемофилией, 12,5% осложнились выраженным кровотечением [1]. Биопсию печени при гемофилии А не следует выполнять, если нет жизненных показаний и удаётся повысить уровень фактора VIII примерно до 50% и удержать его по крайней мере в течение 48 ч.

Часто наблюдаются вариации анатомического строения и размеров печени. При небольшой печени игла может не достигнуть органа, при нарушении анатомических соотношений возможна пункция жёлчного пузыря или крупных кровеносных сосудов в воротах печени. По возможности перед биопсией следует проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) для уточнения размеров печени, расположения жёлчного пузыря и анатомических отклонений [11].

Техника биопсии

Игла Менгини позволяет получить ткань печени путём аспирации (рис. 3-1) [33]. Используется также игла «Trucut», которая является модификацией устаревшей иглы Сильвермана. Её применение особенно ценно при циррозе печени [9]. При биопсии по Менгини фрагментация столбика ткани более выражена, однако процедура осуществляется легче и быстрее. Количество осложнений меньше, чем при биопсии иглой «Trucut» [38].

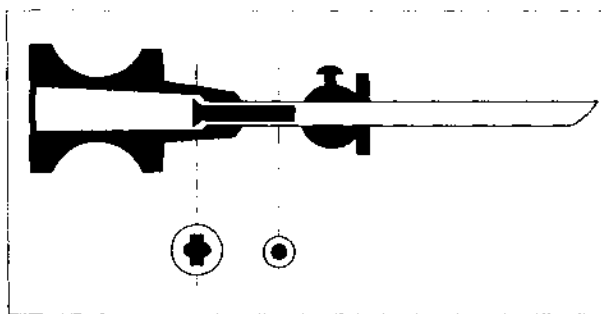


Рис. 3-1. Продольный срез иглы Менгини для биопсии печени. Внутри ствола иглы имеется стержень [33].

Биопсия иглой Менгини «за одну секунду» (см. рис. 3-1). Используют иглу диаметром 1,4 мм. В педиатрической практике применяют укороченную иглу. Игла имеет косой и слегка выпуклый наружный срез, снабжена стержнем, располагающимся внутри ствола, предотвращающим чрезмерно быструю аспирацию ткани печени в шприц, её фрагментацию или разрушение.

В шприц набирают стерильный раствор (3 мл), иглу после анестезии кожи вводят в межреберье, не проходя его полностью. Частью раствора (2 мл) очищают иглу от фрагментов кожи. Затем оттягивают поршень шприца, создавая постоянную аспирацию. Это медленный этап процедуры. При задержке дыхания больного на выдохе иглу, расположенную перпендикулярно поверхности кожи, быстрым движением вводят в печень и выводят. Это быстрый этап процедуры. Кончик иглы помещают на стерильную фильтровальную бумагу, оставшимся раствором осторожно вымывают на неё столбик ткани и переносят в фиксирующий раствор.

Премедикацию перед биопсией не проводят, так как она может повлиять на контакт с больным. Однако обезболивание после процедуры в некоторых случаях необходимо.

Межрёберный доступ используют наиболее часто [44]. Неудачи наблюдаются редко, необходима тщательная оценка размеров печени путём лёгкой перкуссии. Проводят предварительное УЗИ или компьютерную томографию (КТ). Фиброзно-изменённая печень малых размеров – противопоказание к биопсии. После местного обезболивания иглу вводят в восьмом или девятом межреберье по средней подмышечной линии при спокойном дыхании больного на выдохе. Иглу направляют слегка назад и краниально для того, чтобы избежать пункции жёлчного пузыря. При наличии пальпируемого образования в эпигастриальной области или поражении левой доли печени (по данным инструментальных исследований) используют передний доступ.

Трансюгулярная биопсия печени. Специальную иглу «Trucut» помещают в катетер, который проводят через яремную вену в печёночную вену. Затем иглу вводят в ткань печени, прокалывая стенку печёночной вены (рис. 3-2).

Данная техника биопсии показана при нарушениях свертывания крови, массивном асците, малых размерах печени или отсутствии контакта с больным, а также при фульминантной печёночной недостаточности для определения прогноза и необходимости трансплантации печени [12, 30]. Преимущество метода состоит в возможности одновременного измерения свободного венозного



Рис. 3-2. Трансъюгулярная биопсия печени. Катетер находится в печёночной вене, и контрастное вещество вводится для установления места нахождения катетера. Биопсия производится иглой «Trucut» (указана стрелкой).

давления и давления заклинивания в печёночных венах. Процедура может быть проведена, если попытки чрескожной биопсии оказались неудачными (табл. 3-2).

У больных с фиброзом или циррозом печени достаточный для исследования объём ткани получают в 81–97% случаев [28, 30]. Частота осложнений колеблется от 0 до 20%. Смертность крайне низка, однако перфорация капсулы печени может оказаться смертельной [28]. По сравнению с чрескожной биопсией Трансъюгулярная биопсия печени является более дорогим и технически сложным исследованием. Хотя обычно биопсия проходит успешно, иногда фрагменты ткани печени оказываются очень маленькими.

Прицельная биопсия. Очаг поражения распознают с помощью визуализационных методов исследования — УЗИ, КТ, ангиографии (рис. 3-3) — и пунктируют её иглой «Trucut» (после оценки свёртывания крови и при отсутствии противопоказаний). У больных с нарушениями свёртывания крови после извлечения из канюли иглы со столбиком ткани с целью пломбировки пункционного канала вводят желатиновую пену [50], что позволяет предотвратить значительное кровотечение. С помощью прицельной биопсии печени чаще удаётся получить более высокий процент положительных результатов, чем при слепой чрескожной биопсии. Точность диагностики хронических заболеваний печени по результатам этих двух видов биопсии составляет 95 и 81% соответственно..

Таблица 3-2. Показания к трансъюгулярной биопсии печени

Нарушения свёртывания крови

Фульминантная печёночная недостаточность перед трансплантацией печени

Массивный асцит Небольшие размеры печени

Измерение давления заклинивания в печёночных венах

Отсутствие контакта с больным

В устройстве для биопсии *Biopty gun*, управляемом одной рукой, используется модифицированная игла «Trucut» №14 или 18 (рис. 3-4 и 3-5). Устройство приводится в действие быстрым и мощным пружинным механизмом, позволяет точно установить иглу, процедура при этом менее болезненна, чем при биопсии обычной иглой. Особенно ценно применение этого устройства при очаговых поражениях [48].

Прицельная биопсия тонкой иглой. Использование иглы, соответствующей №22 swg (0,7 мм), повышает безопасность биопсии. Её применение особенно показано для диагностики очаговых поражений печени, хотя она не всегда информативна [5, 7]. Биопсия тонкой иглой неприменима для диагностики диффузных заболеваний печени, в частности хронического гепатита и цирроза.

Биопсию печени с помощью иглы Surecut (0,66 мм) выполняют при противопоказаниях к использованию иглы Менгини. Риск осложнений минимален даже при пункции гидатидной кисты или гемангиомы [27].

Цитологическое исследование аспирата выполняют для установления типа опухоли [17].

Наблюдение после биопсии. Кровотечение наиболее вероятно в первые 3–4 ч после биопсии [25]. Пульс и артериальное давление регистрируют каждые 15 мин в течение 1-го часа и каждые 30 мин в течение следующих 2 ч.

У госпитализированных больных продолжают контролировать пульс в течение 24 ч, врач осматривает больного через 4 и 8 ч после биопсии. Необходимо очень тщательное наблюдение за больным. Важно соблюдение постельного режима в течение 24 ч.

Амбулаторные больные поступают для биопсии в палату однодневного наблюдения в 9 ч утра. Биопсию выполняют не позднее 11 ч утра. Пульс и артериальное давление регистрируют таким же образом, как у госпитализированных больных. Пациент должен лежать до 16ч, его осматривают в



Рис. 3-3. Компьютерная томограмма 45-летнего мужчины с циррозом печени, обусловленным HBV. Чётко видны неровность контуров печени и спленомегалия. Прицельная биопсия подозреваемой опухоли в левой доле печени позволила диагностировать гепатоцеллюлярную карциному.



Рис. 3-4. Устройство Biopty gun.



Рис. 3-5. Игла «Trucut» имеет внешнюю канюлю и располагающуюся в ней режущую иглу. Вначале вводят в ткань иглу, а затем иссекают образец для исследования.

16 ч 30 мин и в 17 ч отпускают домой на машине с сопровождающим. При этом необходимо, чтобы больной жил недалеко от больницы (не более 30 мин езды), не оставался один дома и имел телефон. Обычно амбулаторную биопсию выполняют при подозрении на хронический гепатит, цирроз, алкогольное поражение печени.

Во время пункции больной может испытывать дискомфорт в эпигастральной области. После биопсии возможно возникновение слабой боли в правом боку, продолжающейся на протяжении примерно 24 ч; боли могут иррадиировать в правое плечо.

Трудности при биопсии

Биопсия может оказаться неудачной при циррозе печени, особенно при наличии асцита. В плотную печень труднее ввести иглу; при этом можно получить недостаточное количество паренхимы из-за разрастания фиброзной ткани. Другим препятствием может служить эмфизема лёгких, так как печень при этом опущена вследствие низкого стояния диафрагмы и троакар может пройти над ней.

Причиной неудачной биопсии часто является недостаточно острая игла, не позволяющая проколоть капсулу печени. Поэтому необходимо использовать острые иглы.

Процент успешных биопсий возрастает с увеличением диаметра используемой иглы, однако при этом увеличивается частота осложнений, в связи с чем необходимо взвесить ценность ожидаемой информации и возможный риск. Например, игла Менгини диаметром 1 мм, считающаяся совершенно безопасной, часто не позволяет получить достаточное количество ткани печени для установления диагноза. При использовании иглы Trucut чаще наблюдаются кровотечения.

Биопсия печени в педиатрии

У детей биопсию можно выполнять по Менгини. У грудных детей достаточной является местная анестезия в сочетании с введением 15–60 мг пентобарбитала за 30 мин до биопсии. Ребёнка удерживают ремнями «на липучках», протянутыми поверх бёдер и грудной клетки, пункцию осуществляют в подреберье. Если печень небольших размеров, используют межрёберный доступ. Ассистент сдавливает грудную клетку в конце выдоха для ограничения дыхательной экскурсии.

Осложнения у детей наблюдаются чаще (4,5%), чем у взрослых, и риск кровотечения особенно велик при раковой опухоли или после трансплантации костного мозга [8]. У детей старшего возраста обычно применяют общую анестезию в зависимости от контакта с ребёнком.

Возможно также применение трансъюгулярной биопсии [15].

Риск и осложнения

Летальность после биопсии, по статистическим данным, составляет около 0,01% (табл. 3–3). Развитие осложнений наблюдается у 0,06–0,32% больных [45].

На протяжении 17 лет в Royal Free Hospital проведено около 8000 пункционных биопсий печени; смертельный исход наблюдался только в 2 случаях: у больного с гемофилией и у больного с острым вирусным гепатитом [44]. Несмотря на низкую летальность и невысокую частоту осложнений, биопсию печени следует выполнять только в том случае, если больной может рассчитывать на пользу от полученной ин-

формации и если эту информацию нельзя получить неинвазивными методами исследования.

Плеврит и перигепатит

На следующий день после биопсии может выслушиваться шум трения брюшины или плевры, обусловленный фибринозным перигепатитом или плевритом. Существенного значения это осложнение не имеет, боли облегчаются приёмом анальгетиков. При рентгенографии грудной клетки можно выявить незначительный пневмоторакс.

Кровотечение

В недавно проведённой серии из 9212 биопсий кровотечение со смертельным исходом наблюдалось у 10 (0,11%) больных, несмертельное кровотечение – у 22 (0,24%) [31]. К факторам риска кровотечения относятся злокачественная опухоль, пожилой возраст, женский пол и многократные

Таблица 3–3. Летальность при пункционной биопсии печени

Страна	Год	Ссылка	Количество биопсий	Летальность, %
США	1953	[1,2]	20016	0,17
Европа (совокупные данные)	1964	[3]	23 382	0,01
Германия	1967	[4]	80000	0,015
Италия	1986	[5]	68 276	0,009
США	1990	[6]	9 212	0,11

1. Zamcheck. N. Engl. J. Med. 1953; 249:1020.
2. Zamcheck. N. Engl. J. Med. 1953; 249: 1062.
3. Thaler. Wien. Klin. Wschr. 1964; 29:533.
4. Lindner. Dtsch. Med. Wschr. 1967; 92:1751.
5. Piccinino. J.Hepatol. 1986; 2:165.
6. McGill. Gastroenterology 1990; 99:1396.

попытки биопсии. Частота осложнений выше у больных с заболеваниями крови, чем у больных с патологией печени. Кровотечение обычно развивается, когда его менее всего ожидают и риск кажется незначительным. Возможно, оно обусловлено не нарушением свёртывания крови, а другими факторами, например концентрацией факторов свёртывания в паренхиме печени и недостаточным механическим сдавлением пункционного канала эластичной тканью печени [13].

Кровь обычно в течение 10–60 с тонкой струйкой вытекает из пункционного отверстия; общая кровопотеря составляет 5–10 мл. Серьёзное кровотечение происходит обычно в брюшную полость, однако при ранении межрёберной артерии возможно внутригрудное кровотечение. Кровотечение может возникнуть в результате перфорации расширенных воротной или печёночных вен или атипично расположенных артерий. Избежать случайного ранения магистрального внутрипеченочного сосуда невозможно. В некоторых случаях повреждение печени является следствием глубокого вдоха во время межрёберной пункции.

Перфорация капсулы с внутрибрюшным кровотечением может осложнять трансъюгулярную биопсию печени.

Если кровотечение не останавливается спонтанно, прибегают к ангиографии с эмболизацией, которая обычно оказывается успешной (рис. 3–6 и 3–7).

При выраженном гемотораксе, как правило, эффективны гемотрансфузии и дренаж плевральной полости.

Кровотечение редко наблюдается у больных без желтухи.

Внутрипеченочные гематомы

Частота внутрипеченочных гематом, выявляемых при УЗИ через 2–4 ч после биопсии, составляет около 2% [20]. Этот показатель, вероятно, занижен, так как гематомы в течение первых 24–48 ч остаются изоэхогенными и не обнаруживаются при УЗИ. Через 1 сут после биопсии гематомы (обычно бессимптомные) выявляют у 23% больных [34]. С развитием гематом связывают лихорадку, повышение активности сывороточных трансаминаз, снижение показателя гематокрита. Большие гематомы могут сопровождаться увеличением печени и уплотнением в правом подреберье, определяемом при пальпации. Гематомы можно выявить в артериальной фазе динамической КТ в виде треугольных сегментов повышенной плотности. В некоторых случаях в этой же фазе видны дистальные ветви воротной вены. Иногда в отдалённые сроки происходит разрыв гематомы с развитием кровотечения.



Рис. 3-6. Компьютерная томограмма через 4 ч после биопсии у больного с метастазами в печень и желтухой. Видно кровоизлияние в печень и вокруг неё.



Рис. 3-7. Печёночная ангиограмма того же больного, полученная методом дигиталисной субтракционной ангиографии (см. рис. 3-6). Выявлен источник кровотечения около печени (указан стрелкой), подвергшийся позднее успешной эмболизации через печёночную артерию.

Гемобилия

Гемобилия является следствием кровотечения в жёлчный проток из повреждённой печёночной артерии или вены (рис. 3-8). Признаками гемобилии



Рис. 3-8. Гемобилия вследствие пункционной биопсии печени. Линейные дефекты наполнения в общем жёлчном протоке при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

являются жёлчная колика, сопровождающаяся увеличением и болезненностью печени, а иногда и увеличением жёлчного пузыря [49]. Диагноз подтверждается при УЗИ или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Возможно проведение эмболизации печёночной артерии, однако чаще наблюдается спонтанное разрешение.

Артериовенозная фистула

Формирование артериовенозной фистулы, выявляемой при печёночной ангиографии, осложняет биопсию печени в 5,4% случаев (рис. 3-9 и 3-10) [35].

При морфологическом исследовании обнаруживают выраженный склероз ветвей воротной вены



Рис. 3-9. Артериовенозная фистула (указана стрелкой) после биопсии печени, выявленная при печёночной ангиографии.



Рис. 3-10. Успешная эмболизация артериовенозной фистулы (указана стрелкой) у того же больного (см. рис. 3-9).

[18]. Фистула может спонтанно закрыться; в противном случае показаны прямая катетеризация печёночной артерии и эмболизация повреждённой артерии.

Жёлчный перитонит

Жёлчный перитонит — второе по частоте осложнение биопсии после кровотечения. Имеется сообщение о 49 случаях на 123 000 биопсий с 12 смертельными исходами [49]. Обычно жёлчь просачивается из жёлчного пузыря, который может быть атипично расположен, или из расширенных жёлчных протоков. Истечение жёлчи выявляют при скинтиграфии жёлчных путей [47]. Как правило, необходимо хирургическое лечение, однако могут оказаться успешными консервативные мероприятия, включающие внутривенное введение растворов, назначение антибиотиков и наблюдение в отделении интенсивной терапии [40].

Пункция других органов

При биопсии печени возможна случайная пункция почки или толстой кишки, которая редко имеет клиническое значение.

Инфекция

Транзиторная бактериемия наблюдается относительно часто, особенно у больных с холангитом. Сепсис развивается реже; при посевах крови обычно обнаруживают *Escherichia coli*. Септические осложнения у больных с пересаженной печенью и выключенной по Ру петлём тощей кишки наблюдаются не чаще, чем у больных с холедохохоледоханоанастомозом [16].

Карциноидный криз

Это осложнение может возникнуть после чрескожной биопсии [4].

Вариабельность биоптатов печени

По небольшому столбику ткани, полученному при биопсии печени, часто можно судить об изменениях во всём органе. При холестазах, стеатозе, вирусном гепатите, ретикулёзе поражение печени имеет диффузный характер. Это также относится к большинству циррозов, однако при крупноузловом циррозе ткань печени, полученная при биопсии, может оказаться неизменённой. Гистологическая картина цирроза печени при исследовании биопсированной ткани меняется при сопутствующем остром или хроническом гепатите. Биопсия не всегда позволяет диагностировать очаговое гранулематозное поражение печени (например, саркоидоз), опухоли и абсцессы, однако при проведении серийных срезов диагноз, как правило, возможен.

Основными причинами неинформативности биопсии являются малые размеры полученного образца ткани, отсутствие в нём портальных трактов, очаговость поражения печени и особенно неопытность морфолога.

Диагностическая ценность биопсии может быть увеличена взятием трёх образцов путём последовательного изменения направления иглы без полного извлечения её [32].

Операционная биопсия может создать неправильное представление о печени в целом, так как под капсулой содержится большее количество фиброзной ткани.

При операционной биопсии также возможны артефакты в виде участков, лишённых гликогена, кровоизлияний, инфильтрации нейтрофилами и очагового некроза. Они обусловлены преимущественно механическим повреждением, а также циркуляторными нарушениями и гипоксией, которые наблюдаются при операциях.

Осмотр биоптата печени

В норме достаточными считаются высота столбика ткани 1–4 см и его масса 10–50 мг.

При циррозе печени столбик фрагментирован или имеет неровные контуры. При жировой печени он имеет бледный сальный вид и плавает в фиксирующем растворе (смесь формалина с физиологическим раствором). При злокачественной опухоли печень тусклая, белого цвета. При гипербилирубинемии Дубина–Джонсона ткань печени диффузно окрашена в шоколадный цвет (см. рис. 12-10).

При холестатической желтухе центральные участки печени зелёного цвета контрастируют с менее окрашенными периферическими участками. При застойной печени могут быть видны сосуды в центре долек.

Приготовление препарата

Образец ткани обычно фиксируют в 10% растворе формалина в физиологическом растворе. Для фиксации небольшого по объёму образца требуется меньше времени. Обычно препараты окрашивают гематоксилином и эозином, а также на соединительную ткань. Во всех случаях проводят исследование на железо и ШИК-реакцию с диастазой. Окраску орсеином используют для выявления в гепатоцитах HBsAg (о наличии которого свидетельствуют однородные нежные гранулы коричневого цвета) и для обнаружения медьсвязывающего белка в лизосомах в виде черно-коричневых гранул, обычно располагающихся в перипортальных областях (зона 1). Последние указывают на наличие холестаза, а иногда также обнаруживаются при болезни Вильсона.

Столбики достаточной длины (3 мм), полученные из залитых парафином блоков, можно ретроспективно исследовать методом атомной абсорбционной спектрофотометрии на содержание железа и меди [36]. При подозрении на перегрузку железом нельзя фиксировать образец в солевом растворе, так как это приводит к быстрой потере железа.

Образцы для электронной микроскопии фиксируют в течение нескольких секунд в глутаральдегиде и сохраняют при 4°C до исследования. Электронная микроскопия особенно ценна для диагностики опухолей неясного происхождения и болезней накопления, включая болезни Вильсона, Ниманна–Пика и синдром Дубина–Джонсона.

Серийные срезы важны для выявления гранулём, которые характеризуются неравномерным распределением в печени.

Препараты для цитологического исследования получают путём приготовления мазка из основной части аспирата.

Интерпретация результатов

Для того чтобы исследователь мог дать ответственное заключение, образец ткани должен быть длиной по крайней мере 2 см и содержать четыре портальных тракта. В норме наблюдаются устойчивые структурные взаимоотношения между зоной 1 (портальной) и зоной 3 (центральной). Первым необходимым этапом является установление этих взаимоотношений, что может представлять трудности при небольших размерах образца, особенно если он не содержит портальных трактов. Каждый портальный тракт содержит один или два жёлчных проточка, ветви печёночной артерии и воротной вены, небольшое количество мононуклеаров, иногда фибробластов. Печёночные балки из одного слоя клеток содержат большое количество гликогена. Гепатоциты обычно одноядерные, имеют одинаковые размеры, митозы в них не видны. Синусоиды, выстланные клетками Купфера, сходятся к центральной печёночной вене.

Изолированное расширение синусоидов требует исключения опухоли или гранулематозного заболевания.

Результаты биопсии описаны в отдельных главах книги, подробная гистологическая картина представлена в монографиях [26, 41].

Показания (табл. 3-4) [29, 44]

Количество биопсий, выполняемых в гепатологических отделениях, имеет тенденцию к уменьшению вследствие более частого применения с диагностической целью чреспечёночной и эндоскопической холангиографии и других методов визуализации, вирусологического и иммунологического исследований, особенно при первичном билиарном циррозе и аутоиммунном гепатите.

Таблица 3-4. Показания к биопсии печени

Острый гепатит
Лекарственный гепатит
Хронический гепатит
Цирроз печени и портальная гипертензия
Поражение печени у больных алкоголизмом
Внутрипеченочный холестаз (дуктопсия)
Инфекции
Болезни накопления
Период после трансплантации печени
Осложнения со стороны печени после трансплантации почки
Очаговые поражения печени
Гепатомегалия или повышение уровня ферментов неясной этиологии

Число биопсий сохраняется на определённом уровне за счёт их выполнения у больных с хроническим гепатитом и в связи с трансплантацией печени.

Распознавание *острой лекарственной болезни печени*, в том числе её отграничение от острого вирусного гепатита, может представлять трудности. Установлению правильного диагноза способствует анамнез.

Хронический гепатит остаётся основным показанием к биопсии печени, которая необходима для установления диагноза, прослеживания прогрессирования и особенно для оценки эффективности лечения. Степень выраженности воспаления (активность) и фиброза (прогрессирование) может быть оценена полуколичественным методом (шкала Кноделя) [10] (см. главу 17).

Для установления диагноза цирроза печени необходима окраска на соединительную ткань.

При *алкогольном поражении печени* биопсию выполняют для установления диагноза и определения прогноза, а также как средство удерживания больного от дальнейшего употребления алкоголя.

Холестаз. Внепеченочный холестаз обычно диагностируют путём чреспечёночной и эндоскопической холангиографии в комбинации с УЗИ и КТ, не прибегая к биопсии печени. Биопсия особенно ценна при поражении мелких жёлчных протоков (дуктопении): при первичном билиарном циррозе, склерозирующем холангите с поражением мелких протоков, хроническом лекарственном холестазе, саркоидозе с синдромом холестаза, болезни «трансплантат против хозяина» [29].

Инфекции. Список инфекций включает туберкулёз, бруцеллёз, сифилис, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, пиогенную инфекцию, лептоспироз, амёбиаз, оппортунистические инфекции, такие как герпес, цитомегаловирусная инфекция и криптоспоририоз. По показаниям следует использовать соответствующие окраски для подтверждения этиологической роли микроорганизмов и проводить бактериологическое исследование части полученного образца ткани.

Биопсию печени применяют для поиска причин лихорадки неясного происхождения [21].

Болезни накопления включают амилоидоз, болезни накопления гликогена (см. главу 23). Возможна диагностика гемохроматоза и болезни Вильсона, а при серийных биопсиях — оценка эффективности лечения.

Ортопическая трансплантация печени. Биопсию печени производят перед трансплантацией и после неё для диагностики осложнений: реакции отторжения, инфекции, истечения жёлчи. Контроль с помощью биопсии, выполняемой в течение 5 сут, особенно важен для диагностики эпизодов реакции отторжения [6].

Трансплантация почки. Биопсию печени используют для диагностики хронического заболевания печени у реципиентов, которым предстоит пересадка почки [39].

Очаговые поражения печени диагностируют путем прицельной биопсии под контролем методов визуализации.

Другие показания включают гепатомегалию, спленомегалию и изменения биохимических показателей крови неясной этиологии, особенно при подозрении на жировую печень [46].

Специальные методы [41]

Широко используют гистохимические методы исследования. Для обнаружения жёлчных канальцев препараты окрашивают на АТФазу и Г-6-Фазу. Возможна комбинация гистохимических методов с электронной микроскопией. АТФаза локализуется на микроворсинках канальцев, а 5-нуклеотидаза — на микроворсинках синусоидов. Кислая фосфатаза обнаруживается в клетках Купфера, в участках дегенерации, узлах регенератах, а ЩФ выявляется в холангиолах.

Иммуногистохимические методы могут помочь в выявлении антигенов HAV, HBV, HCV, HDV, а также вирусов простого герпеса и аденовирусов. Иммуногистохимические реакции используют для диагностики амилоидоза и дефицита α_1 -антитрипсина.

С помощью иммуногистохимических исследований изучают опухоли, выявляют α -фетопrotein при гепатоцеллюлярной карциноме, цитокератины с высокой молекулярной массой при холангиокарциноме. Исследование на антиген, связанный с фактором VIII, применяют в диагностике ангиосаркомы и эпителиоидной гемангиоэндотелиомы.

Метод гибридизации *in situ* с использованием комплементарных последовательностей ДНК или РНК позволяет при световой микроскопии выявлять антигены вирусов (например, цитомегаловирусов, вирусов простого герпеса и гепатита В) в образце ткани печени, фиксированном формалином и залитым в парафин.

Полимеразную цепную реакцию используют при инфекциях, вызванных РНК-содержащими вирусами (гепатит С и СПИД), однако для анализа требуется весь образец ткани.

Лимфоциты, выделенные из образца ткани, можно изучить иммуногистохимическими методами с использованием моноклональных антител к различным поверхностным антигенам [19].

Количественный анализ образцов ткани затруднён из-за отсутствия адекватных стандартов сравнения. При сохранной структуре печени результаты такого анализа достаточно надежны. Трудности возникают при циррозе печени, при котором неясно, какую часть печёночной ткани составляет фиброзная ткань. Наилучшим стандартом для сравнения, вероятно, является ДНК в ядрах, однако при меняющемся соотношении клеток разных типов он утрачивает свою ценность. В качестве альтернативного подхода можно использовать отношение содержания исследуемого вещества к сухой массе образца или общему содержанию азота в нём.

Глава 4. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Общая характеристика

Печёночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия и желтуха могут вызывать изменения картины крови. Хронические заболевания печени обычно сопровождаются гиперспленизмом. Часто выявляют уменьшение продолжительности жизни эритроцитов. Кроме того, поражение печёночной паренхимы и холестатическая желтуха могут вызывать нарушение свёртывания крови. Усугублению этих изменений способствуют неполноценное питание, алкоголизм, кровотечение и нарушения синтеза белков в печени.

Спонтанные кровотечения, наличие синяков и пурпуры в сочетании с анамнестическими указаниями на кровоточивость после минимальной травмы (например, венепункции) у больных с заболеваниями печени являются более важным свидетельством гипокоагуляции, чем лабораторные показатели.

Объём крови

У больных циррозом печени, особенно при наличии асцита, а также при длительной обструктивной желтухе или гепатите, часто увеличен объём плазмы. Эта гиперволемия может частично, а иногда и полностью объяснить снижение концентрации гемоглобина или содержания эритроцитов в крови. Общее количество циркулирующего гемоглобина уменьшено лишь у половины больных.

Изменения эритроцитов

Эритроциты могут быть *гипохромными*, что часто является следствием желудочно-кишечных кровотечений, приводящих к дефициту железа. При портальной гипертензии анемия развивается вслед за желудочно-пищеводным кровотечением и становится ещё более выраженной при наличии тромбоцитопении и нарушений свёртывания крови. При холестазах или алкогольном циррозе кровотечение может быть следствием язвы или гастрита. Носовое кровотечение, синяки и кровоточивость дёсен усугубляют тяжесть анемии.

Обычно эритроциты *нормохромные*, что является следствием сочетания микроцитоза на фоне хронической кровопотери и макроцитоза, свойственного больным с заболеваниями печени. Изменение содержания в мембране эритроцитов холестерина и фосфолипидов и их соотношения проявляется различными морфологическими отклонениями, включая появление тонких макроцитов и мишеневидных клеток.

Тонкие макроциты — частая находка, сочетающаяся с макронормобластным характером костномозгового кроветворения. Они исчезают по мере улучшения функции печени.

Мишеневидные клетки, также являющиеся тонкими макроцитами, обнаруживаются при печеночно-клеточной и холестатической желтухе. Они представляют собой плоские макроциты с увеличенной площадью поверхности и повышенной осмотической резистентностью. Особенно часто они обнаруживаются при холестазах, когда повышение концентрации жёлчных кислот может подавлять активность фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) [10]. Активность ЛХАТ в мембране эритроцита снижается, обуславливая повышение в ней содержания холестерина и лецитина. Текучесть мембраны при этом не меняется.

Шпоровидными клетками называются клетки с необычными выростами в виде шипов. Их также называют *акантоцитами* (рис. 4-1). Они встречаются при далеко зашедших поражениях печени, обычно у больных алкоголизмом, у которых также выявляются тяжёлая анемия и гемолиз [13, 14]. Появление таких клеток рассматривается как неблагоприятный прогностический признак. Механизм их образования неясен; однако, возможно, они образуются из *эхиноцитов* [22]. Эти отростчатые клетки обычно не видны при просмотре высушенных мазков крови, а выявляются при исследовании влажных препаратов или сканирующей электронной микроскопии у многих больных с заболеваниями печени. Они образуются вследствие взаимодействия с аномальными липопротеинами высокой плотности, которые встречаются при заболеваниях печени [22]. Избыточное накопление неэтерифицированного холестерина по сравнению с фосфолипидами приводит к снижению текучести клеточной мембраны и образованию шиповидных выростов. Ретикулоэндотелиальные клетки селезёнки модифицируют эти ригидные клетки, удаляя мембрану.

Толстые макроциты, встречающиеся у больных алкоголизмом, вероятно, образуются в результате токсического влияния алкоголя на костный мозг. Дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты также может вызвать макроцитоз.



Рис. 4-1. Сканирующая электронная микрофотограмма патологических форм эритроцитов больного с алкогольным гепатитом, на которой представлены эхиноциты (Е) на разных стадиях развития и акантоцит (А).

Эритроцитоз может осложнять течение гепатоцеллюлярной карциномы вследствие продукции эритропоэтина опухолевыми клетками [30].

Костный мозг при хронической печёчно-клеточной недостаточности является гиперпластическим и макронормобластическим. Несмотря на это, количество циркулирующих эритроцитов уменьшено, что свидетельствует о неспособности костного мозга полностью компенсировать анемию (*относительная недостаточность костного мозга*).

Метаболизм фолатов и витамина B12

Печень накапливает фолаты и переводит их в активную депонирующуюся форму — тетрагидрофолат [9]. Хронические заболевания печени могут сопровождаться дефицитом фолатов, что часто встречается у больных алкоголизмом. Это в основном обусловлено алиментарным дефицитом. Уровень фолатов в сыворотке низкий. Целесообразна терапия препаратами фолиевой кислоты. Печень накапливает также витамин B12, запасы которого в печёночной ткани снижены при её поражении. Некроз гепатоцитов приводит к высвобождению витамина B12 в кровь и повышению его концентрации в сыворотке. Это наблюдается при гепатите, активном циррозе и первичном раке печени. При холестатической желтухе выявляются нормальные показатели обмена фолатов и витамина B12.

Мегалобластная анемия редко встречается при хронических заболеваниях печени, и потребность в терапии витамином B12 низка.

Продолжительность жизни эритроцитов и гемолитическая анемия

При печёчно-клеточной недостаточности и желтухе всех типов почти всегда усилен распад эритроцитов [27], о чём свидетельствуют полихромазия эритроцитов и ретикулоцитоз.

Механизм этого процесса чрезвычайно сложный. Главным фактором является гиперспленизм, приводящий к разрушению эритроцитов в селезёнке. Кроме того, в шпо-

ровидных клетках имеются дефекты мембраны, в частности снижение текучести, что в комплексе с нарушением архитектоники усиливает распад клеток в селезёнке. Однако в некоторых случаях селезёнка не является местом распада эритроцитов и спленэктомия или лечение кортикостероидами дают незначительный эффект [27].

Гемолиз может встречаться при болезни Вильсона (см. главу 22). И этот диагноз является наиболее вероятным у молодых больных с гемолизом и нарушением функции печени.

У больных с алкогольным гепатитом и сопутствующей гиперхолестеринемией может развиваться острый гемолиз (синдром Зиве) [39].

Редко при хроническом гепатите, первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите наблюдается аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса [7]. Гемолитическая анемия может также развиваться после трансплантации печени вследствие попадания лимфоцитов хозяина в несовместимый трансплантат [11] или отсроченной трансфузионной реакции.

Апластическая анемия редко осложняет течение острого вирусного гепатита (обычно типа А и В и С) [28]. Прогноз заболевания неблагоприятный, требуется проведение трансплантации костного мозга [37]. Апластическая анемия может развиваться после трансплантации печени по поводу фульминантного гепатита А и В.

Сыворотка, содержащая HBV, подавляет активность нормальных клеток костного мозга человека [38].

Изменения лейкоцитов и тромбоцитов

У больных циррозом печени часто обнаруживаются лейкопения и тромбоцитопения, обычно в сочетании с незначительной анемией (*гиперспленизм*).

Лейкоциты

Отмечается лейкопения в пределах $1,5-3,0 \cdot 10^9/\text{л}$, в основном уменьшается количество полиморфноядерных клеток. Иногда лейкопения бывает более выраженной.

Холангит, фульминантный гепатит, алкогольный гепатит, абсцесс печени и онкологические заболевания сопровождаются лейкоцитозом. Последний также наблюдается при внепеченочных опухолях, вырабатывающих колониестимулирующий фактор, что может сочетаться с поражением печени [32]. При вирусных инфекциях, например при инфекционном мононуклеозе и вирусном гепатите, в периферической крови выявляются атипичные лимфоциты.

Тромбоциты

При всех формах заболеваний печени наблюдаются сходные отклонения в количестве, структуре и функции тромбоцитов.

У больных с портальной гипертензией тромбоцитопения, редко тяжёлая, является следствием усиления секвестрации клеток в селезёнке. Это вызвано значительным повышением селезёночного пула тромбоцитов. Разрушение тромбоцитов при этом минимальное. $T_{1/2}$ тромбоцитов остаётся в пределах нормы, объём их уменьшается [15]. Аналогичные гематологические изменения встречаются при тромбозе портальной вены и других заболеваниях, сопровождающихся спленомегалией.

У части больных может отмечаться повышенное разрушение тромбоцитов. Анти-тромбоцитарные IgG выявляются при хроническом вирусном гепатите, в частности при гепатите С (в 88% случаев) и гепатите В (в 47% случаев) [21]. Количество антител коррелирует со степенью тромбоцитопении.

У больных циррозом печени, в частности группы С по Чайлду, нарушена функция тромбоцитов, особенно агрегация. При этом происходит нарушение потребления арахидоновой кислоты, необходимой для синтеза простагландинов [23], а также снижение содержания в тромбоцитах АТФ и 5-гидрокситриптамина [17].

Нарушение агрегации тромбоцитов вследствие диссеминированного внутрисосудистого свёртывания может играть важную роль в патогенезе тяжёлой печёночной недостаточности.

Снижение образования тромбоцитов костным мозгом может быть обусловлено избыточным употреблением алкоголя, дефицитом фолиевой кислоты и вирусным гепатитом.

Тромбоцитопения (обычно в пределах $60,0-90,0 \cdot 10^9/\text{л}$) при хронических заболеваниях печени встречается чрезвычайно часто и в основном обусловлена гиперспленизмом. Она проявляется клинически очень редко. Если состояние больного от лейкопении и тромбоцитопении *не страдает*, селезёнку *не следует* удалять; для принятия решения о спленэктомии факт наличия уменьшенного количества тромбоцитов и лейкоцитов сам по себе недостаточен. Если функция циркулирующих, хотя и в недостаточном количестве, лейкоцитов и тромбоцитов не нарушена в отличие от таковой у больных лейкозом, то спленэктомия противопоказана. Послеоперационная смертность больных с заболеваниями печени высокая. Сама операция может осложниться тромбозом воротной и селезёночной вен. А это в свою очередь требует проведения последующих оперативных вмешательств на воротной вене, которые могут осложнить осуществление трансплантации печени.

Печень и свёртывающая система крови

[20, 25. 36]

Механизмы нарушений свёртывания крови при болезнях печени и жёлчных путей очень сложны. Это является следствием изменений пути как образования фибрина, так и его распада – фибринолиза (рис. 4-2, табл. 4-1). Об изменениях количества и функций тромбоцитов говорилось в предыдущем разделе. Конечным результатом этих нарушений, несмотря на всю их сложность, становится гипокоагуляция, что требует терапевтического вмешательства в случае кровотечения или при планировании проведения какой-либо процедуры, чреватой кровотечением.

Гепатоцит является основным местом синтеза всех *белков свёртывающей системы*, за исключением фактора Виллебранда и фактора VIII С. К этим белкам относятся витамин К-зависимые факторы II, VII, IX и X, а также лабильный фактор V, фактор VIII, контактные факторы XI и XII, фибриноген и фибринстабилизирующий фактор XIII. $T_{1/2}$ всех перечисленных выше белков системы свёртывания очень короткий. Отсюда следует, что острый некроз печёночных клеток может быстро привести к снижению уровня этих белков. Наиболее заметно падает концентрация фактора VII, ^ которого составляет 100-300 мин.

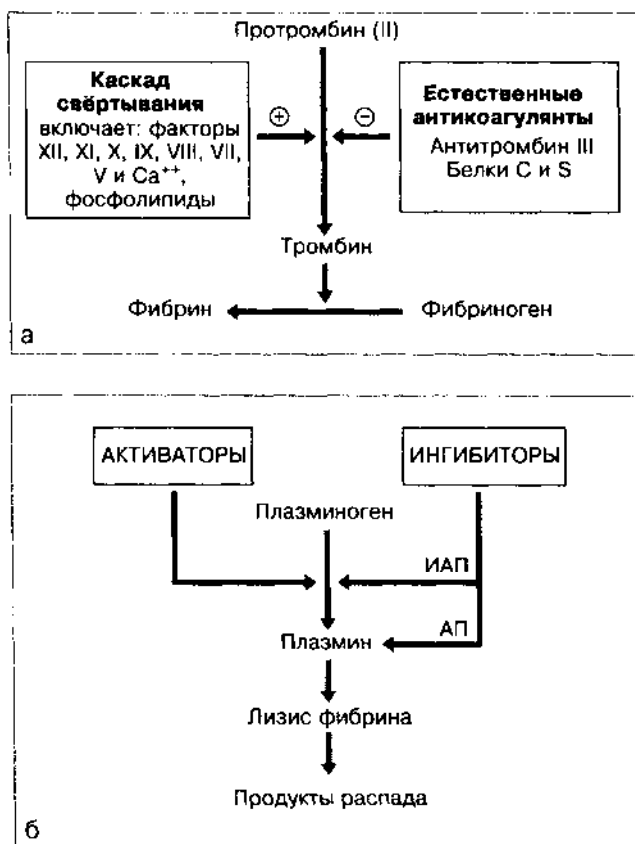


Рис. 4-2. Нормальные пути свёртывания крови (а) и фибринолиза (б). При заболеваниях печени могут поражаться практически все этапы этого процесса. ИАП — ингибитор активатора плазминогена; АП — антиплазмин.

Таблица 4-1. Влияние заболеваний печени на гемостаз

Снижение синтеза факторов свёртывания: нарушение функции печени недостаточность/нарушение всасывания витамина К

Снижение синтеза ингибиторов свёртывания: образование аномальных/ неполноценных белков повышение фибринолитической активности уменьшение выведения активаторов фибринолиза уменьшение образования ингибиторов фибринолиза уменьшение выведения печенью активированных факторов свёртывания

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание: многофакторное, в том числе эндотоксемия нарушения тромбоцитарного звена гемостаза уменьшение количества тромбоцитов нарушение функции тромбоцитов

Витамин К — жирорастворимый витамин, вырабатываемый кишечными бактериями. Наиболее частой причиной его недостаточности является внутри- и внепеченочный холестаз, однако снижение его концентрации может быть также обусловлено лечением хелаторами жёлчных кислот (холестирамин) или перорально применяемыми антибиотиками. Витамин К-зависимые белки синтезируются в зернистой эндоплазматической сети. На своём азотистом конце они содержат несколько остатков глутаминовой кислоты, которые должны после этапа синтеза на рибосомах с участием фермента карбоксилазы трансформироваться в γ -карбоксиглутаминовую кислоту. Для функционирования карбоксилазы необходим витамин К [12]. Функция белков свёртывания зависит от этой конверсии. При холестазах парентеральная заместительная терапия витамином К быстро (в течение 24–48 ч) восстанавливает до нормы протромбиновое время и используется в диагностических целях. Если коагулопатия является следствием болезни печени, протромбиновое время может улучшиться, но не нормализуется.

Ингибиторы, влияющие на каскад свёртывания, также синтезируются печенью. К ним относятся антитромбин III, белки C и S и кофактор II гепарина. Белки C и S являются витамин K-зависимыми. При фульминантной печёночной недостаточности [18] и циррозе печени [2] количество этих ингибиторов уменьшено, однако их недостаточность не приводит к тромбозам, возможно, вследствие других изменений в системе свёртывания крови. При гомозиготной недостаточности белка C прибегают к трансплантации печени [8].

Болезни печени могут сопровождаться образованием структурно и функционально *неполноценных белков и факторов свёртывания*. Особенно часто при циррозе, хроническом гепатите и острой печёночной недостаточности обнаруживается *дисфибриногения*. Фибриноген может содержать избыток остатков сиаловой кислоты. Считается, что последние приводят к нарушению полимеризации фибриновых мономеров. Может также выявляться фибриноген с низкой молекулярной массой. Аномалии фибриногена у многих больных с заболеваниями печени вызывают увеличение протромбинового времени (ПВ). Это увеличение можно заподозрить при повышении частичного тромбопластинового времени (ЧТВ) в сочетании с нормальным содержанием фибриногена и при отсутствии нарастания продуктов его распада.

У больных с заболеваниями печени обнаруживается *усиление фибринолитической активности*. В 1914 г. Гудпасчер впервые описал ускоренный лизис сгустка крови у больных циррозом печени. Гепатоциты синтезируют плазминоген и ингибиторы плазмина, такие как α_2 -антиплазмин и ингибиторы тканевого активатора плазминогена (ТАП-1). У больных циррозом печени отмечается уменьшение количества антигена ингибитора ТАП-1 даже без признаков активации свёртывания (повышение отношения фибрин/продукты распада фибриногена; D-димеров) [35]. Считается, что повышение активности ТАП-1, относительно активности ингибитора ТАП-1 и α_2 -антиплазмина ведёт к повышению фибринолиза [19]. Больные с тяжёлым заболеванием печени и признаками гиперфибринолиза имеют более высокий риск кровотечения [34].

Вопрос о *диссеминированном внутрисосудистом свёртывании* крови (*ДВС-синдром*) у больных с циррозом печени, хроническим гепатитом и острым гепатитом был предметом дискуссий.

При заболеваниях печени могут быть комплексные изменения со стороны белков свёртывания, ингибиторов и фрагментов белков, обычно сочетающихся с ДВС-синдромом. Результаты исследования тромбин-антитромбиновых комплексов, растворимого фибрина, продуктов деградации фибрина и фибриногена (D-димер, D-мономер) позволяют предположить, что ДВС-синдром лёгкой степени участвует в патогенезе коагулопатии у некоторых больных с тяжёлыми заболеваниями печени [1, 16, 24]. К стимулирующим его механизмам относятся нарушение выведения активированных факторов свёртывания и эндотоксемия [33].

Независимо от исходного состояния у больных циррозом печени, однако имеет-ся больший риск развития развёрнутого ДВС-синдрома по сравнению с больными с нормальной функцией печени, особенно при наличии сепсиса и артериальной гипотензии [6].

Асцитическая жидкость содержит мономеры фибрина, продукты его распада и небольшое количество фибриногена, что указывает на активный внутрибрюшинный процесс свёртывания. Фибринолиз, вызванный введением активаторов плазминогена, обуславливает коагулопатию [31], которая осложняет внутривенную инфузию асцитической жидкости, как при шунтировании по Левину.

Цирроз печени может также осложняться тромбозами. Предстоит выяснить взаимосвязь между антифосфолипидными антителами (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные антитела) у больных циррозом печени [29], снижением уровня естественных антикоагулянтов (антитромбин III, белки C и S) и тромботическими осложнениями.

Исследование свёртывания крови

Наиболее адекватный тест, выявляющий нарушение свёртывания крови у больных с поражением печени и жёлчных путей, – исследование ПВ до и после внутримышечного введения 10 мг витамина K. Этот тест является также наиболее достоверным показателем: он имеет прогностическое значение и позволяет судить о наличии печё-

ночно-клеточного некроза. Иногда определяют ЧТВ, которое является более чувствительным показателем, чем ПВ. Его удлинение указывает на дефицит не только протромбинового комплекса, но и факторов XI и XII.

Необходимость исследования отдельных факторов свёртывания возникает редко, хотя уровень фактора V является прогностическим критерием у больных с фульминантной печёночной недостаточностью. Так, у больных с печёночной недостаточностью, вызванной интоксикацией парацетамолом, падение уровня фактора V ниже 10% при поступлении свидетельствует о плохом прогнозе [26]. Соотношение факторов VIII (содержание его повышено при заболевании печени) и V при поступлении также представляет клиническую ценность.

Исследуют также количество тромбоцитов. Определение времени кровотечения позволяет оценить роль количества и функции тромбоцитов в поддержании гемостаза.

Фибринолиз и ДВС-синдром диагностируют на основании значительного увеличения ПВ, снижения уровня фибриногена ниже 1 г/л, увеличения количества продуктов деградации фибриногена более 100 мкг/л и тромбоцитопении менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Лечение нарушений свёртывания крови

Всем больным с увеличенным ПВ необходимо назначать витамин K, . Обычный курс включает внутримышечные инъекции витамина K, по 10 мг/сут в течение 3 дней. Эффект наступает примерно через 3 ч: происходит устранение гипопротромбинемии, связанной с нарушением всасывания витамина K вследствие дефицита жёлчных кислот. Нарушения, обусловленные преимущественно поражением гепатоцитов, не устраняются назначением витамина K, . Тем не менее даже у больных с преимущественно печёночно-клеточной желтухой может быть недостаточная секреция жёлчных кислот и введение витамина K, часто уменьшает ПВ на несколько секунд. Увеличение ПВ более чем на 3 с (международное нормированное отношение – МНО 1.2) после внутримышечного введения витамина K, является противопоказанием к проведению таких вмешательств, как биопсия печени, спленопортография, чрескожная холангиография или лапаротомия. Если эти процедуры необходимы, нарушение свёртывания можно уменьшить введением свежезамороженной плазмы, которая эффективна в течение нескольких часов (табл. 4-2). Однако даже у больных с показателями ПВ и количества тромбоцитов, приемлемыми для проведения инвазивных процедур (ПВ менее 17 с и количество тромбоцитов более $30 \cdot 10^9/\text{л}$), может отмечаться увеличение времени кровотечения [3]. Анализ методом множественной линейной регрессии показывает, что время кровотечения независимо коррелирует с уровнем сывороточного билирубина в сыворотке и количеством тромбоцитов.

В целом если у больных с заболеванием печени нет кровотечения, то, за исключением терапии витамином K, , необходимость в других мероприятиях по восстановлению нормальной функции свёртывающей системы отсутствует. Трансфузия консервированной крови позволяет восполнить недостаток протромбина, факторов VII, VIII и X. Свежая кровь также служит источником фактора V и тромбоцитов. Свежезамороженная плазма – богатый источник факторов свёртывания, особенно фактора V.

Десмопрессин, аналог вазопрессина, вызывает непродолжительное уменьшение времени кровотечения и ЧТВ (но не ПВ) наряду с повышением уровня фактора VIII и фактора Виллебранда. Инфузии десмопрессина могут быть эффективны для остановки кровотечения у больных с хроническими заболеваниями печени [5J.

Лечение ДВС-синдрома осуществляют путём устранения факторов, запускающих его развитие, таких как инфекция, шок и дегидратация. Чаще используют свежую кровь, однако, если её нет, переливают эритроцитную массу и свежезамороженную плазму. Течение ДВС-синдрома обычно нетяжёлое, и необходимость в терапии гепарином, как правило, не возникает.

При тромбоцитопении используют концентраты плазмы, богатые тромбоцитами. Их инфузии можно проводить с целью «прикрытия» процедур, например трансъюгулярной биопсии печени у больного с тяжёлой тромбоцитопенией.

Трансплантация печени

Предоперационные нарушения свёртывания крови являются следствием поражения печени. Эти нарушения, а также операционная кровопотеря служат основанием для проведения заместительной терапии 20 дозами эритроцитной массы и 15 дозами тромбоцитов. Прогноз зависит от количества переливаемой крови и её компонентов [41]. Во время хирургического вмешательства активируются процессы свёртывания и фибринолиза. На беспечёночном этапе операции отмечается сниженное выведение активированных белков и ингибиторов. Послеоперационные показатели свёртывания крови зависят от состояния трансплантированной донорской печени. Если функция донорского органа оказалась скомпрометированной, после реваскуляризации может развиваться выраженная дефибринация с последующим неконтролируемым кровотечением.

Таблица 4-2. Стандартная подготовка больного к инвазивным вмешательствам, включая операцию

Исследование	Определение ПВ Определение ЧТВ Определение количества тромбоцитов
Рекомендации	Полное воздержание от приёма алкогольных напитков не менее чем в течение недели до вмешательства Внутримышечные инъекции витамина К по 10 мг
При необходимости	Переливание свежезамороженной плазмы Переливание тромбоцитной массы

Гемолитическая желтуха

При гемолитической желтухе высвобождается значительное количество гемоглобина, которое может достигать 45 г/сут при норме 6,25 г/сут. Соответственно отмечается нарастание уровня билирубина в сыворотке, 85% которого составляет неконъюгированная фракция. Повышение уровня конъюгированного билирубина происходит, возможно, вследствие задержки его выведения.

Даже при максимальной выработке жёлчного пигмента (1500 мг/сут, что в 6 раз превышает норму) уровень билирубина в сыворотке повышается лишь до 35–50 мкмоль/л (2–3 мг%). Это обусловлено способностью печени связывать большие количества пигмента. Если у больных с гемолитической желтухой уровень билирубина превышает 70–85 мкмоль/л, то возможно наличие дополнительного фактора (печёчно-клеточная дисфункция или почечная недостаточность). Следует учесть, что анемия сама по себе подавляет функцию печени.

Неконъюгированный билирубин не растворяется в воде и не выделяется с мочой. Даже при повышении уровня конъюгированного билирубина в сыворотке при гемолитической желтухе с помощью чувствительных тестов в моче можно обнаружить лишь небольшие количества билирубина.

Существенно возрастает экскреция жёлчных пигментов, и в кале обнаруживаются большие количества стеркобилиногена. Каждый миллиграмм стеркобилиногена соответствует распаду 24 мг гемоглобина. Этот показатель является лишь приблизительным, так как значительная часть пигмента гема в фекалиях происходит не из гемоглобина зрелых эритроцитов, а из других источников.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Распад гемоглобина сопровождается высвобождением железа, в связи с чем большинство типов гемолитической анемии сопровождается *тканевым сидерозом*.

Печень имеет нормальные размеры и красно-коричневую окраску вследствие повышенного отложения железа. Гистологическое исследование выявляет гранулы железа в клетках Купффера, крупных макрофагах портальных трактов и в меньшей степени в паренхиме печени (рис. 4-3).

При тяжёлой анемии отмечаются центрозональное расширение синусоидов и жировые изменения. Локальные очаги некроза гепатоцитов связаны с обструкцией сосудов, впадающих в синусоиды, лизирующимися повреждёнными клетками или с непосредственным влиянием гемолиза на печёночные клетки. Клетки Купффера обычно набух-

шие, изредка встречаются гиперпластические очаги эритропоэза. *Жёлчный пузырь и жёлчные пути* содержат тёмную вязкую жёлчь. У половины или двух третей больных обнаруживаются пигментные конкременты из билирубината кальция. Вторичный холецистит может осложниться образованием множественных фасетчатых, смешанных по составу жёлчных камней.

Селезёнка увеличена, мягкой консистенции и забита эритроцитами.

В *красном костном мозге* отмечаются гиперпластические изменения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Картина заболевания зависит от этиологии, но определённые симптомы и признаки характерны для всех форм гемолиза.

Выраженность анемии зависит от соотношения скорости распада и образования эритроцитов. Она быстро нарастает при кризах, когда у больного отмечаются боли в животе и конечностях, лихорадка, головная боль, а иногда даже падение артериального давления и коллапс.

Желтуха обычно слабо выражена, кожа имеет лимонно-жёлтый оттенок. Желтуха быстро усиливается при гемолитических кризах или при наличии сопутствующего нарушения экскреции жёлчи, например при вирусном гепатите, холедохолитиазе или почечной недостаточности.

Пигментные *жёлчные камни* могут сопровождаться признаками хронического холецистита.

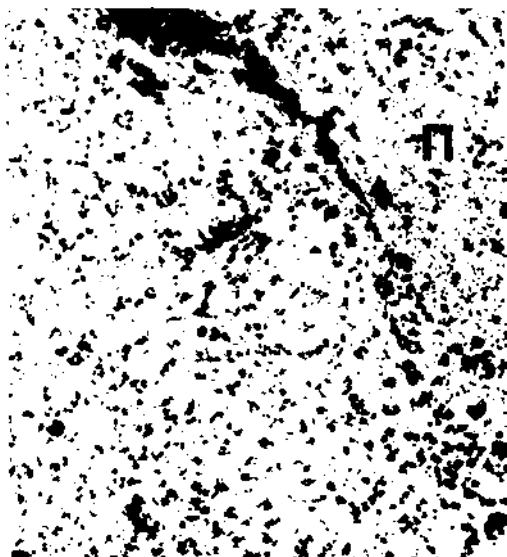


Рис. 4-3. Гемолитическая желтуха. Архитектоника печени не нарушена. В гепатоцитах, клетках Купфера и особенно в крупных макрофагах портальных трактов (П) видно увеличенное количество железа. Окраска ферроцианидом, х90.

Камни общего жёлчного протока могут вызывать механическую желтуху, а одновременное наличие двух типов желтухи затрудняет интерпретацию клинической картины. При наличии жёлчных камней у детей всегда следует иметь в виду их возможную гемолитическую природу.

Язвы или пигментация в местах их заживления, обычно в области внутренней или наружной лодыжки, встречаются при некоторых типах гемолитической анемии.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Анемия бывает выражена в разной степени, и в мазке периферической крови будет видна активная регенерация. Количество ретикулоцитов обычно нарастает до 20%. Количество лейкоцитов, как правило, увеличено.

В костном мозге отмечаются гиперпластические изменения, отношение количества клеток эритроидного ростка к количеству клеток миелоидного ростка повышено.

Продолжительность жизни меченых эритроцитов уменьшена, отмечается их усиленный захват селезёнкой.

При некоторых наследственных анемиях может отмечаться перегрузка железом, не связанная с трансфузиями. Она особенно выражена при значительной неэффективности эритропоэза, например при врождённых дизэритропоэтических анемиях, врождённой сидеробластной анемии и промежуточной талассемии, а также может встречаться при дефиците пируваткиназы [15]. Остаётся неясной роль гетеро- или гомозиготности по гену наследственного гемохроматоза.

КАЛ И МОЧА

Кал тёмного цвета с повышенным содержанием стеркобилиногена. В моче повышено содержание уробилиногена. Когда имеется выраженная желтуха, билирубин в моче выявляется довольно редко. При быстром распаде эритроцитов в моче может появиться свободный гемоглобин, а микроскопическое исследование мочи выявляет пигментированные цилиндры.

БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЫВОРОТКИ

В сыворотке повышен уровень неконъюгированного билирубина. В то же время уровень конъюгированного билирубина повышается лишь незначительно.

Активность ЩФ, уровни альбумина и глобулинов в пределах нормы. Уровни гаптоглобинов в сыворотке снижены. Снижен также уровень сывороточного холестерина. При чрезвычайно остром гемолизе в сыворотке может обнаруживаться метгемальбумин. Уровень сывороточного ферритина повышен. Возможно выявление свободного гемоглобина.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Отличить гемолитическую желтуху от других форм желтухи обычно не представляет трудностей. Отсутствие болей, зуда, тёмный цвет кала и нормальная активность ЩФ являются ключевыми критериями, позволяющими отличить её от холестатической желтухи. Отсутствие признаков печёночного поражения, нормальные уровни активности АлАТ и белков сыворотки позволяют отграничить гемолитическую желтуху от вирусного гепатита и цирроза печени.

Дифференциальный диагноз гемолитической желтухи и врождённой неконъюгированной гипербилирубинемии может быть затруднён в связи с уменьшением продолжительности жизни эритроцитов у многих больных с синдромом Жильбера.

Печень при гемолитических анемиях

Наследственный сфероцитоз [4]

Основными признаками являются желтуха, анемия, спленомегалия и жёлчные камни, однако заболевание характеризуется более широким спектром клинических проявлений, начиная с отсутствия каких-либо симптомов и заканчивая внутриутробной гибелью плода. Тип наследования доминантный или рецессивный. В 70% случаев молекулярным дефектом является мутация в анкирине — одном из компонентов цитоскелета эритроцитов [5].

В дошкольном и подростковом возрасте желтуха встречается редко. Средний уровень сывороточного билирубина составляет 35 мкмоль/л (2 мг%) и колеблется от 10 до 100 мкмоль/л. Интенсивная желтуха наблюдается редко. Она может развиваться у новорождённых и привести к появлению признаков ядерной желтухи.

Образование жёлчных камней зависит от возраста и редко встречается у детей младше 10 лет. Приблизительно у половины больных наличие камней сопровождается клиническими проявлениями. Камни удаляют обычно во время спленэктомии.

Наследственный эллиптоцитоз — обычно неопасное заболевание с компенсированным гемолизом. Генетический дефект обусловлен мутацией в белке мембраны цитоскелета эритроцитов. Изредка у больных может развиваться активная декомпенсированная гемолитическая анемия.

Различные дефекты ферментов

Известно, что многие наследственные несфероцитарные анемии являются следствием различных дефектов в метаболизме эритроцитов. Последние включают дефицит пируваткиназы или триозофосфатизомеразы или ферментов пентозофосфатного пути — таких, как Г-6-ФД. Эти состояния играют особенно важную роль в этиологии желтухи новорождённых. Клонирован ген, обуславливающий дефицит Г-6-ФД, и раскрыто множество мутаций. Этими мутациями можно объяснить широкий спектр клинических проявлений данного состояния: от гемолиза неонатального периода (после инфекции или после приёма некоторых лекарств) до хронической анемии, не связанной ни с одним из этих факторов. В настоящее время раскрыты варианты гена, при которых не наблюдается существенного снижения ферментативной активности эритроцитов [1].

Вирусный гепатит может усиливать разрушение эритроцитов, дефицитных по Г-6-ФД, и вызывать, таким образом, острую гемолитическую анемию с очень высоким уровнем билирубина в сыворотке.

Серповидноклеточная анемия

Аномальный гемоглобин кристаллизуется в эритроцитах при сниженном насыщении крови кислородом. Заболевание проявляется гемолитическими кризами с острым болевым синдромом. При кризах может развиваться острое поражение печени. Отмечаются боли в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, интенсивная желтуха, которые сопровождаются системными и гематологическими признаками серповидноклеточной анемии. Это помогает отличить серповидноклеточную анемию от камня общего жёлчного протока. Редко наблюдается фульминантная печёночная недостаточность [13]. Болезнь может проявиться клинической картиной внутрипечёночного холестаза, однако это не является характерным [10]. При гистологическом исследовании выявляют внутриканальцевый холестаз, дилатацию синусоидов, гиперплазию клеток Купфера и эритрофагоцитоз.

Может наблюдаться хроническое повышение активности сывороточных трансаминаз или ЩФ с образованием рубцов печени. Это бывает обусловлено несколькими факторами, включая микроваскулярный стаз с повторными эпизодами ишемии и трансфузионные осложнения (гемосидероз и вирусный гепатит) [3].

Желтуха, сопровождающая серповидноклеточную анемию, всегда чрезвычайно интенсивная; при этом высокий уровень билирубина в сыворотке обусловлен сочетанием гемолиза и нарушения функции гепатоцитов. Сама по себе интенсивность желтухи не является показателем тяжести процесса. Особенно высокий уровень билирубина встречается при сопутствующем вирусном гепатите или обструкции жёлчных протоков.

Жёлчные камни обнаруживают у 25% детей и 50–70% взрослых, гомозиготных по серповидноклеточной анемии. Чаще камни находятся в жёлчном пузыре, реже — в протоках. У двух третей больных камни не дают симптомов [2]. Около 55% камней рентгеноконтрастны. Высокая частота камней жёлчного пузыря частично может быть обусловлена изменениями объёма жёлчного пузыря и его сократительной функции [6].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Активные и зажившие участки некроза могут быть результатом аноксии, вызванной обструкцией сосудов вклинившимися серповидными эритроцитами или клетками Купффера, набухшими в результате фагоцитоза проходящих через печень эритроцитов. В просвете расширенных синусоидов становится видна пеноподобная сеть фибрина. Этот внутрисинусоидальный фибрин может привести позднее к отложению волокон в пространстве Диссе и сужению синусоидов. Хорошо заметны жёлчные стустки. Жировые изменения прежде всего обусловлены анемией, а гемосидероз — множественными трансфузиями.

Классическими признаками являются наличие внутри синусоидов серповидных эритроцитов, эритрофагоцитоз клетками Купффера и ишемический некроз. Однако на основании этих гистологических признаков трудно объяснить тяжёлое нарушение функции печени [8]. Эти изменения находят главным образом при исследовании аутопсийного материала. При биопсии печени чаще выявляют гистологическую картину, более характерную для заболеваний, осложняющих основное заболевание, например септицемии или сопутствующего вирусного гепатита [11].

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Электронно-микроскопические изменения при серповидноклеточной анемии аналогичны таковым при гипоксии. Выявляются синусоидальные агрегаты из серповидных эритроцитов, фибрина и тромбоцитов с увеличенным количеством коллагена, а иногда фрагменты базальных мембран в пространстве Диссе.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

При бессимптомном течении обычно отмечаются повышение активности сывороточных трансаминаз и гепатомегалия [12]. Трансфузионная терапия может осложняться гепатитом В и С, а также перегрузкой железом.

Приблизительно у 10% больных серповидно-клеточные кризы протекают с избирательным поражением печени. Криз продолжается 2–3 нед и проявляется болями в животе, лихорадкой, желтухой, увеличенной плотной печенью и повышением активности трансаминаз. У некоторых больных криз провоцируют сальмонеллезная инфекция или дефицит фолиевой кислоты.

Острая печёночная недостаточность, которая обычно сопровождается холестазом, встречается редко. Отмечается очень интенсивная желтуха со значительным увеличением ПВ и энцефалопатией, но только при умеренном повышении активности трансаминаз. Биопсия печени выявляет изменения, характерные для серповидноклеточной анемии, с выраженным некрозом зоны 2 и холестазом. Дифференциальная диагностика между серповидноклеточным кризом и вирусным гепатитом затруднена. В целом при вирусном гепатите боли менее интенсивные, более выражена желтуха и длительно сохраняется повышение активности трансаминаз. Разграничению помогают биопсия печени и исследование маркёров вирусов гепатита. Облегчение может принести *обменное переливание крови* [13].

Обменное переливание крови оказывается эффективным также и при длительном внутрипеченочном холестазе, вызванном серповидноклеточной анемией [10].

Острый холецистит и холедохолитиаз могут имитировать печёночный криз или вирусный гепатит. Важным исследованием, направленным на исключение обструкции жёлчных путей, является эндоскопическая или чрескожная холангиография. Холецистэктомия часто сопровождается осложнениями и в связи с этим показана только при больших трудностях дифференциальной диагностики с абдоминальными кризами или при наличии явных симптомов желчнокаменной болезни. Частоту поздних послеоперационных осложнений можно уменьшить проведением предоперационной обменной трансфузии [2].

К частым проявлениям относятся язвы на нижних конечностях. Верхняя челюсть гипертрофирована, немного выдаётся вперёд. Пальцы рук напоминают барабанные палочки. Рентгенологически выявляются признаки деформации костей, включая разрежение и сужение коркового слоя длинных костей, и кажущаяся «волосатость» черепа.

Талассемия

При талассемии гемолитические кризы с лихорадкой и реактивными изменениями в костном мозге сходны с наблюдаемыми при серповидноклеточной анемии. В печени выявляется сидероз, а иногда фиброз. Прогрессирование гемосидероза может приводить к развитию истинного гемохроматоза, требующего постоянного лечения деферроксамином (см. главу 21). Количество окрашиваемого железа в гепатоцитах может быть больше у больных с удалённой селезёнкой, которая, как известно, депонирует железо.

Посттрансфузионный гепатит В и С может привести к хроническому заболеванию печени.

Также возможно развитие внутрипеченочного холестаза, механизм которого неясен. Течение заболевания может осложняться образованием жёлчных камней.

В недалёком прошлом наиболее частой причиной смерти больных с гомозиготной талассемией была сердечная недостаточность, однако с повышением качества лечения, в частности с применением хелаторов железа, клиническое течение заболевания изменилось.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение талассемии может включать фолиевую кислоту, гемотрансфузии, применение хелаторов железа, противовирусные препараты, пневмококковую вакцинацию и в ряде случаев спленэктомию. Также возможна трансплантация костного мозга, однако выживаемость после этой процедуры у больных с заболеваниями печени ниже [9].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – редкое заболевание, которое проявляется внутрисосудистым комплементопосредованным гемолизом. Дефект обусловлен мутацией гена PIG-A на X-хромосоме [14], что приводит к недостаточному биосинтезу гликозилфосфатидилинозитольного якоря. Это ведёт к отсутствию некоторых белков на поверхности эритроцитов, которые становятся чувствительными к лизису при более низком pH крови, отмечаемом во время сна. При эпизоде гемолиза вследствие гемоглобинурии утренняя порция мочи может быть коричневого или красновато-коричневого цвета.

У больных остро появляются тёмная, с красноватым оттенком желтуха и увеличение печени. Вследствие гемолиза может быть повышена активность АсАТ, и исследование сыворотки показывает дефицит железа (в результате потери с мочой гемоглобина). Гистологическое исследование печени обнаруживает незначительный центральный некроз и сидероз.

Заболевание может осложняться тромбозом печёночных вен. Описаны изменения жёлчных протоков, аналогичные наблюдающимся при первичном склерозирующем холангите, которые, возможно, обусловлены ишемией [7].

Приобретённая гемолитическая анемия

Гемолиз при приобретённой гемолитической анемии обусловлен внеэритроцитарными причинами. Отмечаются незначительный сфероцитоз и лёгкое нарушение осмотической устойчивости эритроцитов.

В сыворотке повышен уровень неконъюгированного билирубина, однако в тяжёлых случаях повышается уровень конъюгированного билирубина и отмечается его появление в моче. Это может быть связано с перегрузкой билирубином при наличии поражения печени. Кожные покровы умеренно желтушны. Трансфузия крови усиливает желтуху вследствие сниженной выживаемости донорских эритроцитов.

Гемолиз может быть *идиопатическим*. Нарастающий гемолиз является в таком случае следствием аутоиммунизации. Проба Кумбса положительная.

Приобретённый гемолиз может осложнять течение других заболеваний, особенно поражающих ретикулоэндотелиальную систему. К ним относятся болезнь Ходжкина, лейкозы, ретикулосаркома, карциноматоз и уремия. При печёочно-клеточной желтухе анемия также частично обусловлена гемолизом. Проба Кумбса обычно отрицательная.

Аутоиммунная гемолитическая анемия является редким осложнением аутоиммунного хронического гепатита и первичного билиарного цирроза.

Болезнь Вильсона может впервые проявиться гемолитическими кризами (см. главу 22).

Гемолитическая болезнь новорождённых описана в главе 24.

Трансфузия несовместимой крови

Переливание несовместимой крови сопровождается ознобом, лихорадкой, болями в спине и пояснице с последующим развитием желтухи. В моче выявляется уробилиноген. Функциональные печёочные пробы не изменены. В тяжёлых случаях в крови и моче обнаруживается свободный гемоглобин. Трудности диагностики возникают при появлении желтухи после гемотрансфузии на фоне заболевания, которое само по себе может осложниться печёочно-клеточной недостаточностью или обструкцией жёлчных путей.

Печень при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях

В печени находятся полипотентные клетки, которые могут дифференцироваться на ретикулоэндотелиальные, миелоидные и лимфоидные клетки, которые могут подвергнуться злокачественному перерождению (лейкоз, лимфома). Оно обычно сочетается с системным заболеванием, редко развивается как первичное заболевание печени. Сниженная гемопоэтическая активность в костном мозге приводит к появлению очагов внекостномозгового гемопоэза в печени. При ретикулоэндотелиальных болезнях накопления поражаются как печень, так и другие органы. В настоящем разделе рассматривается поражение печени при этой обширной группе заболеваний.

Печень может вовлекаться в разной степени. Клинические проявления поражения печени обычно отсутствуют, однако отмечается лёгкое отклонение от нормы биохимических показателей её функции. В постановке диагноза помогает биопсия печени. Для установления типа клеток или заболевания может понадобиться окраска срезов с использованием моноклональных антител. При очаговом поражении требуется исследование серии срезов. Если сканирование выявляет очаговое поражение, целесообразна прицельная биопсия.

Редко первичное заболевание печени осложняется fulminантной печёочной недостаточностью вследствие вытеснения гепатоцитов злокачественными клетками. Это описано при остром лимфобластном лейкозе [10], неходжкинской лимфоме [51], монобластной трансформации при хроническом миелолейкозе [36] и злокачественном гистиоцитозе [5]. Важно отифференцировать эти заболевания от печёочной недостаточности вследствие вирусного или лекарственного гепатита, так как при гемобластозе трансплантация печени противопоказана [51].

Острые и хронические отклонения функциональных печёочных проб могут быть следствием лечения основного заболевания, в связи с чем необходимо пересматривать назначенные препараты.

Использование более агрессивной химиотерапии повышает риск гепатотоксических лекарственных реакций. Множественные гемотрансфузии являются частой причиной гепатита С и ни А ни В ни С и в меньшей степени гепатита В. Гепатит у больных с иммунодефицитом обычно характеризуется мягким течением. HBV способен реактивироваться на фоне цитостатической или иммунодепрессивной терапии, после прекращения которой может развиваться эпизод, подобный fulminантному гепатиту. Полагают, что это обусловлено эффектом «рикошета» на фоне восстановления функции иммунной системы и гибелью большого количества гепатоцитов, содержащих вирус [7, 27].

Миелопролиферативные заболевания, лейкозы или лимфомы могут осложняться желудочно-кишечным кровотечением. В ряде случаев это обусловлено пептическими

язвами или эрозиями. Возникающий на фоне гиперкоагуляции тромбоз печёночной, воротной или селезёночной вены может осложниться портальной гипертензией. У 14 из 33 больных с тромбозом воротной вены неопухолевой природы были обнаружены признаки миелопролиферативного заболевания [47].

Иногда портальная гипертензия является пресинусоидальной и обусловлена инфильтративными поражениями портальных зон и синусоидов. В других случаях важную роль играет повышенный кровоток вследствие спленомегалии. При повышении давления заклинивания в печёночной вене и нормальном градиенте внутриселезёночного давления может быть показана спленэктомия [29]. При системном мастоцитозе [9] и миелоидной метаплазии [38] возникновению портальной гипертензии может способствовать образование новых волокон в синусоидах. Портальный и централобулярный фиброз может быть следствием цитостатической терапии, проводимой в связи с основным заболеванием.

Лейкоз

Миелолейкоз

При миелолейкозе печень увеличена, имеет гладкую поверхность и плотную консистенцию; на разрезе видны маленькие бледные узлы.

При микроскопическом исследовании (рис. 4-4 и 4-5) выявляют инфильтрацию портальных трактов и синусоидов незрелыми и зрелыми клетками миелоидного ряда. Незрелые клетки располагаются снаружи от стенки синусоидов.

Расширение портальных трактов отмечается за счёт инфильтрации миелоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилами и эозинофилами): видны также круглые клетки. Тяжи печеночных клеток сдавлены лейкоэмическими скоплениями.

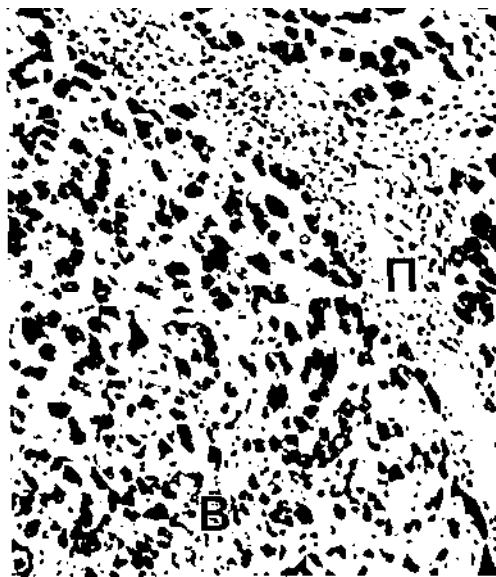


Рис. 4-4. Миелолейкоз. Архитектоника печени не изменена, однако в синусоидах и портальных трактах (П) увеличено количество клеток миелоидного ряда. В — печёночная венула. Окраска кармином по Бесту, $\times 70$.

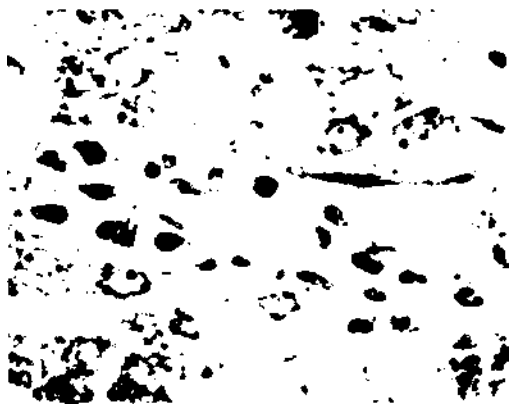


Рис. 4-5. Миелолейкоз. В стенке синусоидов видны клетки миелоидного и лимфоидного ряда, лежащие кнаружи от эндотелиального слоя. Окраска по Лейшмену, $\times 350$.

Лимфолейкоз

Макроскопически печень умеренно увеличена с бледными участками на разрезе.

Микроскопически (рис. 4-6) лейкемическая инфильтрация выявляется только в портальных трактах, являющихся в норме участками локализации лимфоидной ткани в печени. Портальные тракты расширены и содержат зрелые и незрелые клетки лимфоидного ряда. Синусоиды не поражаются. Печёночные клетки не изменены.

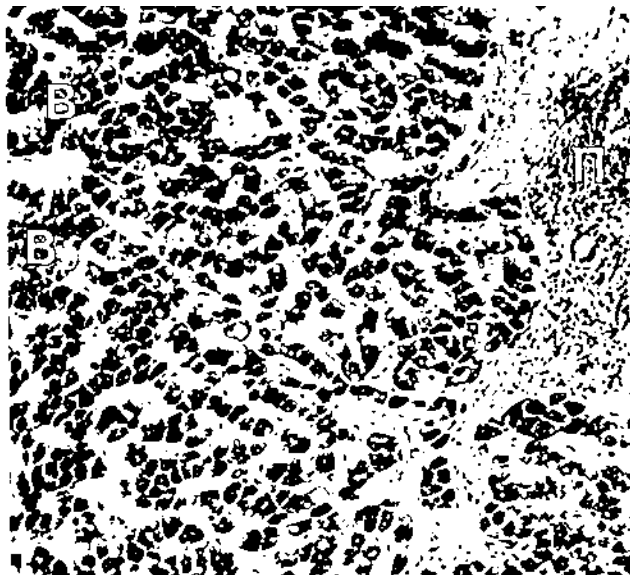


Рис. 4-6. Лимфолейкоз. Архитектоника печени не нарушена, однако портальный тракт (П) содержит много клеток лимфоцитарного ряда. Синусоиды не поражены. В — печёночная венола. Окраска кармином по Бес-ту, $\times 70$.

Волосатоклеточный лейкоз

Обычно имеет место вовлечение печени, однако специфические клинические и биохимические признаки её поражения наблюдаются редко. Гистологическое исследование выявляет инфильтрацию синусоидов и портальных трактов мононуклеарными светлыми клетками с застоем в синусоидах и их четкообразными изменениями [52]. Антиоматозные поражения, обычно перипортальные, представляют собой заполненные кровью полости, выстланные волосатыми клетками. В залитых метакрилатом гистоло-

гических препаратах ткани печени в волосатых клетках обнаруживают активность тартратрезистентной кислой фосфатазы [52].

Трансплантация костного мозга

У большинства больных в пределах 12 мес после трансплантации костного мозга (ТКМ) развиваются печёночные нарушения [15]. Изменения варьируют от изолированного нарушения функциональных печёночных проб до нарушения коагуляции, развития асцита и печёочно-почечной недостаточности. Эти изменения могут быть вызваны многими причинами и их сочетанием (табл. 4–3). Наличие предшествующего заболевания печени повышает риск их развития.

В первые 15 нед наиболее частыми причинами печёночных нарушений являются острая болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ), внутри-печёночная веноокклюзионная болезнь, реакции на лекарственные препараты и инфекции [44].

Системные проявления *острой БТПХ* (сыпь и понос) сопровождаются желтухой и повышением активности печёночных ферментов. Это осложнение развивается обычно через 3–8 нед после ТКМ. Печёночные нарушения могут сохраняться длительное время и приводить к развитию холестатической хронической БТПХ с поражением внутрипечёночных жёлчных протоков. Хроническая БТПХ может возникать также *de novo*.

Появление желтухи, болезненно увеличенной печени, увеличение массы тела и асцит в первые недели после ТКМ свидетельствуют в пользу диагноза *веноокклюзионной болезни*. Её развитие является следствием проведения за 5–10 дней до инфузии костного мозга лечения цитостатиками в высоких дозах. По данным разных авторов, частота этого осложнения колеблется примерно от 5 до 60% и более. Это, вероятно, отражает различие между группами больных, режимами предоперационной подготовки и диагностическими критериями. У лиц с тяжёлым поражением летальность высокая и составляет около 50%. Единое мнение о необходимости гистологического подтверждения венозной окклюзии отсутствует. Обычная чрескожная биопсия печени часто противопоказана из-за тромбоцитопении, гипокоагуляции и асцита. Опасность развития осложнений существенно снижается при проведении чрезвенозной биопсии печени, однако и при ней возможны геморрагические осложнения [42]. При чрезвенозной биопсии можно измерять также давление заклинивания в печёочной вене [42]. Для лечения больных веноокклюзионной болезнью печени (например, для проведения тромболитической терапии) может понадобиться биопсия для подтверждения диагноза, поставленного на основании клинической картины. Четыре гистологических признака коррелируют с тяжестью клинических проявлений заболевания: окклюзия печёочных венул, эксцентрическое сужение просвета (флебосклероз), некроз гепатоцитов и синусоидальный фиброз [41]. Эти признаки свидетельствуют о том, что обширное повреждение структур зоны 3 обусловлено цитостатической терапией.

Оппортунистические *грибковые и бактериальные инфекции* развиваются на фоне нейтропении и могут вызывать нарушения функции печени; *вирусные инфекции* возникают позднее.

Для установления причины поражения печени следует учитывать:

- 1) временную связь между возникновением заболевания и приёмом лекарств, введением химиопрепаратов, лучевой терапией и инфузией костного мозга;
- 2) дозу цитостатиков в процессе подготовки к ТКМ;
- 3) источник донорского костного мозга;
- 4) результаты вирусологического исследования сыворотки больного до начала лечения;
- 5) степень иммуносупрессии;
- 6) признаки системного заболевания. Важную роль играют результаты вирусологического и бактериологического исследования. Часто причиной поражения печени служат одновременно несколько факторов. Исследования показали эффективность чрезвенозной биопсии печени в выборе лечения более чем у 80% больных [42].

Клиническая ценность изотопной скинтиграфии и ультразвукового исследования (УЗИ) печени и жёлчных путей, проводимых в посттрансплантационном периоде, сомнительна. [21]. Допплеровское УЗИ при веноокклюзионной болезни печени не имеет диагностического значения. [45].

Таблица 4-3. Гепатобилиарные заболевания и ТКМ

Поражение печени	Причины
Предшествующее	
Грибковое	Гранулоцитопения
Вирусное (гепатит В, С)	Трансфузии продуктов крови
Лекарственное	Приём лекарств
Поражение жёлчных системы	Камни
Посттрансплантационное	
Ранняя нейтропеническая фаза (до 4 нед)	
Острая БТПХ	Донорский костный мозг
Веноокклюзионная болезнь	Цитостатическая терапия
Узловая регенеративная гиперплазия	
Индукцирование лекарством	В том числе полное парентеральное питание
Внепеченочный бактериальный сепсис	Бактерии/эндотоксины
Грибковое	
Болезнь жёлчных путей	Сгущение жёлчи (сладж)
Промежуточная фаза (4—15 нед)*	
Вирусная инфекция	Сгущение жёлчи (сладж)
Поздняя фаза (более 15 нед)	
Хроническая БТПХ	Полиорганный болезнь
Хроническая вирусная инфекция	
Грибковое	Иммуносупрессия
Рецидив опухоли	

* К этой группе относятся также поражения печени, возникшие в ранней фазе посттрансплантационного периода.

Лимфома

Вовлечение печени отмечается приблизительно у 70% больных с лимфомой и свидетельствует о IV стадии заболевания [22]. Оно может быть выражено диффузной инфильтрацией, очаговыми опухолевидными образованиями, клеточной инфильтрацией портальных зон, эпителиоидноклеточной реакцией или лимфоидными скоплениями [22]. Изредка лимфоматозная инфильтрация проявляется острой печёночной недостаточностью [51].

В большинстве случаев поражение печени при болезни Ходжкина характеризуется распространением опухолевой ткани из портальных трактов. В состав инфильтрата входят лимфоциты, крупные бледные эпителиоидные клетки, эозинофилы, плазматические клетки и гигантские клетки Рид-Штернберга (рис. 4-7). Позднее в ретикулярных волокнах опорной соединительной ткани обнаруживаются фибробласты.

У больных с установленным диагнозом болезни Ходжкина с внепеченочными проявлениями и отсутствием явных клеток Рид-Штернберга в биоптатах печени о вовлечении органа свидетельствуют наличие портальных инфильтратов диаметром более 1 мм, изменения по типу острого холангита, отёк портальных трактов и их инфильтрация преимущественно атипичными лимфоцитами. Эти изменения должны стимулировать проведение более углубленных исследований для выявления клеток Рид-Штернберга в других срезах [12].

При неходжкинской лимфоме обычно вовлечены портальные зоны. Мелкоклеточной лимфоме свойственна плотная, монотонная пролиферация кажущихся нормальными лимфоцитов. При более агрессивных лимфомах вовлекаются также портальные зоны и об-

разуются опухолевые узлы. Крупноклеточная лимфома может инфильтрировать синусоиды [46].

При *гистиоцитарном ретикулозе костного мозга* большие количества ретикулярных клеток заполняют синусоиды и портальные тракты. Иногда встречаются одиночные крупные инфильтраты.

При большинстве лимфом с вовлечением печени или без него обнаруживают *гранулёмы печени*. Описан казеоз этих гранулём без признаков туберкулёза [25]. Могут развиваться осложнения — парапротеинемия и амилоидоз.

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Диагностика поражения печени может представлять чрезвычайные трудности. При отсутствии гепатомегалии вовлечение маловероятно. Лихорадка, желтуха и спленомегалия повышают эту вероятность. Нарастание активности сывороточных трансаминаз и ГГТП свидетельствует о возможном вовлечении, хотя часто неспецифическом [3].

Очаговые дефекты можно выявить посредством УЗИ, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии. Могут обнаруживаться также увеличенные абдоминальные лимфатические узлы. Стерильные абсцессы печени часто становятся первым проявлением болезни Ходжкина [54].

Пункционная биопсия печени редко выявляет опухолевую ткань при нормальных результатах КТ. Лапаротомия, перитонеоскопия или прицельная биопсия печени под контролем УЗИ или КТ увеличивают вероятность получения опухолевой ткани. Выявление при пункционной биопсии печени лишь эпителиоидной гистиоцитарной реакции не исключает вовлечения печени. Расширенные синусоиды в зонах 2 и 3 обнаруживаются у 50% больных и могут служить ключом к диагнозу [8].

Начало заболевания с желтухи значительно затрудняет диагноз (табл. 4-4). У больных с желтухой, лихорадкой и уменьшением массы тела всегда следует рассматривать возможность лимфомы.

ЖЕЛТУХА ПРИ ЛИМФОМАХ (табл. 4-4)

Инфильтраты в печени могут быть массивными или занимать ограниченные участки. Самой частой причиной интенсивной желтухи являются крупные внутрипеченочные инфильтраты. Для диагностики необходимо гистологическое исследование. Обструкция жёлчных путей чаще встречается при неходжкинской лимфоме, чем при болезни Ходжкина [13]. Это объясняется тем, что лимфатические узлы ворот печени менее подвижны, чем узлы, расположенные вдоль общего жёлчного протока, которые можно легко сместить в сторону. Иногда обструкцию обуславливают периапулярные узлы. В комплекс исследований входят эндоскопическая или чрескожная холангиография, а также цитологическое исследование содержимого жёлчных протоков. Выявленная лимфома другой локализации привлекает внимание к этой опухоли как возможной причине обструкции жёлчного протока. Отграничение лимфомы от других возможных причин внепеченочной обструкции жёлчных путей представляет большие трудности и зависит от результатов сканирования, холангиографии, а также цитологического и гистологического исследования.

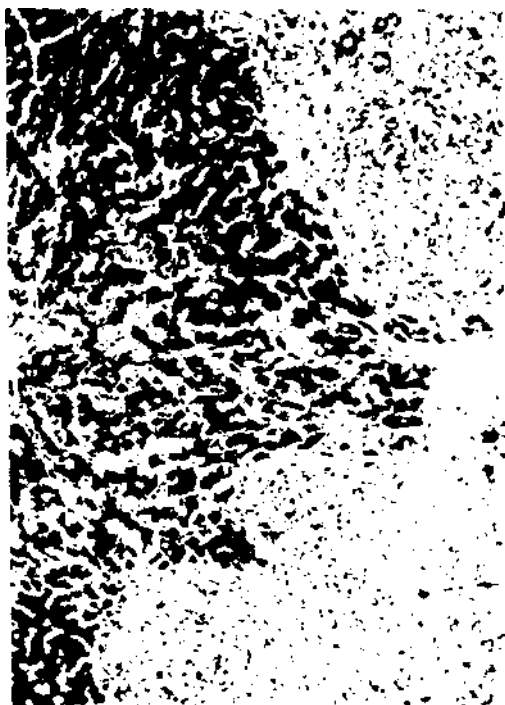


Рис. 4-7. Болезнь Ходжкина. Портальные зоны инфильтрированы опухолевой тканью. Окраска гематоксилином и эозином, x70.

Редко идиопатическая внутрипеченочная, обычно холестатическая, желтуха встречается при ходжкинской [19] и неходжкинской лимфомах [49]. Она не обусловлена инфильтрацией печени или сдавлением жёлчного протока. Гистологическое исследование печени выявляет канальцевый холестаз, не связанный с лечением. Диагноз можно установить после полного обследования. Гистологическое исследование ткани печени может выявить исчезновение внутрипеченочных жёлчных протоков [19].

Таблица 4-4. Особенности желтухи при лимфоме

Желтухи, вызванная лимфомой	
Инфильтраты в печени:	Сканирование. Биопсия печени
массивные	
опухолевое образование	
Обструкция желчных путей	Обычно в воротах печени
	Проводят эндоскопическую или чрескожную холангиографию
	Обычно неходжкинская лимфома
Внутрипеченочный холестаз	Редко
	Биопсия печени:
	«чистый» холестаз
	потеря жёлчных протоков
	Обычно ходжкинская лимфома
Гемолиз	Аутоиммунная гемолитическая анемия
	Положительная реакция Кумбса
Желтуха, связанная с лечением	
Химиотерапия	Высокие дозы могут привести к фульминантной печёночной недостаточности (см. главу 18)
Облучение печени	Более чем 3000 рад (см. главу 18)
Посттрансфузионная (гепатит С)	См. главу 16

Обострение гепатита В	См. главу 16
Сопутствующие инфекции	См. главу 27

В редких случаях интенсивная желтуха вызывается гемолизом, который может быть обусловлен аутоиммунной гемолитической анемией с положительной реакцией Кумбса. Желтуха усугубляется перегрузкой билирубином вследствие гемотрансфузий.

Желтуха может быть также обусловлена химиотерапией. Почти все цитотоксические лекарства могут вызывать это осложнение при назначении их в достаточно высокой дозе. Наиболее часто желтуха развивается при использовании таких препаратов, как метотрексат, 6-меркаптопурин, цитозин-арабинозид, прокарбазин и винкристин. Имеется сообщение о смерти больного, которому проводился курс химиотерапии по протоколу ABVD (Схема лечения, к которой прибегают при неэффективности МОРР-терапии (см. с. 67). Аббревиатура от первых букв препаратов: адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин. — *Примеч. ред.*) [24]. Облучение печени в дозах, обычно превышающих 3500 рад, также способствует развитию желтухи.

Посттрансфузионный вирусный гепатит В, С или ни А ни В ни С может развиваться у больных со сниженным иммунитетом. При этом следует учитывать также возможность развития сопутствующих инфекций.

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ПЕЧЕНИ [2, 53]

Это редкая лимфома, как видно из названия, поражает только печень. У 60% больных лимфома имеет вид солидной опухоли, у 35% она представлена множественными узлами и у 5% диффузно поражает печень [35]. Гистологически это неходжкинская крупноклеточная В-, реже Т-клеточная лимфома. Основными проявлениями заболевания являются боли, гепатомегалия, пальпируемое образование и повышение активности ЩФ и уровня билирубина в сыворотке. В 50% случаев отмечаются лихорадка, ночной пот и уменьшение массы тела. Лимфаденопатия отсутствует. В большинстве случаев УЗИ и К.Т выявляют неспецифическое объёмное образование в печени, однако может отмечаться диффузная гепатомегалия без признаков опухоли. Диагноз устанавливают на основании биопсии печени. В ряде случаев при гистологическом исследовании поначалу можно ошибочно заподозрить карциному или хронический гепатит, в других случаях выявляемый распространённый геморрагический некроз позволяет предположить синдром Бадда–Киари. Полезным диагностическим признаком является наличие распада инфильтрата.

Первичная лимфома печени может быть обнаружена случайно или как осложнение СПИДа [39]. Плохой прогноз отмечается у больных с первичной лимфомой, развившейся на фоне цирроза печени. Нормальный уровень α -фетопротеина и карциноэмбрионального антигена в сочетании с повышенной активностью ЛДГ у больного с наличием объёмного образования в печени наводит на мысль о возможности лимфомы.

ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Применение более агрессивной комбинированной полихимиотерапии существенно улучшает прогноз у больных с ходжкинской лимфомой с поражением печени, осложнённым желтухой. Лечение такое же, как при IV стадии заболевания, независимо от наличия желтухи. Аналогичным образом больным с идиопатическим холестазом проводят лечение, соответствующее таковому при лимфоме. При отсутствии эффекта от курса МОРР*-терапии проводят лечение по протоколу ABVD. При сохранении желтухи некоторое улучшение можно получить от локального облучения в умеренных дозах.

При обструкции внепеченочных жёлчных путей проводят дистанционную лучевую терапию. При необходимости производят эндоскопическое или чрескожное стентирование общего печёночного или жёлчного протока.

Если причиной желтухи является лекарственная токсичность, можно изменить терапию или снизить дозы.

Лечение неходжкинской лимфомы, осложнённой желтухой, аналогично лечению при болезни Ходжкина.

При первичной лимфоме печени проводят химиотерапию, реже выполняют лобэктомию [2].

Лимфосаркома

Узлы лимфосаркомы можно обнаружить в печени, особенно в портальных трактах. Макроскопически они напоминают метастазы карциномы. Печень может также вовлекаться в процесс при гигантоклеточной фолликулярной лимфоме.

Множественная миелома

Поражение печени может наблюдаться при плазмоклеточной миеломе; при этом отмечается инфильтрация синусоидов и портальных трактов плазматическими клетками. В результате сопутствующего амилоидоза возможно поражение печёночных артериол.

Ангиоиммунобластная лимфаденопатия

Это заболевание напоминает болезнь Ходжкина. В печени отмечается полиморфная инфильтрация портальных зон (лимфоцитами, плазматическими и бластными клетками) без гистиоцитов или клеток Рид-Штернберга [16].

Внекостномозговое кроветворение

Примитивные ретикулярные клетки печёночных синусоидов и портальных трактов обладают способностью созревать во взрослые эритроциты, лейкоциты или тромбоциты. Если стимул к регенерации крови достаточно сильный, эта функция может активироваться. У взрослых это встречается редко, в то время как у младенца с анемией миелоидная метаплазия в печени — явление частое. У взрослого человека она наблюдается при замещении или инфильтрации костного мозга и особенно при множественной миеломе, метастатической карциноме костей, миелофиброзе, миелосклерозе и при мраморной болезни костей Альберс-Шёнберга. Внекостномозговой гемопоэз осложняет все состояния, сочетающиеся с лейкоэритробластной анемией.

Удачным примером такого состояния является миелофиброз или миелосклероз, когда отмечается увеличенная печень с гладким плотным краем. Селезёнка значительно увеличена, а её удаление приводит к ещё большему увеличению размеров печени, повышению уровня билирубина и активности ЩФ и ГГТП в сыворотке часто при отсутствии повышения активности сывороточных трансаминаз [31]. Смертность после спленэктомии составляет 10–20%; иногда она вызвана нарушением функции печени вследствие усиления внекостномозгового кроветворения.

Асцит наблюдается у небольшого числа больных с внекостномозговым кроветворением и может быть следствием портальной гипертензии или появления их перитонеальных очагов экстрамедуллярного кроветворения после спленэктомии [26].

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гистологическая картина характеризуется существенным увеличением количества клеток в ткани печени как в портальных трактах, так и в расширенных синусоидах (рис. 4–8). При этом встречаются

* Схема лечения комбинацией из четырёх препаратов: мех-порэтамина, винкристина (онковидин), прокарбазина и преднизона. — *Примеч. ред.* тяжелое поражение печени встречается редко, в основном при гематологических нарушениях или агрессив-

ном течении мастоцитоза. Узловая регенеративная гиперплазия, поражение воротной вены и веноокклюзионная болезнь [32] могут приводить к портальной гипертензии и асциту. Последний свидетельствует о плохом прогнозе. У 5% больных развивается цирроз печени [18].

Гистиоцитоз, вызванный пролиферацией клеток Лангерханса (гистиоцитоз X)

В основе этого редкого заболевания лежат пролиферация и агрегация клеток Лангерханса в ретикулоэндотелиальной системе. При электронно-микроскопическом исследовании выявляют трёхслойные палочковидные структуры (гранулы Бирбека) в клетках, содержащих также нейроспецифический белок S-100. Это заболевание включает в себя несколько нозологических единиц, имеющих общие симптомы: эозинофильную гранулёму, протекающую с поражением костей; болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена, для которой характерны эндокринные нарушения, поражение кожи; болезнь Леттерера-Сиве диссеминированного типа, проявляющуюся поражением лёгких, костного мозга, кожи, лимфатических узлов, селезёнки, печени. Механизм поражения печени неизвестен. Холестаз обусловлен склерозирующим холангитом с поражением внутрипеченочных протоков [28] или пролиферацией гистиоцитарных клеток в перипортальных зонах [20]. Поражение печени наблюдается у трети больных. Возможно развитие портальной гипертензии и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Печёночная недостаточность, обусловленная билиарным циррозом, встречается редко. Трансплантация печени даёт хорошие результаты. При наблюдении за больными в течение 7 лет после операции рецидивы заболевания отсутствовали [55].

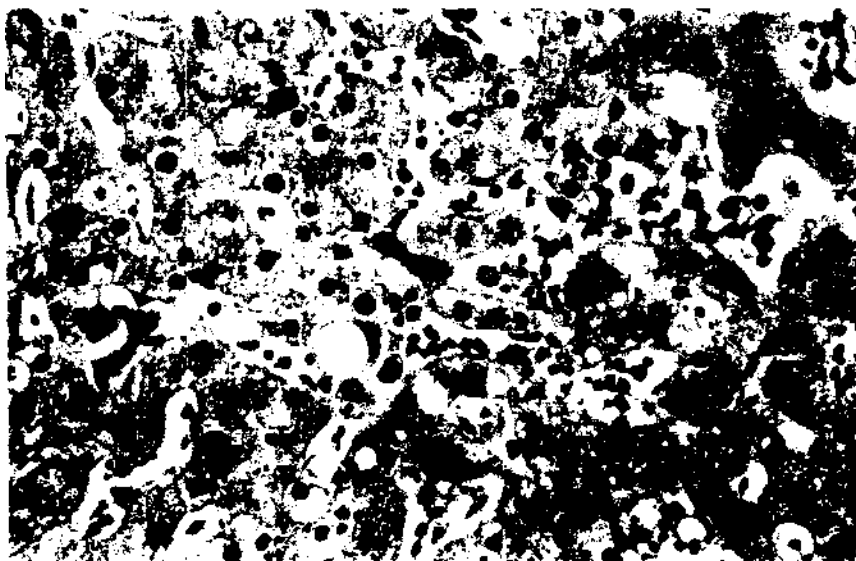


Рис. 4-8. Внекостномозговое кроветворение. В печёночных синусоидах видны мегакариоциты (указаны стрелками), эритробласты, нормобласты и полиморфные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. **См. также цветную иллюстрацию на с. 769.**

Болезни накопления липидов

Липидозы — болезни, сопровождающиеся отложением в клетках ретикулоэндотелиальной системы больших количеств липидов. Классификация этих болезней основывается на типе накапливаемого липида: холестерина при ксантоматозе, цереброзида при болезни Гоше, сфингомиелина при болезни Ниманна-Пика.

Первичный и вторичный ксантоматоз

Холестерин в основном накапливается в коже, сухожильных влагалищах, костях и кровеносных сосудах. Печень поражается редко, однако в печёночной ткани могут выявляться изолированные очаги холестеринсодержащих пенистых гистиоцитов. Исследование печени не имеет диагностического значения.

Болезнь накопления эфиров холестерина [4]

Это редкое заболевание связано с недостаточностью кислой гидролазы эфиров холестерина и имеет относительно доброкачественное течение; наследование происходит по рецессивному типу. Характерна бессимптомная гепатоспленомегалия. Печень оранжевого цвета, с избытком эфиров холестерина и нейтрального жира в гепатоцитах. Отмечается также септальный фиброз.

Болезнь Гоше

Это редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, впервые описано в 1882 г. [17]; встречается в основном у евреев-ашкенази. Является самой частой лизосомальной болезнью накопления, обусловленной дефицитом в лизосомах фермента (3-глюкоцереброзидазы. Указанный дефицит приводит к накоплению субстрата этого фермента в клетках ретикулоэндотелиальной системы всего организма, особенно в клетках печени, костного мозга и селезёнки.

Существует 3 типа заболевания.

Тип 1 (наблюдается у взрослых, имеет хроническое течение) не сопровождается нейропатией – самый мягкий и наиболее частый (среди евреев-ашкенази 1:500–2000) тип болезни. Центральная нервная система не поражается.

Тип 2 (страдают дети, острое течение с поражением нейронов) встречается редко. Кроме висцеральных поражений, отмечается массивное фатальное поражение нервной системы. Дети погибают в младенческом возрасте.

Тип 3 (ювенильный, имеет подострое течение с поражением нейронов) встречается также редко. Характеризуется постепенным и неравномерным вовлечением нервной системы.

Полиморфизм заболевания обусловлен разнообразием мутаций в структурном гене глюкоцереброзидазы на хромосоме 1, хотя различная по тяжести болезнь может наблюдаться и внутри одного специфического генотипа [33]. Ключевая роль в степени повреждения отводится макрофагальной реакции в ответ на накопление глюкоцереброзида, но механизмы её неизвестны. Однако полный анализ специфических мутаций гена позволяет предсказать клиническое течение заболевания при выявленных генотипах [56].

Типичная клетка Гоше имеет диаметр приблизительно 70–80 мкм, овальную или полигональную форму и бледную цитоплазму. Она содержит два или более гиперхромных ядра, смещённых к периферии, между которыми параллельно друг другу проходят фибриллы (рис. 4–9). Клетка Гоше существенно отличается от пенистых клеток при ксантоматозе или болезни Ниманна–Пика.

Электронно-микроскопическое исследование. Накапливающийся (3-глюкоцереброзид, образующийся из распадающихся клеточных мембран, выпадает в осадок в лизосомах и образует длинные (20–40 мкм) трубочки, которые видны при световой микроскопии. Сходные клетки могут обнаруживаться при хроническом миелолейкозе и миеломной болезни, при которых ускорен метаболизм β -глюкоцереброзида.



Рис. 4-9. Болезнь Гоше. В мазках костного мозга видны крупные бледные клетки Гоше с нитчатой цитоплазмой и эксцентрически расположенным гиперхромным ядром. Окраска по Лейшмену, х600.

Хроническая форма у взрослых (тип 1)

Это наиболее часто встречающийся тип болезни. В большинстве случаев болезнь выявляется в возрасте до 30 лет и имеет постепенное начало. Течение хроническое. Диагноз может быть впервые установлен в пожилом возрасте.

Клиническая картина разнообразна и проявляется необъяснимой гепатоспленомегалией (особенно у детей), спонтанными переломами костей или болями в костях и лихорадкой. Возможны также геморрагический диатез и неспецифическая анемия.

К клиническим признакам заболевания относят также пигментацию, которая может быть диффузной или очаговой; при этом кожа имеет рыжевато-коричневый цвет. На нижних конечностях может быть симметричная свинцово-серая пигментация за счёт отложения меланина. На конъюнктиве выявляются жёлтые пингвекулы (рис. 4-10).



Рис. 4-10. Болезнь Гоше. По обеим сторонам от зрачка имеются клиновидной формы пингвекулы в виде помутнений, похожих на жир.

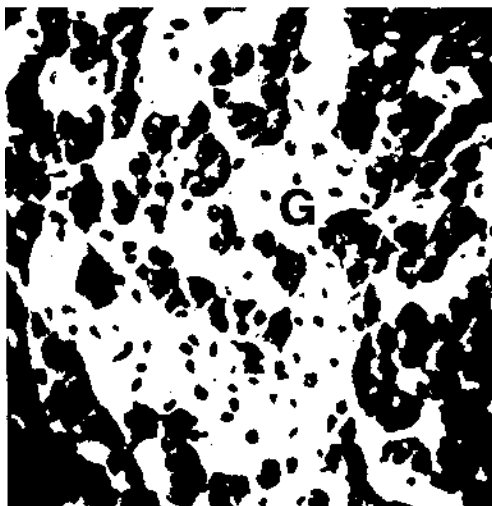


Рис. 4-11. Болезнь Гоше. В гистологических препаратах печени между тяжами гепатоцитов видны участки, заполненные крупными бледными клетками (G) с маленькими тёмными ядрами. Окраска кармином по Бесту, $\times 250$.

Селезёнка огромных размеров, печень умеренно увеличена, гладкая и плотная. Поверхностные лимфатические узлы обычно не поражаются.

Поражение печени часто сопровождается фиброзом и нарушением функциональных печёночных проб. Активность ЩФ часто повышена, иногда возрастает активность трансаминаз [23]. Могут развиваться цирроз [43] и асцит. Портальная гипертензия нередко осложняется кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода [1].

Рентгенография костей. Длинные трубчатые кости, особенно дистальные отделы бедренной кости, расширены настолько, что имеющееся в норме сужение в надмышечковой области исчезает. Картина при этом напоминает колбочку Эрленмейера.

В мазках костного мозга можно видеть клетки Гоше, имеющие диагностическое значение (см. рис. 4-9).

Аспирационную биопсию печени следует производить при отрицательных результатах стеральной пункции. Поражение печени носит диффузный характер (рис. 4-11).

Изменения периферической крови. При диффузном поражении костного мозга отмечается лейко-эритробластическая картина. Напротив, лейкопения и тромбоцитопения с увеличением времени кровотечения могут сопровождаться лишь умеренной гипохромной микроцитарной анемией [40].

Диагноз устанавливают на основании определения активности β -глюкоцереброзидазы в смеси мононуклеарных клеток, получаемых из венозной крови.

Изменения биохимических показателей. Активность ЩФ часто повышена. Иногда возрастает активность трансаминаз [23]. Уровень сывороточного холестерина нормальный.

ЛЕЧЕНИЕ

Раньше специфической терапии этой болезни не существовало. Однако в последнее время была доказана клиническая эффективность внутривенных введений модифицированной плацентарной глюкоцереброзидазы, легли козилированной для избирательного захвата маннозовым лецитином на макрофагах. При этом отмечают уменьшение размеров селезёнки и печени и улучшение гематологических показателей. Клинического эффекта удалось добиться, используя меньшие дозы, чем применялись ранее [6, 34], что позволяет снизить стоимость лечения.

При чрезвычайно больших размерах селезёнки, а в ряде случаев при тромбоцитопении или приобретённой гемолитической анемии производят спленэктомию или резекцию селезёнки. Полное удаление селезёнки приводит к более агрессивному поражению костей и повышению риска возникновения злокачественных опухолей [14]. В

будущем успешная заместительная ферментная терапия устранил необходимость хирургического вмешательства.

При декомпенсированном циррозе производят трансплантацию печени [43]. Она не устраняет метаболический дефект, и для оценки степени повторного накопления липидов печени необходимо длительное наблюдение. Производят также ТКМ, однако её риск существенно выше, чем при проведении заместительной ферментной терапии.

Острая форма у младенцев (тип 2)

Острая форма болезни проявляется в первые 6 мес жизни. Дети обычно умирают, не достигнув 2-летнего возраста. При рождении ребёнок выглядит здоровым. Затем развиваются поражение головного мозга, прогрессирующая кахексия и нарушение психического развития. Увеличиваются размеры печени и селезёнки, могут пальпироваться также поверхностные лимфатические узлы.

При аутопсии выявляют клетки Гоше в ретикулоэндотелиальной системе. Однако они не обнаруживаются в головном мозге, и патогенез его поражения остаётся неясным.

Болезнь Ниманна-Пика

Это редкое семейное заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается главным образом у евреев. Болезнь обусловлена дефицитом фермента сфингомиелиназы в лизосомах клеток ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к накоплению сфингомиелина в лизосомах. Преимущественно поражаются печень и селезёнка.

Клетка имеет характерный вид: бледная, овальной или округлой формы, диаметром 20–40 мкм. В нефиксированном состоянии в ней видны гранулы; при фиксации жировыми растворителями гранулы растворяются, придавая тем самым клетке вакуолизированный и пенистый вид. Обычно имеется только одно или два ядра. При электронно-микроскопическом исследовании лизосомы видны как пластинчатые миелоноподобные образования. Они содержат аномальные липиды.

Болезнь *Нимана—Пика типа А* (острая нейронопатическая форма) встречается у детей, которые погибают, не достигнув 2-летнего возраста. Заболевание начинается в первые 3 мес жизни и проявляется анорексией, уменьшением массы тела и задержкой роста. Печень и селезёнка увеличены, кожа становится восковидной и приобретает жёлто-коричневую окраску на открытых частях тела. Поверхностные лимфатические узлы увеличены. В лёгких возникают инфильтраты. Отмечаются слепота, глухота и психические нарушения.

На глазном дне выявляют вишнёво-красные пятна, появляющиеся вследствие дегенерации сетчатки в области макулы.

Анализ периферической крови выявляет микроцитарную анемию, а на более поздних стадиях могут обнаруживаться пенистые клетки Ниманна-Пика.

Заболевание может впервые проявиться *перемежающееся холестатической желтухой новорождённых*. По мере развития ребёнка появляются неврологические расстройства [50].

Болезнь Ниманна-Пика *типа В* (хроническая форма, протекающая без поражения нервной системы) проявляется холестазом новорождённых, который разрешается спонтанно. Цирроз развивается постепенно и может привести к развитию портальной гипертензии, асцита и печёночной недостаточности [37]. Описаны случаи успешной трансплантации печени, произведённой в связи с печёночной недостаточностью [43]. Хотя на протяжении 10-месячного наблюдения не было выявлено никаких признаков отложения липидов в печени, для оценки результата в отношении метаболических нарушений требуется более длительное время.

Диагноз устанавливается на основании пункции костного мозга, которая выявляет характерные клетки Ниманна-Пика, или на основании сниженного уровня сфингомиелиназы в лейкоцитах.

Трансплантация костного мозга производилась у больных с ранним проявлением тяжёлого поражения печени [48]; предварительные результаты оказались обещающими. Отмечено снижение содержания сфингомиелина в печени, селезёнке и костном мозге.

Синдром гистиоцитов цвета морской волны

Подобное состояние проявляется наличием в костном мозге и ретикулоэндотелиальных клетках печени гистиоцитов, приобретающих при окраске по Райту или Гимзе цвет морской волны. В клетках содержатся отложения фосфосфинголипидов и глюкофинголипидов. Отмечается увеличение размеров печени и селезёнки. Прогноз заболевания обычно благоприятный, хотя описаны случаи развития у этих больных тромбоцитопении и цирроза печени. Возможно, это состояние является одним из вариантов болезни Ниманна-Пика у взрослых [30].

Глава 5. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Сканирование гепатобилиарной системы позволяет выявить опухоли печени, obstruction кровеносных сосудов и жёлчных протоков (см. главу 29). Это существенный этап диагностического поиска при большинстве заболеваний печени. Сканирование позволяет также диагностировать некоторые диффузные заболевания печени. Наиболее распространены ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ); увеличиваются доступность и опыт применения магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эти методы практически вытеснили изотопное исследование при объёмных процессах и диффузных заболеваниях печени; последнее сохраняет свое значение при болезнях билиарной системы (см. главу 29).

Все перечисленные методы — УЗИ, КТ и МРТ — высокоинформативны при условии оптимальной оснащённости и владения методикой исследования. Выбор метода определяется его доступностью и стоимостью. Для получения качественных результатов исследования очень важно чётко сформулировать клиническую проблему.

Радиоизотопное сканирование

Меченное ^{99m}Tc коллоидное соединение олова и коллоиды человеческого альбумина захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы. Радиоизотопное сканирование, введённое в 1960-х годах, было использовано для выявления опухолей печени, но не позволяло дифференцировать кистозные и солидные образования. Оно обычно выявляет очаги диаметром более 4 см; при меньших размерах чувствительность исследования снижается. Сниженное неравномерное поглощение изотопа печенью при повышенной активности костного мозга и селезёнки указывает на хроническое заболевание печени. УЗИ заменило изотопное сканирование в диагностике объёмных образований; при циррозе печени с помощью УЗИ выявляют неровный контур и изменённую эхогенность органа. Изотопное сканирование теряет своё значение также в других ситуациях, например при синдроме Бадда-Киари, характерные признаки которого (например, захват изотопа преимущественно хвостатой долей) недостаточно надёжны, что не позволяет применять это исследование в качестве стандартного.

Цитрат галлия-67 интенсивно накапливается при опухолях печени и воспалительных процессах, например при абсцессе печени, однако и в этом случае в большинстве клиник предпочтение отдают сравнительно более новым методам — УЗИ и КТ. Сканирование с галлием целесообразно у больных с хроническим сепсисом неясной этиологии, при котором участок повышенной радиоактивности может указывать на очаг воспаления.

Меченные ^{99m}Tc производные иминодиацетата (ИДА) используют для визуализации желчных путей [14] (см. главу 29).

Меченные ^{99m}Tc эритроциты применяют в диагностике кавернозной гемангиомы. При динамическом исследовании сразу после внутривенного введения препарата в печени выявляется область низкой радиоактивности. Дефект заполняется по мере накопления в очаге эритроцитов. На отсроченных кадрах виден участок повышенной по сравнению с окружающей тканью активности. Результаты такого динамического исследования аналогичны данным КТ с контрастированием.

Меченный ^{99m}Tc неогликальбумин связывается с асиалоггликопротеиновым рецептором. Компьютерный анализ позволяет оценить печёночный кровоток, концентрацию рецепторов и связывание с ними. Количественную оценку функции печени проводят с несколькими мечеными соединениями (см. главу 2). Возможен расчёт различных параметров печёночной перфузии. В повседневной клинической практике метод не применяется.

Позитронная эмиссионная томография

В основе позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) лежит взаимодействие позитрона, испускаемого радиоактивным веществом, с электроном, в результате которого образуется пара фотонов, движущихся в строго противоположных направлениях. Источниками позитронов служат радиоактивные ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F ; с их помощью можно оценить регионарный кровоток и метаболизм. Этот метод используют для изучения печёночного кровотока [5]. В связи с повышенным поглощением глюкозы злокачественной опухолью ПЭТ с введением $2[^{18}\text{F}]$ -фторо-2-дезоксид-Д-глюкозы применяют для диагностики рака. Метод перспективен у больных раком поджелудочной железы, его чувствительность и специфичность достигают 90% [10]. Диагностическая ценность ПЭТ окончательно не установлена.

Ультразвуковое исследование

Большинство исследователей используют ультразвуковые сканеры с высокой разрешающей способностью, работающие в режиме реального времени. По сравнению с КТ и МРТ УЗИ — метод недорогой, занимает несколько минут и позволяет выявить расширение жёлчных протоков, болезни жёлчного пузыря, опухоли и некоторые диффузные изменения печени. Врачи-стажёры, не будучи специалистами по УЗИ, могут овладеть основами метода [23] и использовать его в поликлинике или больнице, например для оценки состояния печени и жёлчного пузыря перед биопсией печени или для выявления расширенных жёлчных протоков.

УЗИ гепатобилиарной системы затруднено у больных с ожирением или метеоризмом, при высоком расположении печени, не выступающей из-под края рёберной дуги, а также у больных с повязками на животе или болезненностью послеоперационного рубца.

В норме печень при УЗИ имеет неоднородную эхогенность (рис. 5-1). Видны воротная и печёночные вены, нижняя полая вена и аорта. Нормальные внутripечёночные жёлчные протоки тонкие, проходят параллельно крупным ветвям воротной вены. Диаметр правого и левого печёночных протоков 1–3 мм, общего жёлчного протока 2–7 мм. УЗИ служит методом выбора у больных с холестазом (см. главу 29). Жёлчный пузырь — идеальный объект для УЗИ (см. главу 31).

Воротная вена образуется при слиянии верхней брыжеечной и селезёночной вен. С помощью УЗИ можно выявить расширенную воротную вену и коллатерали при портальной гипертензии, обструкцию или рубцовые изменения воротной вены вследствие опухоли или тромба и скопление сосудов при кавернозной трансформации, вызванной хроническим тромбозом воротной вены [25]. Однако с помощью УЗИ в режиме реального времени не всегда возможно оценить проходимость воротной вены, в особенности у больных, перенёвших операцию на воротной вене или жёлчных путях. Большей чувствительностью и специфичностью обладает доплеровское УЗИ [11]. При невозможности доплеровского исследования УЗИ в режиме реального времени является первоочередным исследованием для определения проходимости воротной вены у больных с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода. При этом также можно подтвердить наличие portoкавальных шунтов.

При сердечной недостаточности с помощью УЗИ определяются расширенные печёночные вены и нижняя полая вена. При синдроме Бадда-Киари печёночные вены не всегда видны. И в этом случае доплеровское УЗИ также позволит уточнить и дополнить результаты исследования в режиме реального времени [4].

УЗИ лучше выявляет очаговые изменения, чем диффузные заболевания печени. Можно выявить очаги размерами более 1 см [20]. У простых кист

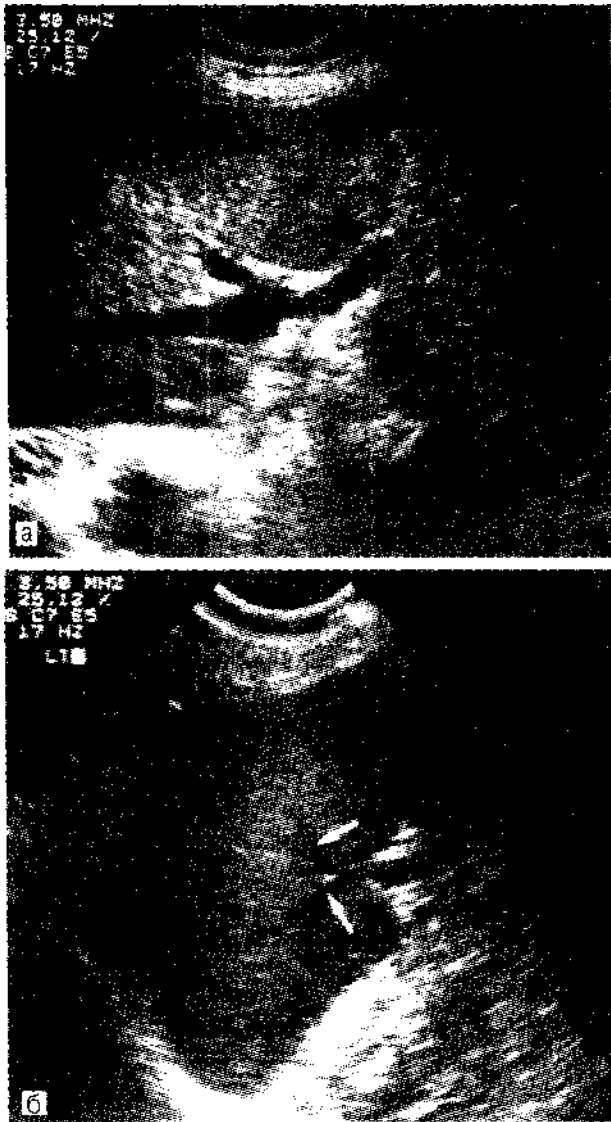


Рис. 5-1. Ультразвуковая картина здоровой печени: а — нормальная гомогенная эхоструктура, эхонегативная воротная вена и её внутрипечёночные ветви; б — печёночные вены (указаны стрелками) сходятся перед впадением в нижнюю полую вену.

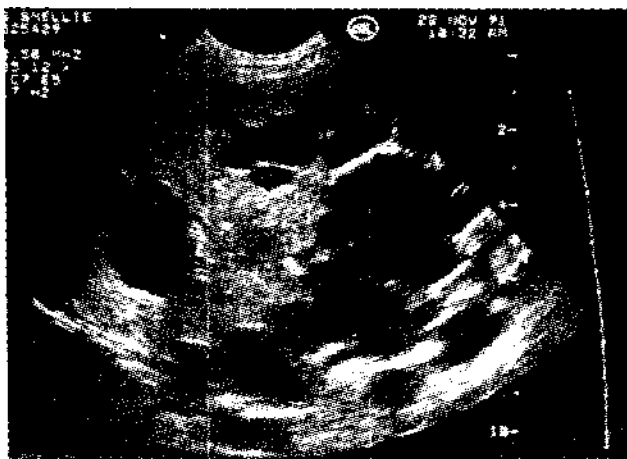


Рис. 5-2. Ультразвуковая картина при поликистозе печени. Выявляются множественные эконегативные пространства, прозрачные для ст палов.

стенки гладкие, эхонегативное содержимое прозрачно для звуковых волн (рис. 5-2). Исследование позволяет поставить диагноз, причём при небольших кистах оно превосходит по точности **КТ**. Для эхинококковых (гидатидных) кист характерно наличие дочерних кист внутри материнской. Самое частое новообразование печени, кавернозная гемангиома, гиперэхогенна и, как правило, прозрачна для звуковых волн (рис. 5-3). При выявлении опытным специалистом такого очага диаметром менее 3 см и нормальных результатах функциональных печёночных проб дальнейшего обследования обычно не требуется. Если очаг имеет необычный вид и его размеры превышают 3 см, а также при подозрении на метастазы (в особенности гипervasкулярные) необходимо уточнить диагноз с помощью динамической КТ с контрастированием, изотопного исследования с мечеными эритроцитами или МРТ.



Рис. 5-3. Ультразвуковая картина при кавернозной гемангиоме печени. Опухоль имеет вид гиперэхогенного очага размерами 3 см.

При злокачественных опухолях (первичный или вторичный рак) отмечается разнообразие ультразвуковой картины с наличием гипер- и гипозоногенных очагов (рис. 5-4), имеющих чётко очерченные или размытые границы. Подозрительной на метастазы является картина «бычьего глаза» (гиперэхогенный ободок вокруг гипозоногенного центра). Опухоль с зоной некроза может имитировать абсцесс или кисту. Велико значение клинических данных — предшествующего цирроза, доказанной первичной опухоли или повышения уровня онкомаркёров в сыворотке крови. Для уточнения диагноза обычно прибегают к прицельной биопсии.

С помощью УЗИ можно выявлять диффузные заболевания печени и пороки развития. При циррозе край печени бывает неровным, эхоструктура — грубой (неравномерно повышенная эхогенность), возможен асцит (рис. 5-5). Яркие эхосигналы обнаруживают при жировой печени. Точное количественное определение жировой ткани невозможно, в частности из-за выраженных различий в эхогенности печени у здоровых людей.

В настоящее время УЗИ признаётся методом выбора (наряду с определением α -фетопротейна — α -ФП) для исключения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у больных циррозом печени.

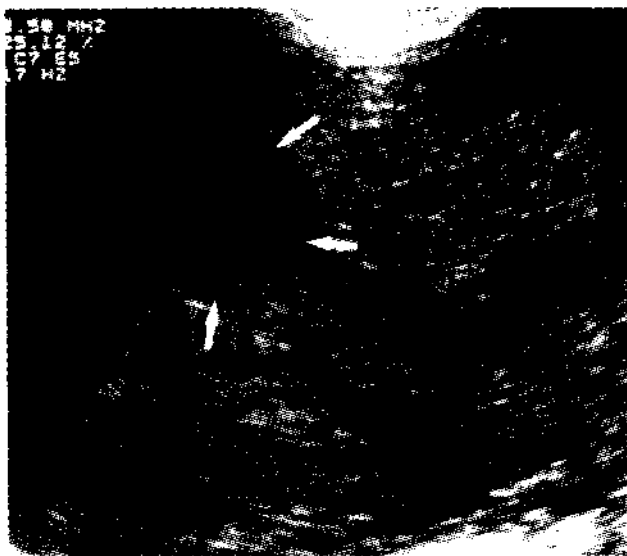


Рис. 5-4. Ультразвуковая картина при гепатоцеллюлярной карциноме на фоне цирроза печени. Опухоль (указана стрелками) имеет вид округлого гипоэхогенного образования с изменённой эхоструктурой.

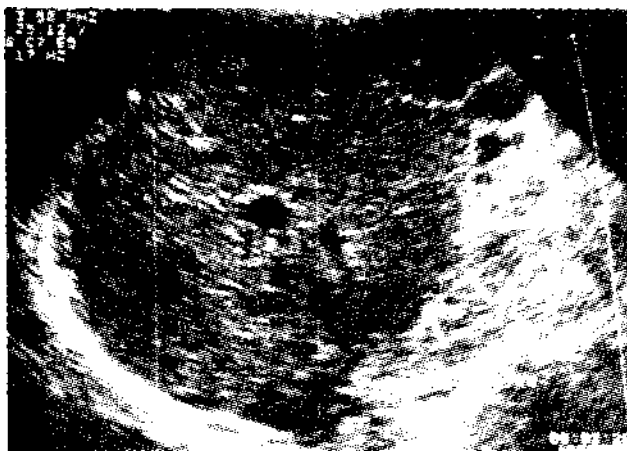


Рис. 5-5. Ультразвуковая картина при циррозе печени. Край печени неровный (показан стрелками), эхоструктура ткани грубая.

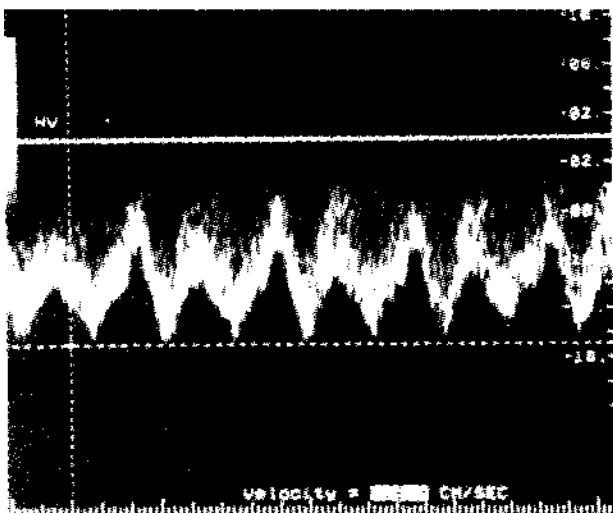


Рис. 5-6. Дуплексное доплеровское УЗИ печеночной вены. Нормальные изменения кровотока в зависимости от систолы правого предсердия.

УЗИ также является методом выбора при подозрении на абсцесс печени. Для него характерна область пониженной эхогенности, окружённая капсулой или без неё. Иногда при одинаковой эхогенности гноя и печёночной ткани абсцесс не обнаруживают (ложноотрицательный результат исследования). В таких случаях, учитывая клинические данные, в качестве дополнительного исследования назначают КТ. Необходимо аспирация содержимого образования под контролем ультразвука с последующим микробиологическим исследованием. Затем возможна лечебная аспирация или дренирование абсцесса с помощью катетера.

Допплеровское ультразвуковое исследование [191

Допплеровское УЗИ позволяет определить скорость и направление кровотока в сосуде по разнице между частотой ультразвукового сигнала, испускаемого датчиком, и частотой отражённого от сосуда эхосигнала. Методика сложна и требует от исследователя определённого навыка. Для каждого из сосудов печени – печёночной вены (рис. 5-6), печёночной артерии и воротной вены (см. рис. 10-23) – характерен свойственный только ему доплеровский сигнал (см. главу 10). Метод применяют при подозрении на блок печёночной вены [4], тромбоз печёночной артерии (при трансплантации печени) и воротной вены [1]. При портальной гипертензии можно определить направление кровотока по воротной вене и наличие портокавальных шунтов. Уплотнение доплеровской волны кровотока по печёночным венам характерно для цирроза печени [7].

Мониторинг кровотока по трансъюгулярным внутрипеченочным портосистемным шунтам каждые 2–3 мес с помощью доплеровского УЗИ используют для выявления дисфункции шунта до появления её клинических признаков [15].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование

Метод превосходит чрескожное УЗИ по качеству визуализации жёлчных протоков и жёлчного пузыря [2] и может выявить небольшой периампулярный рак. Применение его ограничивается недостаточной доступностью оборудования и необходимостью в высококвалифицированных специалистах.

Компьютерная томография [3, 9]

КТ позволяет получить изображение печени в виде последовательных горизонтальных срезов. Томограммы следует рассматривать как бы снизу. Для исследования печени обычно требуется 10–12 срезов. Традиционная КТ уступает место спиральной КТ. При обычном исследовании происходит последовательная послойная съёмка интересующей области. Расстояние между слоями 7–10 мм. При получении каждого кадра больной задерживает дыхание.

Спиральная КТ непрерывной спиральной съёмкой требует меньшего времени (15–30 с) и проводится при однократной задержке дыхания. Изображение преобразуется в отдельные кадры. Достоинством метода является возможность регистрации изображения в момент максимальной концентрации контрастного вещества в исследуемых сосудах [3]. Спиральная КТ превосходит традиционную по качеству изображения, особенно мелких сосудов.

Диагностика опухолей более эффективна. С помощью компьютерного преобразования можно получить трёхмерное изображение и оценить взаимосвязь кровеносных сосудов с опухолью, а также состояние жёлчных путей (при внутривенном контрастировании).

Томограммы позволяют детально изучить анатомические взаимоотношения органов брюшной полости на уровне среза (рис. 5-7). Для лучшей визуализации желудка и двенадцатиперстной кишки применяют пероральное контрастирование. При внутривенном струйном или капельном введении контрастного вещества, а также при портальной ангиографии можно видеть кровеносные сосуды с последующим контрастированием паренхимы печени. Контрастное вещество выводится почками. Исследование жёлчных путей с помощью внутривенной холангиографии проводят редко и только у больных с нормальными функциональными печёночными пробами. КТ позволяет исследовать окружающие печень органы, в частности почки, поджелудочную железу, селезёнку, и забрюшинные лимфатические узлы.

КТ выявляет очаговые поражения и отдельные диффузные заболевания печени. Она в меньшей степени, чем УЗИ, зависит от навыков исследователя, а компьютерные томограммы легче интерпретировать. Результаты КТ более воспроизводимы, и, кроме того, её можно выполнить у тучных больных. Раздутая петля кишечника иногда может быть причиной артефакта, который легко устранить, изменив положение больного. Боль и послеоперационные повязки не препятствуют проведению исследования. КТ позволяет выполнить прицельную биопсию печени.

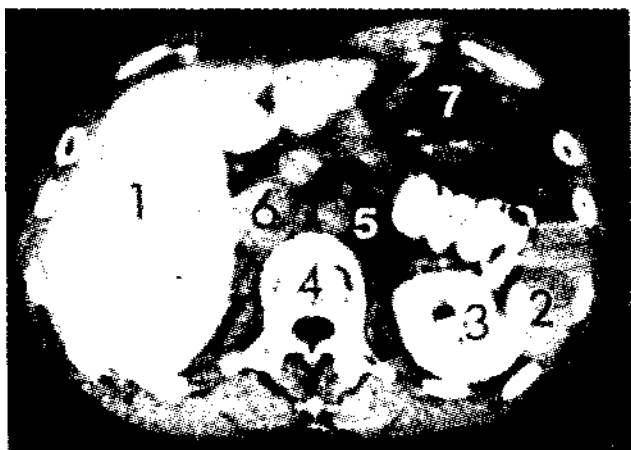


Рис. 5-7. Компьютерная томограмма с контрастированием. Видны печень (1), селезёнка (2), почка (3), тело позвонка (4), аорта (5), поджелудочная железа (6) и желудок (7).

Недостатками КТ являются высокая стоимость, лучевая нагрузка и невозможность перемещения сканера к больному.

Печень представляется гомогенной, коэффициент поглощения (в единицах Хаунсфилда) равен таковому для почек и селезёнки. В области ворот визуализируются ветви воротной вены. Внутривенное контрастирование позволяет с уверенностью отличить их от расширенных жёлчных протоков. Как правило, видны печёночные вены. КТ с контрастированием позволяет увидеть воротную вену и оценить её проходимость. Прорастание опухоли или обструкция тромбом может быть видна. При кавернозной трансформации на месте обструкции воротной вены визуализируются два контрастированных сосуда или более. Однако для выявления патологии воротной вены лучшим методом остаётся доплеровское УЗИ.

При синдроме Бадда-Киари неоднородное контрастирование печёночной ткани (рис. 5-8) может быть расценено как опухоль печени (псевдоопухоль). При этом хвостатая доля увеличена.

КТ с контрастированием позволяет увидеть селезёночную вену, а при портальной гипертензии — коллатерали, расположенные вокруг селезёнки и забрюшинно (рис. 5-9). Можно видеть также шунты, как спонтанные, так и наложенные хирургическим путём.

Визуализация неизменённых внутри- и внепеченочных жёлчных протоков затруднена. Выявляются содержащие кальций камни жёлчного пузыря. КТ применяют при решении вопроса о нехирургическом удалении камней жёлчного пузыря. Тем не менее в диагностике камней жёлчного пузыря методом выбора является УЗИ, а не КТ.



Рис. 5-8. Компьютерная томограмма печени с контрастированием при синдроме Бадда—Киари. Определяются неоднородные участки с низким коэффициентом поглощения (псевдотуморозная картина), асцит.



Рис. 5-9. Компьютерная томограмма с контрастированием. Определяются массивные коллатерали (белого цвета) вокруг увеличенной вследствие портальной гипертензии селезёнки.



Рис. 5-11. Компьютерная томограмма с контрастированием у больного с жировой печенью. Резко снижен коэффициент поглощения паренхимы, выделяются кровеносные сосуды.

Форма печени, любые структурные аномалии и атрофия доли могут быть определены. На основе томограмм при научных исследованиях рассчитывают объём печени.

КТ выявляет диффузные изменения печени вследствие цирроза (рис. 5-10), жировой инфильтрации (рис. 5-11) и накопления железа (рис. 5-12). Узловатый, неровный край зачастую уменьшенной в размерах печени характерен для цирроза. Подтверждением диагноза служат асцит и спленомегалия. Особое значение КТ имеет при подозрении на цирроз, когда нарушено свёртывание крови и чрескожная биопсия печени опасна. Для жировой печени характерен пониженный коэффициент поглощения. Кровеносные сосуды с более высоким коэффициентом поглощения выделяются на фоне паренхимы печени даже без контрастирования. Для оценки содержания жира в ткани печени больных алкоголизмом можно выполнить КТ с использованием одного уровня энергии. Её результаты согласуются с данными биохимического и гистологического исследования печени. Таким образом, возможна диагностика жировой печени без пункционной биопсии.



Рис. 5-10. Компьютерная томограмма с контрастированием. Видны уменьшенная в размере печень с узловатым краем и асцит вследствие цирроза.

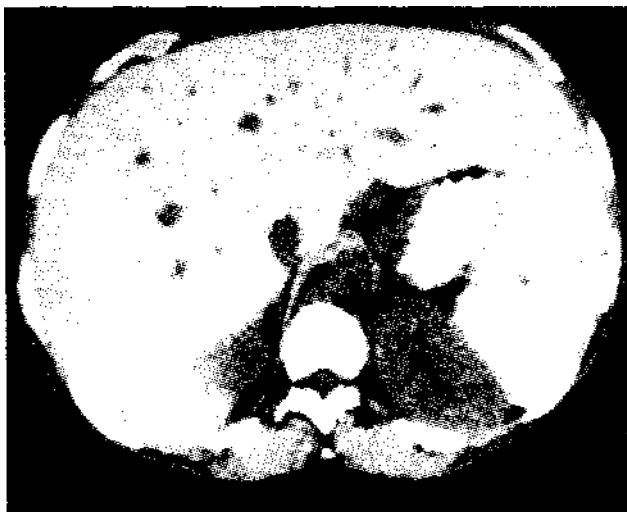


Рис. 5-12. Компьютерная томограмма без контрастирования у больного со вторичным накоплением железа при большой талассемии. Плотность печени превышает плотность почки. Отчётливо видны ветви воротной вены.

При накоплении железа плотность печени увеличена и на компьютерных томограммах без контрастирования тень печени ярче, чем тень селезёнки или почки (см. рис. 5-12). При КТ с использованием двух уровней энергии интенсивность тени коррелирует с количеством железа в ткани печени. Однако при умеренном отложении железа корреляция недостаточно достоверна, что препятствует применению метода в клинической практике для контроля терапии больных с гемохроматозом.

При повышенном содержании меди печень обычно имеет нормальный коэффициент поглощения.

КТ выявляет объёмные образования диаметром 1 см и более. Следует проводить исследование с контрастированием и без него. Действительно, дефект наполнения на обычной томограмме может выглядеть как участок нормальной плотности при введении контрастного вещества. И наоборот, невидимые на стандартной томограмме очаги могут выявляться только после контрастирования.

К доброкачественным образованиям, которые зачастую обнаруживают случайно, относятся простые кисты и кавернозная гемангиома. Надёжным критерием диагностики простой кисты служит низкий, как у воды, коэффициент поглощения в центре очага (рис. 5-13). При небольших размерах кист может наблюдаться искусственно повышенный коэффициент поглощения вследствие усреднения с коэффициентом поглощения окружающей нормальной ткани. Для подтверждения наличия небольшой кисты применяется УЗИ.

Кавернозная гемангиома выглядит как область с пониженным коэффициентом поглощения, которая при введении контрастного вещества постепенно заполняется от периферии к центру (рис. 5-14). Однозначно трактовать картину удаётся только у 55% больных: в сомнительных случаях может потребоваться проведение изотопного исследования с мечеными эритроцитами, МРТ или ангиографии.



Рис. 5-13. Компьютерная томограмма с контрастированием. Выявляются простые кисты в печени.

КТ позволяет выявлять участки уплотнения диаметром более 1 см при первичных и вторичных злокачественных опухолях (см. рис. 28-9 и 28-28). Их коэффициент поглощения, как правило, ниже, чем у здоровой ткани, в том числе при контрастировании. Возможна кальцификация метастатических очагов, например при раке ободочной кишки. Хорошо васкуляризованные метастазы (при раке почки, хорионэпителиоме, карциноиде) заполняются контрастным веществом, что нехарактерно для большинства первичных опухолей. Необходимость проведения прицельной биопсии определяет-

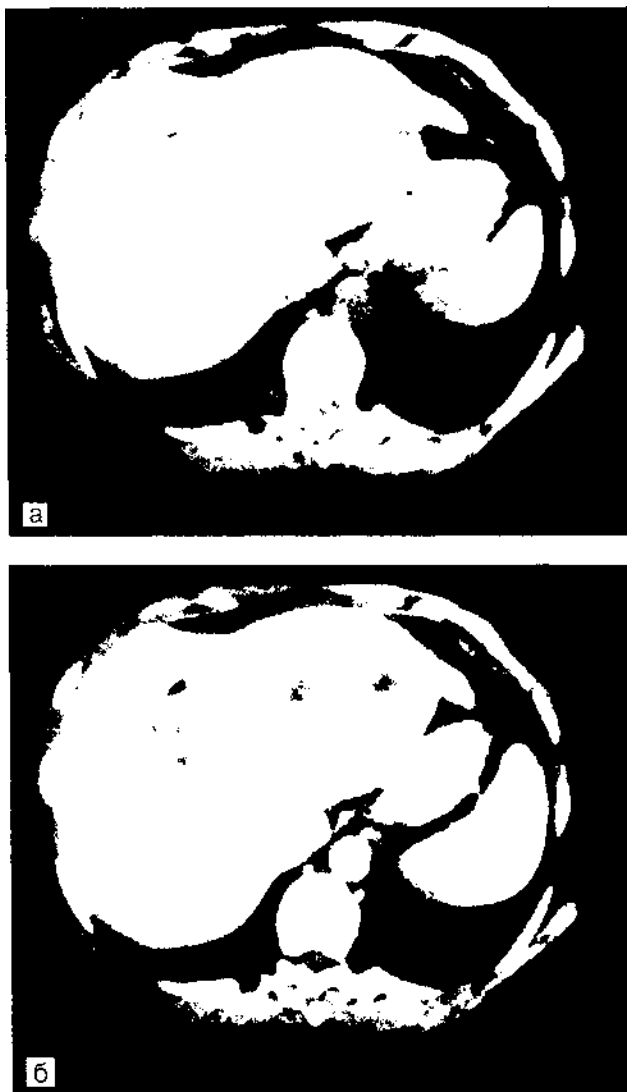


Рис. 5-14. На компьютерной томограмме в левой доле печени большой очаг с пониженным коэффициентом поглощения (а). При контрастировании (б) динамическое сканирование выявляет постепенное заполнение очага, который сравнивается по плотности с тканью печени. Такая картина характерна для кавернозной гемангиомы.

ся клинической картиной и результатами определения онкомаркёров, α -ФП и карциноэмбрионального антигена. КТ позволяет выявить ГЦК у 87% больных, УЗИ — у 80%, ангиография печени — у 90% [18]. Чувствительность этих методов в отношении внутриорганных метастазов в печени (сателлитов) меньше и составляет 59% для КТ и ангиографии и 17% для УЗИ. Для выявления небольших очагов применяется введение йодированных масел (йодолипол) в печёночную артерию за 2 нед до проведения КТ (см. рис. 28-11), однако и в этом случае чувствительность метода при выявлении очагов диаметром 9–40 мм не превышает 53% [24].

Наиболее чувствительным методом диагностики метастазов в печень служит КТ с введением контрастного вещества в селезёночную или верхнюю брыжеечную артерию — компьютерная артериопортография (рис. 5-15). Исследование также пригодно для выявления доброкачественных и злокачественных первичных опухолей печени [22]. Метод инвазивный, применяется, как правило, у



Рис. 5-15. Значение компьютерной портографии: а — стандартная компьютерная томограмма печени с контрастированием у больного с холангиокарциномой левой доли. Подозрение на метастазы в правой доле; б — компьютерная портография отчётливо выявила множественные мелкие метастазы в правой доле. Хорошо видны воротная вена и опухоль левой доли

больных, которым предстоит резекция печени. Компьютерная портография выявляет ГЦК диаметром менее 2 см у 75% больных [11], а частота выявления злокачественных первичных и метастатических опухолей печени составляет 88% [12].

Для аденом и очаговой узловой гиперплазии характерно наличие «дефекта ткани», обе опухоли близки по плотности к нормальной печёночной ткани и вследствие этого могут не выявляться при КТ и УЗИ. Классическим признаком очаговой узловой гиперплазии является центрально расположенный рубец, однако диагностическое значение этого признака невелико из-за низкой специфичности.

Абсцесс имеет более низкий коэффициент поглощения, чем нормальная ткань печени (рис. 5-16). Как и при УЗИ, при КТ можно аспирировать содержимое абсцесса под визуальным контролем. Характерным признаком амёбного абсцесса считают яркость его контура. При эхинококковых кистах, в особенности при длительно существующем неактивном процессе, обнаруживают обызвествление капсулы. На активную фазу указывает наличие дочерних кист.

КТ с контрастированием с успехом применяют при травме живота; с её помощью можно уточнить размеры разрывов, ушиба и выраженность гемоперитонеума [17], а также выявить ложные аневризмы печёночной артерии.

Для хирурга КТ играет более важную роль, чем УЗИ, так как позволяет изучить анатомию печени перед её резекцией. Можно определить сегментарную локализацию патологического процесса. Компьютерная портография выявляет очаги, не всегда определяемые при стандартной КТ с контрастированием (см. рис. 5-15).



Рис. 5-16. Компьютерная томограмма печени 21-летнего мужчины с лихорадкой и болью в правом верхнем квадранте живота. Большое объёмное образование, из которого при дренировании получили 1 л гноя, оказалось инфицированным амёбным абсцессом.

Магнитно-резонансная томография [9, 13]

МРТ — самый дорогой сканирующий метод диагностики, по стоимости превосходящий УЗИ в 6 раз, КТ в 2 раза. Его возможности по выявлению патологических изменений сравнимы с возможностями КТ, однако при использовании большинства протоколов для МРТ её разрешающая способность ниже, чем у КТ. Выявление очагов размерами менее 1 см затруднено. Несмотря на наличие быстро сканирующей техники, дыхательные артефакты полностью устранить не удаётся. Характерные изменения картины при МРТ существуют лишь для отдельных патологических процессов в печени. Использование тканеспецифичных контрастных веществ в будущем, возможно, позволит усовершенствовать диагностику. КТ превосходит МРТ также по возможности визуализации окружающих печень структур.

МРТ основывается на регистрации энергии, высвобождаемой при переходе упорядоченных в магнитном поле протонов с более высокого энергетического уровня на менее высокий. Метод безопасен с несколькими оговорками. Он неприменим у больных с кардиостимуляторами и магнитными материалами в организме (клипсы после операций, металлические инородные тела) и у беременных; затруднительно проведение МРТ у больных, находящихся в блоке интенсивной терапии, которым проводятся искусственная вентиляция лёгких и мониторинг жизненно важных функций.



Рис. 5-17. Магнитно-резонансная томограмма в норме у взрослого человека: а — T1-взвешенное изображение (спин-эхо 300/12); б — T2-взвешенное изображение (спин-эхо 1500/80). На фоне гомогенной печени (слева) без внутривенного контрастирования отчётливо выявляются кровеносные сосуды

При МРТ можно измерять несколько параметров состояния тканей, но наиболее часто определяют время релаксации T1 и T2, а также плотность протонов. Изображение тканей зависит от режима исследования. Для визуализации кровеносных сосудов и жёлчных протоков контрастное вещество не требуется. При этом чёткость изображения очень высокая (выше, чем при КТ), разрешающая способность удовлетворительная, хотя и хуже, чем при КТ. По мере развития метода время сканирования будет сокращаться (на сегодняшний день 5–10 мин для каждой серии снимков), что позволит уменьшить дыхательные артефакты, в особенности при задержке дыхания, и улучшить разрешающую способность. Изображение можно получить в нескольких проекциях (горизонтальной, фронтальной, сагиттальной) в зависимости от цели исследования. МРТ отличается хорошей воспроизводимостью. Она позволяет также судить о некоторых физико-химических свойствах тканей.

Время релаксации T1 — время, необходимое для возврата протонов в исходное положение во внешнем магнитном поле после радиочастотного импульса. Время релаксации T2 характеризует скорость выхода протонов из состояния однонаправленности осей вследствие различия электромагнитных влияний соседних протонов. Плотность белка соответствует числу протонов на единицу площади. Благодаря различной реакции тканей на явление магнитного резонанса при МРТ можно отличить кисту с жидкостью, подострую и хроническую гематому, жир, новообразование, фиброзную ткань и сосуды.

На T1-взвешенных изображениях печень, как правило, гомогенная, серого цвета, мощность сигнала от неё больше, чем от селезёнки. На T2-взвешенных томограммах сигнал от печени слабее, чем от селезёнки (рис. 5-17). Хорошо различимы расширенные жёлчные протоки.

На T1- и T2-взвешенных изображениях нормальные кровеносные сосуды чёрного цвета, так как энергия посылаемого радиочастотного импульса с током крови покидает плоскость съёмки к моменту регистрации обратного сигнала. Используемый в отдельных случаях градиентный эхорежим позволяет сократить время между возбуждением протонов и регистрацией сигнала. При этом изображение сосудов может получиться светлым.

Независимо от режима исследования можно видеть воротную, печёночные, нижнюю полую вены, аорту и билиарный тракт. Важно, что для визуализации кровеносных сосудов и жёлчных протоков контрастирование не требуется.

С помощью МРТ можно увидеть кисты, гемангиому, первичную и метастатическую опухоль (рис. 5–18). Злокачественная опухоль бывает тёмная (слабый сигнал) на T1-взвешенных изображениях и светлая (сильный сигнал) на T2-взвешенных изображениях. Отличить ГЦК от метастазов невозможно. По предварительным данным, низкая интенсивность на T2-взвешенных изображениях узлов аденоматозной гиперплазии (без дисплазии) позволяет отличить её от ГЦК [16]. Кавернозная гемангиома в T2-режиме отличается особой яркостью. Её можно отличить от рака, применяя спин-эхо 2000/150 [6].

МРТ выявляет накопление железа в ткани печени, однако точность его количественного определения недостаточна для контроля эффективности лечения больных с гемохроматозом. На T1- и T2-взвешенных изображениях печень чёрного цвета.

Магнитно-резонансная холангиография (см. рис. 29–7) – сравнительно новый неинвазивный метод, применяемый лишь в немногих центрах. Она позволяет выявить стриктуры и камни жёлчных протоков [21]. Ещё не установлено, имеет ли она преимущества по сравнению с традиционно применяемым УЗИ с последующей диагностической или, при необходимости, лечебной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией.

Накапливается всё больше данных о применении МРТ. Разрабатываются способы улучшения качества изображения спин-эхо, использования быстрой съёмки и применения новых контрастных веществ, таких как соединения гадолиния и феррит. На сегодняшний день информативность МРТ печени сравнима с таковой КТ. Перспективы МРТ велики, но её применение может существенно ограничиваться высокой стоимостью, недостаточной доступностью и сложностью интерпретации данных. В настоящее время клиницист-гепатолог не чувствует серьёзных затруднений, если он не имеет возможности выполнить абдоминальную МРТ.

Для диагностики злокачественной опухоли грудной клетки, тазовых органов или печени, а также для проведения прицельной биопсии методом выбора остаётся КТ.

Магнитно-резонансная спектроскопия

Магнитно-резонансная спектроскопия позволяет неинвазивно оценить биохимические изменения в ткани *in vivo*. Можно выявить изменения молекул на отдельных этапах. Метод нашел применение при заболеваниях печени. Спектроскопия печени с фосфором-31 выявляет изменения при опухолях и у 40% больных с диффузными заболеваниями печени [8]. Изменения эти неспецифичны, значение метода в настоящее время изучается.

Выводы и выбор метода

Выбор метода визуализации гепатобилиарной системы определяется имеющейся аппаратурой, квалификацией оператора и интерпретатора, а также



Рис. 5-18. Магнитно-резонансная томограмма в T1-режиме, горизонтальная (а) и фронтальная (б) проекции. В передневерхних отделах печени видно большое объёмное образование с аномальным сосудистым рисунком. Внутри - область с низкой интенсивностью сигнала, представляющая собой некротические массы. Сзади и ниже опухоли — нормальная ткань печени.

поставленной задачей (табл. 5-1). Нельзя разработать жёсткие диагностические алгоритмы, приемлемые для любого подразделения. Радиоизотопное сканирование вытеснено УЗИ и КТ, которые превосходят его по чувствительности и информативности. При большинстве заболеваний печени обследование начинают с УЗИ, представляющего собой метод выбора в руках опытного специалиста. При неоднозначности полученных данных их можно уточнить с помощью КТ.

При многих патологических процессах КТ и МРТ превосходят УЗИ по информативности, однако стоимость их высока, доступность ограничена. Применение в некоторых центрах КТ вместо УЗИ в качестве первого из диагностических методов объясняется не столько необходимостью, сколько доступностью метода и его удобством (для врача).

МРТ — самый дорогой из нынешних методов сканирования, в большинстве клиник его применяют при сложной патологии или если УЗИ и КТ недостаточно информативны.

В качестве скринингового метода в диагностике желтух предпочтение отдают УЗИ. При необходимости после него для уточнения диагноза и распространенности поражения проводят КТ.

Для диагностики камней жёлчного пузыря методом выбора является УЗИ.

Исследование с мечеными ^{99m}Tc производными ИДА служит альтернативным УЗИ неинвазивным методом при выявлении обструкции жёлчных протоков, в диагностике острого холецистита, а также для определения проходимости жёлчных путей и жёлчных затёков после операции.

Таблица 5-1. Неинвазивные методы визуализации при заболеваниях гепатобилиарной системы

Диагностический поиск	Выбор метода		
	первый	второй	третий
Объемное образование в печени	УЗИ	КТ	МРТ
Метастазы в печень	УЗИ/КТ	МРТ	
Исключение ГЦК при циррозе	УЗИ	КТ	
Резектабельная опухоль	КП*	МРТ	
Гемангиома	УЗИ	КТ	РИИ с МЭ
Абсцесс	УЗИ/КТ		
Эхинококковая киста	УЗИ	КТ	
Проходимость воротной вены	ДопУЗИ	УЗИ/КТ	МРТ
Портальная гипертензия	ДопУЗИ	УЗИ	КТ
Синдром Бадда -Киари	ДопУЗИ	УЗИ	КТ
Проходимость тунга	ДопУЗИ	УЗИ/КТ	
Оценка травмы	УЗИ/КТ		
Цирроз	УЗИ/КТ		
Жировая печень	КТ	УЗИ	МРТ
Содержание железа	КТ	МРТ	
Камни жёлчного пузыря	УЗИ		
Острый холецистит	УЗ И/С Г с ИДА		
Расширение желчных протоков	УЗИ		
Камни жёлчных протоков	УЗИ+		
Жёлчные затёки	СГ с ИДА		
Опухоль поджелудочной железы	УЗИ/КТ		

* Компьютерная портография.

t Значение имеет только положительный результат.

Примечание. РИИ с МЭ — радиоизотоп нос исследование с мечеными эритроцитами; ДопУЗ — доплеровское УЗИ;

СГ с ИДА — скintiграфия с производным ИДА.

Глава 6. ПЕЧЁНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Печёночно-клеточная недостаточность может осложнять течение почти всех заболеваний печени. Она может развиваться при вирусном гепатите, циррозах, жировой печени беременных, лекарственном гепатите, передозировке некоторых препаратов (например, парацетамола), перевязке печёночной артерии вблизи печени, окклюзии печёночных вен. При изолированной окклюзии воротной вены печёночно-клеточная недостаточность не наблюдается. Её возникновению, особенно у больных циррозом печени, может способствовать недостаточность кровообращения, сопровождающаяся артериальной гипотензией.

Печёночно-клеточная недостаточность при хроническом холестазе (первичный билиарный цирроз или злокачественная опухоль печени, а также острый холангит) может привести к фатальному исходу. К её диагностике при острой обструкции жёлчных путей следует подходить с осторожностью.

Хотя некоторые проявления синдрома печёночно-клеточной недостаточности при различных заболеваниях могут отличаться, в целом его клиническая картина и лечение одинаковы и не зависят от этиологии. Самостоятельную проблему представляет острая фульминантная печёночно-клеточная недостаточность (см. главу 8).

Постоянные морфологические признаки при этом синдроме отсутствуют; особенно важно, что при нём не всегда выявляется некроз. Следовательно, синдром печёночно-клеточной недостаточности является скорее функциональным, чем анатомическим. Он состоит из различных сочетаний перечисленных ниже признаков.

- Общие симптомы.
- Желтуха.
- Гипердинамический тип кровообращения и цианоз.
- Лихорадка и септицемия.
- Неврологические нарушения (печёночная энцефалопатия) (см. главы 7 и 8).
- Асцит (см. главу 9).
- Нарушения азотистого обмена.
- Кожные и эндокринные изменения.
- Нарушения свёртывания крови (см. главу 4).

Общие симптомы

Наиболее характерны слабость и быстрая утомляемость. Возможно истощение, связанное с нарушением синтеза белка в тканях, а также с анорексией и неправильным режимом питания.

Желтуха

Желтуха главным образом обусловлена неспособностью гепатоцитов метаболизировать билирубин, поэтому она позволяет до некоторой степени оценивать выраженность печёночно-клеточной недостаточности.

При острой недостаточности, например обусловленной вирусным гепатитом, желтуха отражает степень повреждения гепатоцитов. При циррозе эта связь не столь очевидна и желтуха может быть незначительной или отсутствовать вообще. Причиной этого является достигаемое при циррозе равновесие процессов некроза и регенерации в печени. Появление желтухи свидетельствует об активном печёночно-клеточном заболевании и плохом прогнозе. Снижение жизнеспособности эритроцитов может обуславливать дополнительный компонент развития желтухи, связанный с гемолизом.

Вазодилатация и гипердинамический тип кровообращения

Эти изменения гемодинамики возможны при всех формах печёночно-клеточной недостаточности, но особенно — при декомпенсированном циррозе [35]. Они проявляются гиперемией конечностей, скачущим пульсом и капиллярной пульсацией. Периферический кровоток увеличивается, в основном за счёт кожного кровотока [24]. Усиливается приток артериальной крови в нижние конечности [6]. Увеличивается кровоток по воротной вене. Почечный кровоток, особенно перфузия коркового вещества, уменьшается. Увеличивается сердечный выброс [13, 29], что проявляется тахикардией, выраженным сердечным толчком, а во многих случаях и систолическим шумом (рис. 6-1 и 6-2). Эти изменения в системе кровообращения только в очень редких случаях приводят к сердечной недостаточности.

Артериальное давление низкое; в терминальной фазе это усугубляет нарушение функции почек. Нарушение кровотока в печени способствует развитию печёночной недостаточности, а снижение церебрального кровотока усугубляет нарушение психического статуса [10]. Такая артериальная гипотензия опасна для жизни, однако попытки повысить объём циркулирующей крови гемотрансфузиями или лекарственными препаратами (например, допамином) приводят только к кратковременному улучшению (см. рис. 9-13).

Периферическое сосудистое сопротивление уменьшается, как и артериовенозная разница по кислороду. При циррозе общее потребление кислорода организмом и оксигенация тканей снижаются [28]. Это связано с гипердинамическим типом кровообращения и с артериовенозным шунтированием. Таким образом, состояние повышенной вазодилатации при печёночной недостаточности может способствовать общей гипоксии тканей.

Тонус мышц сосудов понижается; доказательством этому служит сниженная вазоконстрикция при умственных нагрузках, при пробе Вальсальвы и при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное [23, 24]. Поражение вегетативных нервов прогностически неблагоприятно [7]. Под влиянием сосудорасширяющих веществ, по-видимому, происходит раскрытие большого количества существующих, но неактивных в норме артериовенозных анастомозов. Эффективный объём артериальной крови падает, поскольку дилатация артериол приводит к увеличению артериального сосудистого объёма. В результате этого активируются симпатическая и ренин-ангиотензиновая системы и происходит задержка натрия и воды с развитием асцита (см. главу 9). Показано, что гиперкинетический тип кровообращения во внутренних органах связан с портальной гипертензией (см. главу 10).

Вазодилататоры, принимающие участие в изменениях гемодинамики, точно не установлены. Вероятно, их несколько. Какова бы ни была их природа, они зависят от поражённых гепатоцитов: либо синтезируются в них, либо недостаточно инактивируются, либо минуют их через внутри- или вне-печёночные портосистемные шунты. Вероятно, вазодилататоры образуются в кишечнике. При циррозе повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника и портосистемное шунтирование позволяют эндотоксину и цитокинам проникать в системное русло, что, возможно, и обуславливает наблюдаемые изменения [21, 22].

Оксид азота (NO), оказывающий мощное сосудорасширяющее действие (рис. 6-3), может служить причиной гипердинамического кровообращения и, следовательно, развития асцита, гепаторенального синдрома (см. главу 9) и портальной гипертензии (см. главу 10) [38]. NO синтезируется в эндотелии из L-аргинина; его действие связано с инактивацией гуанилатциклазы. Активностью NO-синтетазы можно управлять; эту реакцию подавляют аналоги

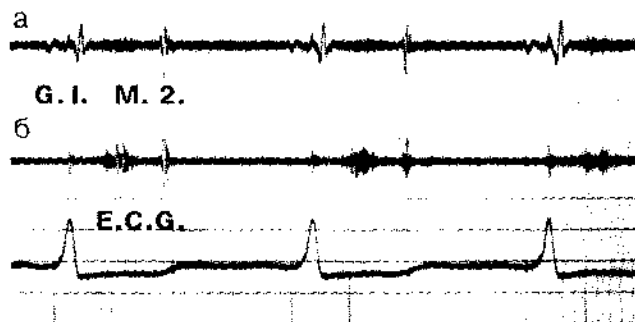


Рис. 6-1. ФКГ на верхушке (а) и на основании (б) сердца при циррозе печени. Выявляются систолический шум изгнания (М) и предсердный шум — пресистолический ритм галопа (G) [23].

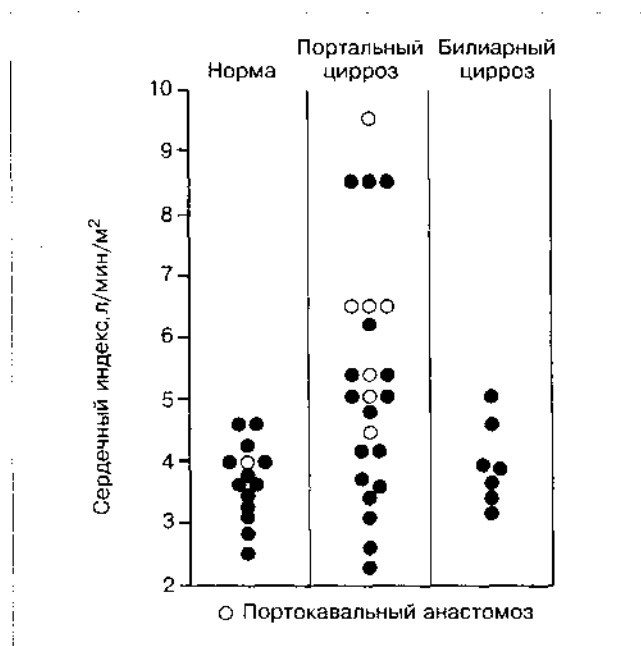


Рис. 6-2. Сердечный выброс при циррозе печени во многих случаях повышен, но при билиарном циррозе остается нормальным. В норме сердечный индекс составляет в среднем $3,68 \pm 0,60$ л/мин/м², при циррозе печени — в среднем $5,36 \pm 1,98$ л/мин/м² [29].

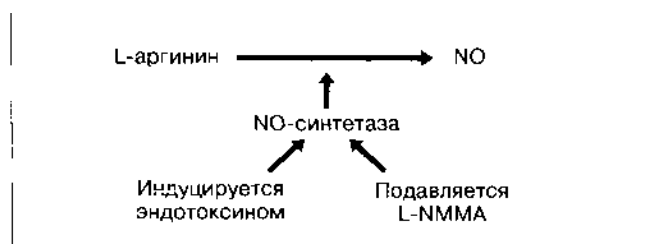


Рис. 6-3. Оксид азота (NO) — основной вазодилатор. Он образуется из L-аргинина с помощью фермента NO-синтетазы. Она может быть индуцирована эндотоксином и подавлена L-NMMA.

L-аргинина, например NG-монометил-L-аргинин (L-NMMA). Показано, что применение этих веществ устраняет многие сосудорасширяющие эффекты NO. У крыс с портальной гипертензией они уменьшали проявления гипердинамического кровообращения [19]. При циррозе печени у этих животных чувствительность к прессорному действию ингибиторов NO повышена; их введение повышает давление в воротной вене [30]. NO-синтетазу можно индуцировать стимуляцией бактериальным эндотоксином или цитокинами [26].

На кровообращение в воротной вене различные гастроинтестинальные пептиды, например вазоактивный интестинальный полипептид, субстанция P и пептид, связанный с геном кальцитонина CGRP (II) [2], оказывают небольшое влияние. Глюкагон оказывает сосудорасширяющее действие и усиливает кровоток по непарной вене у больных циррозом, но мало влияет на сердечный индекс или на гемодинамику; таким образом, он почти не оказывает воздействия на системное сосудистое сопротивление [20]. Маловероятно, чтобы он был единственным вазодилатором, вызывающим описанные изменения.

Простагландины (E1, E2 и E12) обладают сосудорасширяющими свойствами; показано, что при хронических заболеваниях печени в воротную вену выделяются простаноиды [40]. Возможно, они частично обуславливают вазодилатацию.

При циррозе реактивность артерий на эндогенные вазоконстрикторы снижена [27].

После трансплантации печени давление в воротной вене нормализуется, однако сохранение портосистемного коллатерального кровообращения не позволяет снижаться сердечному индексу и кровообращению во внутренних органах [9, 11].

Печёчно-лёгочный синдром [18]

Почти в трети случаев декомпенсированного цирроза насыщение артериальной крови кислородом уменьшено; у некоторых больных отмечается цианоз [32] (табл. 6-1, рис. 6-4). Вероятно, причиной этого является внутрилегочное шунтирование крови через микроскопические артериовенозные фистулы [12, 34]. Исследование лёгочной артерии методом инъекционных препаратов при циррозе печени выявляет значительное расширение её тонких периферических ветвей как в лёгочной ткани, так и в плевре, где в некоторых случаях наблюдаются сосудистые звёздочки (рис. 6-5) [3]. Изредка артериовенозные шунты в лёгких удаётся выявить при ангиопульмонографии (рис. 6-6). При катетеризации сердца больного циррозом печени с цианозом, выявлено шунтирование справа налево; при физической нагрузке насыщение артериальной

Таблица 6-1. Изменения в лёгких, осложняющие хроническое печёчно-клеточное заболевание

Гипоксия	Высокое стояние диафрагмы
Внутрилегочное шунтирование крови	Базальный ателектаз
Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения	Первичная лёгочная гипертензия Портопульмональное шунтирование
Снижение уровня фактора переноса	Пятнистость лёгочного рисунка при рентгенографии
Плевральный выпот	

крови кислородом уменьшалось с 91 до 68%. Доказать наличие таких шунтов можно при аутопсии, заполняя сосудистое русло лёгких желатином с контрастным веществом [3].

Расширение сосудов лёгких и артериовенозное шунтирование можно выявить при эхокардиографии с контрастированием [16]. При сканировании лёгких с ^{99m}Tc, связанным с альбумином, или при ангиопульмонографии выявляется губчатое строение сосудов базальных отделов лёгких, соответствующее участкам инфильтрации на рентгенограммах.

Снижение диффузионной способности развивается при отсутствии рестриктивных нарушений вентиляции [37]. Вероятно, оно обусловлено расширением мелких кровеносных сосудов лёгких, осложняющим как далеко зашедший цирроз, так и фульминантную печёчную недостаточность [3, 36, 42]. Во всех случаях выявляется снижение уровня фактора переноса, вероятно, связанное с утолщением стенок мелких вен и капилляров слоем коллагена [36].

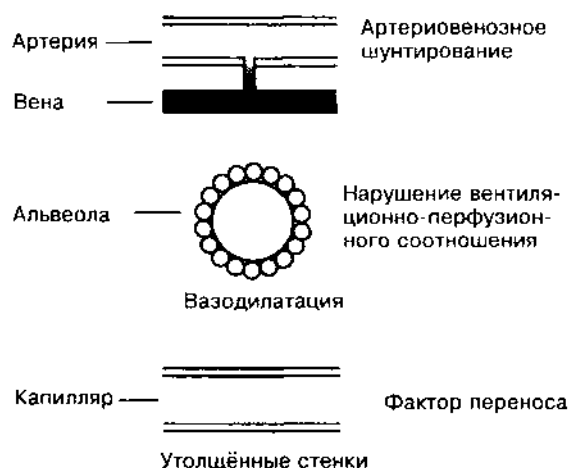


Рис. 6-4. Изменения в лёгких при печёночно-клеточной недостаточности.

Расширение сосудов лёгких сочетается с низким сопротивлением в них, которое не изменяется при гипоксии или нагрузке [1]. Это также ведёт к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в лёгких [33]. Даже при сохранении вазоконстрикторной реакции лёгких на гипоксию давление в лёгочной артерии на фоне гипоксии и повышения уровня диоксида углерода оказывается сниженным. Показано образование портопультмональных анастомозов, но маловероятно, чтобы они влияли на уменьшение насыщения крови кислородом, поскольку в воротной вене содержание кислорода высокое. Кроме того, кровоток по ним, вероятно, незначителен.

Наконец, снижению функции лёгких при циррозе печени могут способствовать высокое стояние диафрагмы (вследствие гепатомегалии или значительного асцита), плевральный выпот или хронические заболевания лёгких на фоне злостного курения и алкоголизма.

Симптом «барабанных палочек» выявляется часто, но он не всегда связан с цианозом и увеличением сердечного индекса. Обычно развиваются затруднение дыхания при вставании (платипноэ) и снижение оксигенации в положении стоя (ортодеоксия) [15].

Наиболее выраженный цианоз и симптом «барабанных палочек» наблюдаются при хроническом активном гепатите и длительно существующем циррозе. При улучшении функции печени уменьшаются как цианоз, так и тени узлов в лёгочной ткани на рентгенограммах грудной клетки.

Механизм этих изменений остаётся неясным. Вероятно, их вызывает вещество, расширяющее сосуды лёгких, но связано ли это с нарушением синтеза или с нарушением метаболизма в поражённой печени, неизвестно [14].

Связь с трансплантацией печени

При подготовке к трансплантации печени следует обязательно провести исследование лёгких [14]. Необходимо выполнить рентгенографию грудной клетки. Следует определить PaO_2 , в положении больного стоя и лёжа, чтобы выявить ортодеоксию, которая указывает на вазодилатацию в лёгких. Её подтверждают с помощью контрастной эхокардиографии [15]. Кроме того, вазодилатацию в лёгких можно подтвердить при сканировании с ^{99m}Tc , связанным с альбумином [15].

После трансплантации печени внутрилегочное шунтирование, особенно диффузная прекапиллярная вазодилатация, уменьшается (рис. 6-7) [39]. У детей внутрилегочное шунтирование подвергается обратному развитию в течение нескольких недель после операции [117]. При крупных внутрилегочных



Рис. 6-5. Цирроз печени. На макропрепарате плевры видно расширение сосудов, напоминающее сосудистые звездочки [3].

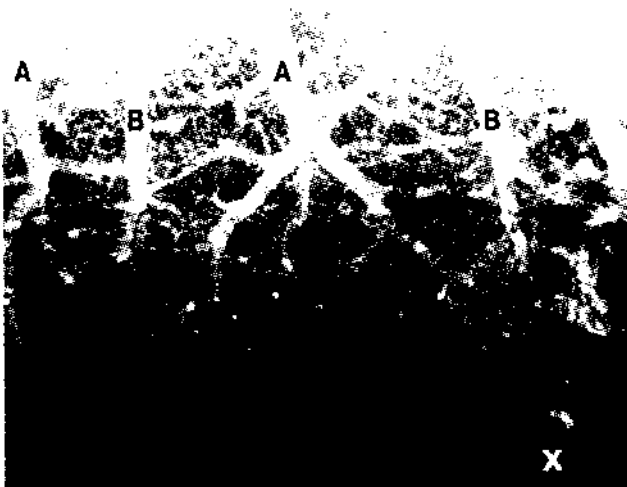


Рис. 6-6. Артериограмма больного циррозом печени (срез на уровне базальных отделов левого лёгкого). Артерии (А) и вены (В) чередуются, видны артериовенозные шунты (Х) и образующая его крупная артериальная ветвь. Для контрастирования использована бариевая взвесь [3].

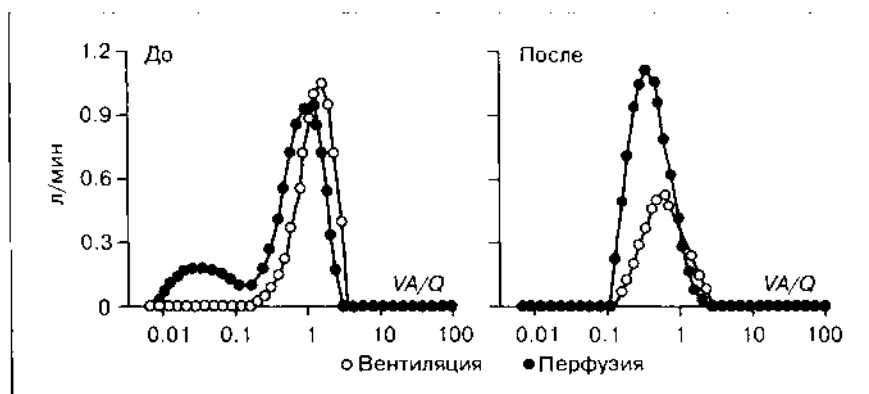


Рис. 6-7. Метод элиминации инертных газов выявляет прекращение внутрилегочного шунтирования и нормализацию вентиляционно-перфузионного соотношения после трансплантации печени [5].

артериовенозных шунтах обратное развитие наблюдается не всегда и может потребоваться эмболизация спиралью, которую следует выполнить до трансплантации [31].

Лёгочная гипертензия

Лёгочная гипертензия развивается у 2% больных с портальной гипертензией, как печёночной, так и внепечёночной [8]. При гистометрии мышечных артерий лёгких выявляются расширение и утолщение их стенок и иногда тромбы [25]. На аутопсии обнаруживается плексогенная лёгочная артериопатия, поражающая артерии диаметром 10–200 мкм, которую когда-то расценивали как патогномоничную для лёгочной гипертензии [25].

Лёгочная гипертензия может быть одним из проявлений генерализованного гипердинамического типа кровообращения при циррозе печени. Вазомоторные факторы кишечного происхождения через портосистемные и портопульмональные коллатерали могут проникать в сосуды лёгких (рис. 6-8). Природа этих факторов не установлена, но вероятно участие эндотелина-1, мощного констриктора лёгочных сосудов, выделение которого связано с эндотоксинемией.

Причиной гипоксемии без расширения сосудов лёгких может быть лёгочная гипертензия. Диагноз подтверждают эхокардиографией с доплеровским исследованием давления в лёгочной артерии [15]. Если оно повышено, следует произвести катетеризацию правых отделов сердца и измерить параметры лёгочного кровообращения.

При трансплантации печени у больных с выраженной лёгочной гипертензией (более 40 мм рт.ст.) в сочетании с повышением сосудистого сопротивления в лёгких (более 250 дин/с/см) или снижением сердечного выброса возрастает риск периперационной летальности, обусловленной острой правожелудочковой недостаточностью.

Кроме того, лёгочная гипертензия может развиваться вследствие множественной опухолевой микроэмболии сосудов лёгких при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [41].

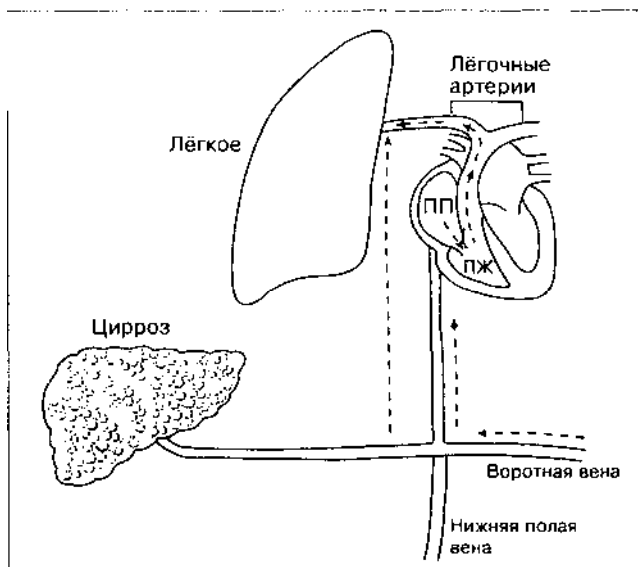


Рис. 6-8. Легочная гипертензия при циррозе может быть связана с портосистемным и портопульмональным шунтированием вазоконстрикторных веществ.

Лихорадка и септицемия

Постоянная лихорадка, обычно не превышающая 38°C , выявляется приблизительно в трети случаев декомпенсированного цирроза печени. На неё не влияют приём антибиотиков и уменьшение потребления белка. Вероятно, лихорадка связана только с поражением печени. В её развитии (по крайней мере у страдающих алкоголизмом) могут играть роль цитокины, например фактор некроза опухолей [8] (рис. 6-9). Цитокины, выделяющиеся при воспалительных реакциях, приводят к некоторым нежелательным эффектам, в частности к вазодилатации, активации эндотелия и полиорганной недостаточности.

Печень человека стерильна, а в портальной крови микроорганизмы выявляются только в редких случаях. Однако при циррозе печени бактерии, особенно кишечные, могут попадать в системный кровоток либо через дефектный печёночный фильтр, либо через портосистемные коллатерали [2].

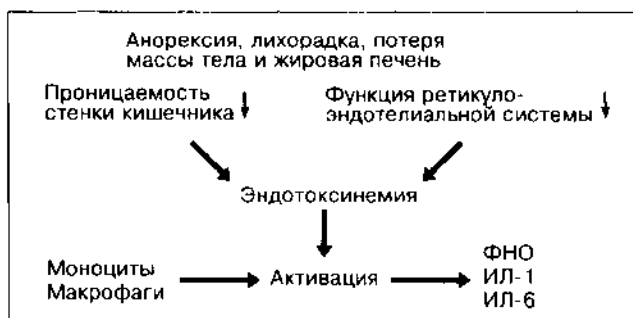


Рис. 6-9. Анорексия, лихорадка, потеря массы тела и жировая печень у больных с печёчно-клеточной недостаточностью могут быть связаны с эндотоксинемией и выработкой цитокинов: фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкинов-1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6).

При терминальной печёчно-клеточной недостаточности часто развивается септицемия. Она обусловлена многими факторами: нарушением функции клеток Купфера и полиморфноядерных лейкоцитов [3, 5], снижением содержания в сыворотке раз-

личных факторов (фибронектина, опсонинов и хемоаттрактантов, в том числе компонентов каскада комплемента). Системная токсемия кишечного происхождения нарушает поглотительную функцию ретикулоэндотелиальной системы и, кроме того, повреждает почки [6] (см. рис. 6–9). Все эти факторы приводят к эпизодам бактериемии с положительной гемокультурой. Особенно большое значение это имеет при спонтанном бактериальном перитоните, который при циррозе печени с асцитом развивается в 75% случаев (см. главу 9).

Инфекции мочевых путей у больных циррозом печени развиваются особенно часто; обычно они обусловлены грамотрицательными бактериями. Некоторое значение имеют мочевые катетеры, оставляемые на длительный срок.

Пневмония особенно часто развивается у больных алкоголизмом. Внебольничные инфекции обычно хорошо поддаются лечению сочетанием цефотаксима и септрина с эритромицином. Госпитальные инфекции протекают более тяжело; при них показаны цефалоспорины третьего поколения, например цефтаксидин. Кроме того, возможны другие инфекционные осложнения, включая лимфангит и эндокардит [4]. При острой печёночной недостаточности инфекция развивается в 50% случаев, часто в мягких тканях, дыхательных или мочевых путях или в катетерах центральных вен [7]. Клинически она может протекать атипично, без выраженной лихорадки, без озноба и лишь с небольшим лейкоцитозом.

Как при острой, так и при хронической печёночной недостаточности инфекции почти в двух третях случаев вызваны грамположительными бактериями, часто стафилококками; в трети случаев возбудителями являются грамотрицательные бактерии [1, 7]. Они часто развиваются у больных циррозом группы С по Чайлду. Госпитальная смертность достигает 38%. Прогностически неблагоприятными признаками являются отсутствие лихорадки, повышение уровня креатинина в сыворотке, значительный лейкоцитоз [1]. Рецидивирующая инфекция — грозный признак и является показанием к трансплантации печени.

При печёночной недостаточности проведению инвазивных процедур должна предшествовать профилактика антибиотиками. При подозрении на инфекцию парентерально назначают антибиотики широкого спектра действия.

Печёночный запах

Выдыхаемый больным воздух имеет сладковатый запах, слегка напоминающий запах фекалий; его можно сравнить с запахом от недавно вскрытого трупа или с мышиным запахом. Он развивается при тяжёлой печёочно-клеточной болезни, особенно с выраженным коллатеральным кровообращением. *Печёночный запах (fetor hepaticus)* имеет преимущественно кишечное происхождение, поскольку после дефекации или после изменения кишечной флоры антибиотиками широкого спектра действия он ослабевает. У больных с печёочной комой и с печёочным запахом в моче выявляется метилмеркаптан [1]. Это вещество образуется из метионина при подавлении нормального деметилирования повреждённой печенью и может выделяться с выдыхаемым воздухом.

При остром поражении печени печёночный запах, особенно распространяющийся на всю комнату, является неблагоприятным признаком; после его появления часто развивается кома. Он очень часто встречается при выраженном портокаллатеральном кровообращении и при этом не свидетельствует о столь неблагоприятном прогнозе. Если причина комы неясна, выявление печёочного запаха может помочь диагностике.

Нарушения азотистого обмена

Обмен аммиака (см. главу 9). При печёночной недостаточности нарушается превращение аммиака в мочевины.

Выработка мочевины снижается, но резервы системы её синтеза столь велики, что уровень мочевины в крови при печёочно-клеточной недостаточности обычно нормальный. Его снижение может развиваться при фульминантном гепатите. Измерение максимальной скорости синтеза мочевины позволяет надёжно оценивать функцию гепатоцитов, но для рутинного применения этот метод слишком сложен [2].

Обмен аминокислот. Содержание аминокислот в моче почти постоянно повышено [3]. При острых и хронических заболеваниях печени отмечается сходный состав аминокислот плазмы. Одновременно с уровнем метионина повышается уровень ароматических аминокислот тирозина и фенилаланина. Концентрация трёх аминокислот с разветвлённой цепью — валина, изолейцина и лейцина — снижается [1]. В результате снижается соотношение аминокислот с разветвлённой цепью и ароматических аминокислот; этот процесс не зависит от наличия печёночной энцефалопатии.

Уровень *альбумина в сыворотке* снижается в соответствии с выраженностью и продолжительностью печёочно-клеточной недостаточности. Белок всасывается и сохраняется, но не используется для производства сывороточного белка. Низкое содержание белка в сыворотке также может отражать увеличение объёма плазмы.

Уровень *протромбина в плазме* снижается по мере снижения уровня белка в сыворотке. Развивающееся при этом увеличение протромбинового времени не нормализуется после введения витамина К. Может наблюдаться недостаточность и других белков свертывания крови. При терминальной печёочной недостаточности склонность к кровоточивости может быть выражена настолько, что кровопотери происходят даже после столь несложных процедур, как абдоминальный парацентез (см. главу 4).

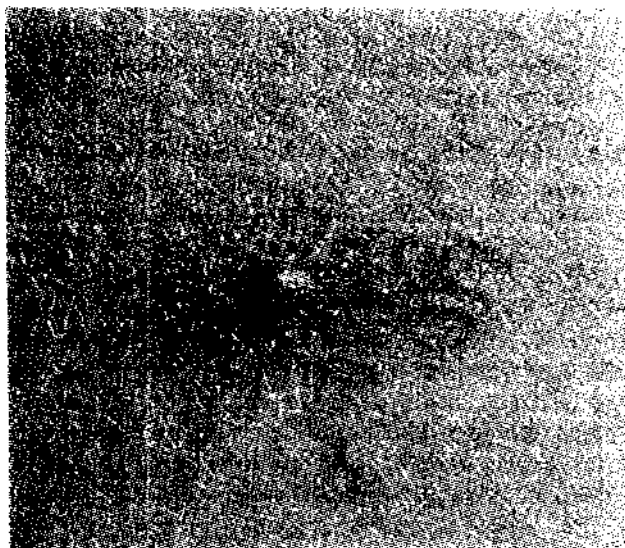


Рис. 6-10. Сосудистая звёздочка. Видны возвышение в центре и расходящиеся ветви. **См. также цветную иллюстрацию на с. 769.**

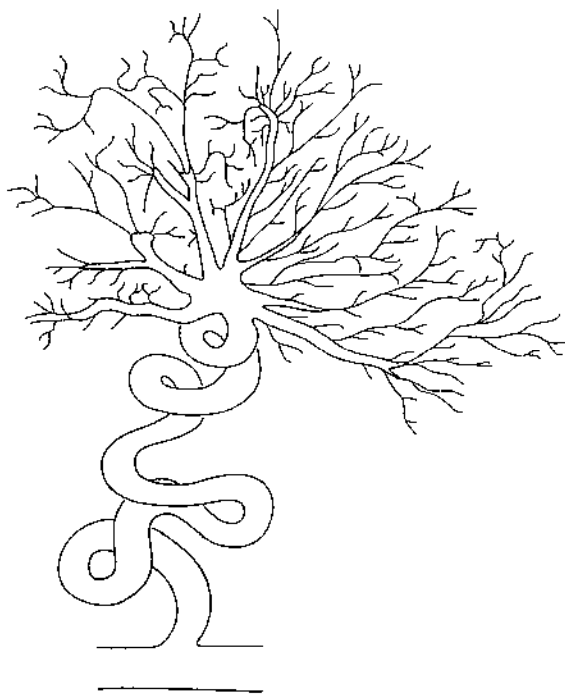


Рис. 6-11. Схематическое изображение артериальной звёздочки [3].

Изменения кожи

Мисс Маффетт решила на старости лет:

«Не буду скрываться

От винных утех!»

Ладони её обрели красный цвет,

И «спайдер» на коже —

Награда за грех [1].

Сосудистые звёздочки

Синонимы: *артериальные звёздочки (паучки), телеангиэктазии, звёздчатые ангиомы.*

Артериальные звёздочки обнаруживаются в сосудистом бассейне верхней полой вены и только в очень редких случаях — ниже линии, соединяющей соски. Чаще всего они выявляются в зоне декольте, на лице, предплечьях и тыльной стороне кистей (рис. 6-10). Изредка их выявляют на слизистой оболочке полости носа, рта и глотки. После смерти они обесцвечиваются.

Артериальная звёздочка состоит из центральной артериолы и расходящихся от неё многочисленных мелких сосудов, напоминающих ножки паука (рис. 6-11). Размеры её колеблются от булавочной головки до 0,5 см в диаметре. При достаточно большом размере звёздочки можно наблюдать или пальпировать её пульсацию, которая усиливается при надавливании на неё предметным стеклом. При точечном надавливании на центральную возвышающуюся часть звёздочки она бледнеет; такая реакция свойственна артериальному поражению.

При улучшении функции печени артериальные звёздочки могут исчезать, а появление новых свидетельствует о прогрессировании заболевания. Кроме того, звёздочка может исчезать при падении артериального давления вследствие шока или кровотечения. Из звёздочки может возникать профузное кровотечение.

В сочетании с сосудистыми звёздочками и на тех же участках тела (чаще всего на руках) может наблюдаться расширение множества хаотично расположенных мелких сосудов. Оно напоминает расположение шёлковых нитей на американских долларовых банкнотах, в связи с чем этот симптом называется *симптомом «денежной купюры»*.

Кроме того, звёздочки могут сочетаться с появлением при охлаждении кожи *белых пятен* на руках и на ягодицах [3]. При рассматривании через лупу в центре каждого из этих пятен можно заметить формирующуюся звёздочку.

Сосудистые звёздочки наиболее часто появляются при циррозе печени, в частности алкогольном. На некоторое время они могут появляться при вирусном гепатите. Изредка их выявляют у здоровых лиц, особенно у детей. Во время беременности они появляются на 2–5-м месяце и исчезают в течение 2 мес после родов. Диагностировать болезнь печени только на основании наличия нескольких звёздочек нельзя, но появление большого количества новых звёздочек на фоне увеличения размера уже существующих требует её исключения.

Дифференциальный диагноз

Наследственные геморрагические телеангиэктазии обычно расположены в верхней части тела. Часто встречаются на слизистой оболочке полости носа, на языке, губах, нёбе, в глотке, пищеводе и желудке. Нередко развиваются на ногтевом ложе, на ладонях и пальцах. При висцеральной ангиографии их можно выявить во внутренних органах.

Телеангиэктазия — точечное образование, плоское или слегка возвышающееся и имеющее резко очерченные края. Она связана с одним или несколькими сосудами, что делает её похожей на сосудистую звёздочку. Её пульсацию выявить трудно.

Поражённый сосуд истончён, но в венах отмечается гипертрофия мышечного слоя [4].

Телеангиэктазии могут сочетаться с циррозом. При первичном билиарном циррозе возможно выявление кальциноза, синдрома Рейно, склеродактилии и телеангиэктазий (*CRST-синдром*).

Пятна Кэмпбелла де Моргана встречаются очень часто; с возрастом их размер и количество увеличиваются. Они ярко-красные, плоские или слегка возвышающиеся над поверхностью кожи, особенно часто появляются на передней поверхности грудной клетки и живота.

Венозная звезда выявляется при повышении венозного давления, обычно располагается на главном притоке крупной вены. Диаметр её составляет 2–3 см, она не облитерируется при компрессии, и кровь по ней протекает от периферии к центральной собирательной вене (по сосудистой звёздочке кровь течёт в обратном направлении).



Рис. 6-12. Пальмарная эритема («печёночные ладони») у больного циррозом печени. **См. также цветную иллюстрацию на с. 769.**

Венозные звёзды выявляются на тыльной стороне стоп, на голених, спине и по нижнему краю рёбер.

Пальмарная эритема («печёночные ладони»)

При пальмарной эритеме кисти тёплые, ладони имеют ярко-красный цвет, особенно тенар, гипотенар и подушечки пальцев (рис. 6-12). Островки эритемы могут появляться у основания пальцев. Аналогичное поражение может наблюдаться на ступнях. При надавливании эритема бледнеет, но потом её цвет быстро восстанавливается. При надавливании на ладонь предметным стеклом цвет эритемы изменяется синхронно пульсу. Возможны ощущения пульсации и зуда ладоней.

Пальмарная эритема при циррозе выявляется не так часто, как сосудистые звёздочки. Несмотря на возможное сочетание, они могут появляться независимо друг от друга, что затрудняет выявление общей причины.

Многие здоровые люди имеют семейное покраснение ладоней при отсутствии болезни печени. Сходные изменения возможны при длительно текущем ревматоидном артрите, при беременности, хронических лихорадочных заболеваниях, лейкозах и тиреотоксикозе.

Белые ногти

Белые ногти вследствие непрозрачности ногтевого ложа были выявлены у 82 из 100 больных циррозом печени и иногда при некоторых других состояниях (рис. 6-13) [2]. Кончики ногтей приобретают розовую окраску; в тяжёлых случаях бывает невозможно выявить ногтевые луночки. Поражение двустороннее, особенно ярко выражено на больших и указательных пальцах.



Рис. 6-13. Белые ногти у больного циррозом печени.

Механизм развития кожных изменений

Причина своеобразного распределения сосудистых звёздочек неизвестна. Возможно, верхние участки тела соприкасаются с какими-то элементами, повышающими их чувствительность к соответствующим эндогенным стимулам, и это приводит к появлению звёздочек. У детей звёздочки могут появляться на коленях; описано развитие звёздочек по всему телу у одного нудиста, больного циррозом печени. Количество звёздочек не соответствует выраженности гипердинамических изменений кровообраще-

ния, хотя при значительном повышении сердечного выброса пульсация звёздочек становится особенно выраженной.

Обычно сосудистые звёздочки и пальмарную эритему считают проявлением избытка эстрогенов. Они наблюдаются также при беременности, когда в крови повышается уровень эстрогенов. Эстрогены способствуют увеличению и дилатации спиральных артериол эндометрия; возможно, аналогичный механизм лежит в основе возникновения кожных звёздочек [1]. Показано их развитие под действием эстрогенов у мужчин [11], хотя при назначении этих препаратов по поводу рака предстательной железы сосудистые звёздочки образуются нечасто. Известно, что печень инактивирует эстрогены, хотя при циррозе уровень эстрадиола часто оказывается нормальным. Возможно, более важное значение имеет соотношение эстрогенов и андрогенов. У мужчин с циррозом печени уровень свободного тестостерона в сыворотке снижается, а уровень эстрадиола остаётся нормальным. Наиболее высокие значения соотношения эстрадиол/свободный тестостерон выявлены у мужчин, страдающих циррозом печени, у которых имелись сосудистые звёздочки [5].

Этиология остальных изменений кожи остаётся неизвестной.

Эндокринные изменения

При циррозе печени могут развиваться эндокринные изменения. Чаще они встречаются при алкогольном циррозе и в течение репродуктивного периода жизни. У мужчин происходит феминизация. У женщин изменения выражены меньше, они могут приводить к атрофии гонад.

Гипогонадизм

У мужчин с активным циррозом печени часто развивается снижение либидо и потенции; многие из них бесплодны. Импотенция у больных циррозом более выражена при алкоголизме [7]. Больные с хорошо компенсированной болезнью могут иметь большую семью.

Яички мягкие и малого размера. В некоторых случаях выявляется патология семенной жидкости.

Происходит выпадение волос в местах вторичного оволосения, мужчины бреются реже. У мужчин с циррозом печени реже развивается гипертрофия предстательной железы [5].

Кроме того, у них отмечают женские формы тела и женский тип оволосения лобка. Гинекомастия особенно часто встречается у больных алкоголизмом.

У женщин нарушается овуляция. В пременопаузе исчезают признаки женского телосложения, особенно отложение жира в молочных железах и в области таза. Обычно эти женщины бесплодны; менструации нерегулярные, скудные или отсутствуют, но иногда могут быть обильными. В постменопаузе атрофия молочных желез или матки имеет небольшое значение.

У женщин с неалкогольным заболеванием печени половое поведение, либидо, частота и качество половой жизни не нарушаются [1].

Гинекомастия, в некоторых случаях односторонняя, встречается редко; возможно, что её частота у больных циррозом печени не отличается от таковой в контроле [6] (рис. 6-14). Общие соотношения эстрогены/свободный тестостерон и эстрадиол/свободный тестостерон при циррозе печени повышены, но их не удаётся связать с наличием гинекомастии.



Рис. 6-14. Гинекомастия у больного циррозом печени. См. также цветную иллюстрацию на с. 769.

Молочные железы могут быть болезненны. Их увеличение обусловлено гиперплазией железистой ткани [5]. Гинекомастия может развиваться у молодых мужчин с хроническим активным гепатитом, но чаще она отмечается при алкогольной болезни печени.

Наиболее частой причиной гинекомастии при циррозе печени является терапия спиронолактоном. При этом снижается уровень тестостерона и уменьшается активность печёночных рецепторов по отношению к андрогенам [10].

Связь с употреблением алкоголя

При хронических заболеваниях печени трудно выделить какие-либо особенности нарушения функции по оси гипоталамус–гипофиз–гонады в зависимости от этиологии заболевания, в частности от алкоголизма.

При алкогольном циррозе печени чаще, чем при других его типах, развивается феминизация. При однократном приёме алкоголя здоровым мужчиной в печени усиливается разрушение тестостерона.

Поглощение половых гормонов печенью зависит от её функции. При хроническом употреблении алкоголя повышается уровень глобулина, связывающего половые гормоны (сексстероидсвязывающий глобулин – ССГ), поэтому уменьшаются фракция свободного тестостерона в плазме и количество тестостерона, поступающего в печень [11]. Однако при неалкогольном поражении печени выявлены низкий уровень дегидроэпиандростерона и повышенные уровни эстрадиола и андростендиона [3]. Непосредственное влияние алкоголя на яички при болезнях печени может усугублять системные проявления болезни печени. Кроме того, после приёма алкоголя в плазме повышается уровень гонадотропинов. Если больной циррозом страдает алкоголизмом, импотенция выражена сильнее [7].

Механизм

В плазме здоровых мужчин выявляются три основных неконъюгированных эстрогена (эстрон, эстрадиол и эстриол). Они вырабатываются в яичках и надпочечниках, а также в тканях основных циркулирующих андрогенов. Наибольшей биологической активностью обладает эстрадиол. Он связывается с ССГ и альбумином. Уровень биологически активной несвязанной формы при циррозе повышается в предельной степени, а общее содержание увеличивается только минимально. Изменения уровня эстрогенов в плазме являются достаточными для объяснения степени феминизации.

В печени человека содержатся рецепторы и к андрогенам, и к эстрогенам, что обуславливает её чувствительность к обеим группам гормонов [9, 15]. Степень снижения концентрации рецепторов к эстрогенам при хронических заболеваниях печени соответствует степени нарушения функции печени и не зависит от типа заболевания [4]. При циррозе чувствительность органов к половым гормонам может изменяться. Количество рецепторов к андрогенам в печени уменьшается, а рецепторов к эстрогенам – увеличивается [15].

Феминизация может быть связана с регенерацией печени [16]. При частичной резекции или трансплантации печени содержание эстрогенов в сыворотке повышается, а тестостерона — снижается, хотя количество рецепторов к эстрогенам увеличивается [13].

Феминизация иногда может быть первым проявлением ГЦК [14]. Уровень эстрогенов в сыворотке повышен, после удаления опухоли он может нормализоваться. Показано, что опухоль функционирует как трофобластная ткань.

Функция оси гипоталамус–гипофиз

Уровень гонадотропинов в плазме обычно нормальный, хотя у некоторых больных циррозом печени возможно его значительное повышение. Эти нормальные значения, несмотря на снижение активности яичек, указывают либо на первичное поражение яичек, либо на недостаточность оси гипоталамус–гипофиз. Нарушение секреции лютеинизирующего гормона позволяет заподозрить патологию гипоталамуса, по крайней мере при алкогольной болезни печени [2].

Нарушение функции оси гипоталамус–гипофиз у некоторых женщин с неалкогольной болезнью печени может приводить к аменорее и эстрогенной недостаточности, а также к остеопорозу [8].

Метаболизм гормонов [12]

Снижение скорости метаболизма гормонов может быть связано с уменьшением кровотока в печени, с шунтированием крови внутри или в обход печени или с повышением уровня ССТ, которое ведёт к уменьшению свободной диффундирующей фракции гормонов в крови [11].

Стероидные гормоны в печени подвергаются конъюгации. Производные эстрогенов — кортизол, тестостерон — подвергаются конъюгации с глюкуронидом или сульфатом и в таком виде выделяются в жёлчь или в мочу. Даже при печёночно-клеточной недостаточности этот процесс почти не изменяется. Конъюгированные гормоны, выделенные в жёлчь, подвергаются энтерогепатической циркуляции. При холестазах экскреция эстрогенов в жёлчь, особенно полярных конъюгатов, значительно уменьшается. Изменяется экскреция с мочой. Любое нарушение метаболизма гормонов приводит к повышению их уровня в крови. При этом нарушается нормальное равновесие между скоростью секреции и утилизации гормонов. Механизм обратной связи между уровнем гормонов в плазме и их секрецией предотвращает любые, за исключением кратковременных, повышения уровня гормонов в крови. Возможно, этим объясняются некоторые трудности при попытках связать уровень гормонов в плазме и клинические проявления заболеваний.

Тестостерон преобразуется в более активный метаболит — дегидротестостерон. В печени он разрушается, подвергается конъюгации и экскретируется с мочой в виде 17-оксистероидов.

Эстрогены метаболизируются и после конъюгации экскретируются с мочой и жёлчью.

Кортизол в основном разрушается в печени, при этом его кольцо восстанавливается до тетрагидрокортизона и затем конъюгируется с глюкуроновой кислотой (рис. 6–15).

Преднизон превращается в преднизолон.

Общее лечение

Результаты лечения одновременно и разочаровывают, и обнадеживают. Нарушенная архитектоника печени, например при циррозе, уже никогда не восстанавливается. Немалое значение имеет симптоматическое лечение. Гепатоциты сохраняют столь значительную способность к регенерации, что даже с учётом сохранения патологической архитектоники можно достигнуть компенсации функции печени.

Отягощающие факторы

Любые факторы, ухудшающие функцию гепатоцитов у больных с компенсированным заболеванием печени, могут привести к печёчно-клеточной недостаточности. При кровотечении из желудочно-кишечного тракта или при падении артериального



Рис. 6-15. Метаболизм кортизола в печени. При печёчно-клеточной болезни затрудняется восстановление кетонной группы 4-3, но не конъюгация. Следовательно, снижается содержание 17-кетостероидов и 17-гидроксикортикоидов в моче.

давления после хирургического вмешательства может потребоваться переливание крови. Острые инфекции подлежат лечению. Если недостаточность вызвана употреблением алкоголя, то приём алкоголя запрещают. Корректируют электролитные нарушения, к которым могут приводить как приём диуретиков, так и некоторые другие факторы, например рвота или понос.

Лечение

Постельный режим уменьшает функциональную нагрузку на печень. При остром заболевании постельный режим необходим; при подостром и хроническом течении его назначают до достижения стойкого улучшения состояния. Если через 4 нед постельного режима состояние больного не ухудшается, ему разрешают умеренную физическую активность.

Диета. Пища, обогащённая белком, имеет особое значение при алкоголизме. Для большинства больных циррозом печени достаточно 80–100 г белка и 2500 ккал. Долю жиров в пище уменьшать не следует. Иногда наблюдается недостаточность фолиевой кислоты. Пищу следует готовить так, чтобы она возбуждала аппетит, так как при печёчно-клеточной недостаточности аппетит неустойчив, но, если больного удаётся уговорить есть, наблюдается выраженное клиническое улучшение.

Диета более важна для больных алкоголизмом, которые отказывались от приёма пищи, чем для лиц, не употребляющих алкоголь, которые обычно хорошо питаются.

Диетические добавки. Добавки метионина, холина и аминокислот не ускоряют выздоровления. При тяжёлом гепатите и циррозе печени в плазме выявляются очень высокие уровни метионина и цистина. Таким образом, речь идёт скорее не о недостаточности, а о нарушении усвоения этих веществ.

Алкоголь. При острой печёчно-клеточной недостаточности следует полностью отказаться от приёма алкоголя в течение 6 мес — 1 года после выздоровления. Если в развитии заболевания возможна роль алкоголя, больному рекомендуют по возможности полную пожизненную абстиненцию. Если хроническое заболевание печени не связано с алкоголем, стакан вина или пива в день не является опасным.

Анемия. Уровень гемоглобина следует поддерживать выше 10 г%. Анемия может разрешиться только после восстановления функции печени.

Кортикостероиды. Преднизолон и АКТГ не влияют на течение цирроза. При их применении возможны осложнения, в том числе развитие тяжёлых инфекций.

Половые гормоны. Гормонотерапия у мужчин с импотенцией, страдающих алкогольным циррозом печени, может привести к нормализации уровня гормонов в плазме, но

нормальная половая способность не восстанавливается. Большее значение, чем гормонотерапия, имеет прекращение приёма алкоголя и решение социальных проблем.

Пероральный приём тестостерона, помимо незначительного уменьшения гинекомастии, не оказывает благоприятного влияния на течение алкогольного цирроза [1]; при этом отмечается увеличение смертности.

Седативные препараты (см. главу 18). При применении морфина весьма вероятно развитие комы.

Пути экскреции барбитуратов различны. Барбитураты длительного действия и с короткой цепью (барбитал, фенобарбитал) экскретируются преимущественно почками, в малых дозах они довольно хорошо переносятся при циррозе. Барбитураты короткого действия и с длинной цепью (например, пентобарбитал) и тиобарбитураты (например, пентотал) метаболизируются в основном печенью, и их назначения следует избегать. Применение барбитуратов следует начинать с низких доз.

Прием хлордиазепоксида (либриум) при заболеваниях печени может дать чрезмерный седативный эффект [2]. Метаболизм оксазепамы не нарушается, и при циррозе он может считаться препаратом выбора [3].

Глава 7. ПЕЧЁНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Печёночная энцефалопатия представляет собой обратимое нейropsychическое расстройство, осложняющее течение болезней печени. Патогенез до конца не ясен. В исследованиях показана дисфункция нескольких нейромедиаторных систем. При печёночной энцефалопатии наблюдается сложный комплекс нарушений, ни одно из которых не обеспечивает исчерпывающего объяснения. В результате нарушения печёночного клиренса или периферического метаболизма у больных циррозом печени повышается уровень аммиака, нейротрансмиттеров и их предшественников, которые воздействуют на головной мозг.

Печёночная энцефалопатия может наблюдаться при ряде синдромов (табл. 7-1). Так, при фульминантной печёночной недостаточности (ФПН) энцефалопатия сочетается с признаками фактической гепатэктомии (см. главу 8). Энцефалопатия при циррозе печени частично обусловлена портосистемным шунтированием, важную роль играют печёочно-клеточная (паренхиматозная) недостаточность и различные провоцирующие факторы. Хронические нейropsychические нарушения наблюдаются у больных с наличием портосистемного шунтирования, при этом могут развиваться необратимые изменения головного мозга. В таких случаях печёочно-клеточная недостаточность выражена относительно мало.

Различные симптомы печёночной энцефалопатии, вероятно, отражают количество и тип образующихся «токсических» метаболитов и транснамиттеров. Кома при острой печёночной недостаточности часто сопровождается психомоторным возбуждением и отёком мозга; заторможенность и сонливость, характерные для хронической энцефалопатии, могут сопровождаться повреждением астроцитов.

История вопроса

Влияние печени на психическую деятельность было известно с древнейших времён. Около 2000 г. до н.э. вавилоняне считали печень источником способностей к предсказанию и ясновидению и использовали название этого органа как слово, обозначающее «душу» или «настроение». В древнекитайской медицине (Neiching, 1000 лет до н.э.) печень рассматривалась как хранилище крови и вместилище души. В 460–370 гг. до н.э. Гиппократ описал больного гепатитом, который «лаял, как собака, не мог остановиться и говорил вещи, которые невозможно было понять».

Таблица 7-1. Факторы, влияющие на развитие печёночной энцефалопатии

Тип энцефалопатии	Выживаемость, %	Этиологические факторы

Острая печёночная недостаточность	20*	Вирусный гепатит
		Алкогольный гепатит
		Реакция на введение и передозировку лекарственных препаратов
Цирроз печени и факторы, усугубляющие его течение	70-80	Форсированный диурез
		Кровотечение
		Парацентез
		Понос и рвота
		Хирургические вмешательства
		Алкогольные эксцессы
		Седативные препараты
		Инфекции
		Запор
Хроническая портосистемная энцефалопатия	100	Портосистемное шунтирование
		Потребление пищевых белков
		Кишечные бактерии

* **Без** трансплантации.

Отец современной гепатологии Frerichs так описывал конечные психические изменения у больных с поражением печени [23]: «Я наблюдал случаи, когда у лиц, длительное время страдавших циррозом печени, неожиданно появлялся ряд болезненных симптомов, нехарактерных для этого заболевания. Они впадали в бессознательное состояние, затем у них развивался шумный делирий, который переходил в глубокую кому, и в этом состоянии они умирали».

В настоящее время установлено, что нейропсихические нарушения такого типа могут осложнять любую болезнь печени и обуславливать развитие комы и смерть больного.

Клиническая картина [1, 19, 65]

При печёночной энцефалопатии поражаются все отделы головного мозга, поэтому клиническая картина представляет собой комплекс различных синдромов. Она включает неврологические и психические нарушения. Характерной особенностью печёночной энцефалопатии является изменчивость клинической картины у различных больных. Диагностировать энцефалопатию легко, например у поступающего в стационар с желудочно-кишечным кровотечением или сепсисом больного циррозом печени, при обследовании которого выявляют спутанность сознания и «хлопающий» тремор. Если анамнез неизвестен и нет явных факторов, способствующих ухудшению течения заболевания, врач может не распознать начало печёночной энцефалопатии, если не придаст должного значения малозаметным проявлениям синдрома. Большое значение при этом могут иметь данные, полученные от членов семьи, заметивших изменение состояния больного.

Осматривая больных циррозом печени с нейропсихическими нарушениями, особенно в тех случаях, если они появились внезапно, врач должен учитывать возможность развития неврологических симптомов у редких больных с внутричерепным кровотечением, травмой, инфекцией, опухолью головного мозга, а также при поражении головного мозга в результате приёма лекарственных препаратов или других метаболических нарушений.

Клинические признаки и данные обследования у больных с печёночной энцефалопатией различаются между собой, особенно при длительном течении хронического заболевания. Клиническая картина зависит от характера и тяжести факторов, вы-

зававших ухудшение состояния, и от этиологии заболевания. У детей может развиться крайне острая реакция, часто сопровождающаяся психомоторным возбуждением.

В клинической картине, характерной для печёночной энцефалопатии, для удобства описания можно выделить расстройства сознания, личности, интеллекта и речи.

Для печёночной энцефалопатии характерно *нарушение сознания* с расстройством сна. Сонливость у больных появляется рано, в дальнейшем развивается инверсия нормального ритма сна и бодрствования. К ранним признакам расстройства сознания относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, заторможенность и апатия, краткость ответов. Дальнейшее ухудшение состояния ведёт к тому, что больной реагирует только на интенсивные стимулы. Кома вначале напоминает нормальный сон, однако по мере её утяжеления больной полностью перестает реагировать на внешние раздражители. Эти нарушения могут быть приостановлены на любом уровне. Быстрое изменение уровня сознания сопровождается развитием делирия.

Изменения личности наиболее заметны у больных с хроническими заболеваниями печени. Они включают ребячивость, раздражительность, потерю интереса к семье. Подобные изменения личности могут обнаруживаться даже у больных в состоянии ремиссии, что предполагает вовлечение в патологический процесс лобных долей головного мозга. Эти больные, как правило, коммуникабельные, любезные люди с облегчёнными социальными контактами. У них часто наблюдаются игривое настроение, эйфория.

Расстройства интеллекта варьируют по степени тяжести от лёгкого нарушения организации этого психического процесса до выраженного, сопровождающегося спутанностью сознания. Изолированные расстройства возникают на фоне ясного сознания и связаны с нарушением оптико-пространственной деятельности*. Наиболее легко они выявляются в виде конструктивной апраксии, выражающейся в неспособности больных скопировать простой узор из кубиков или спичек (рис. 7-1). Для оценки прогрессирования заболевания можно последовательно обследовать больных при помощи теста Рейтана на соединение чисел (рис. 7-2) [17]. Расстройства письма проявляются в виде нарушений начертания букв, поэтому ежедневные

* Оптико-пространственная деятельность — пространственная функция с задействованием зрительного образа. Включает в себя гностический (узнавание пространственной фигуры или стимула) и конструктивный (воспроизведение фигуры) компоненты. — *Примеч. пер.*

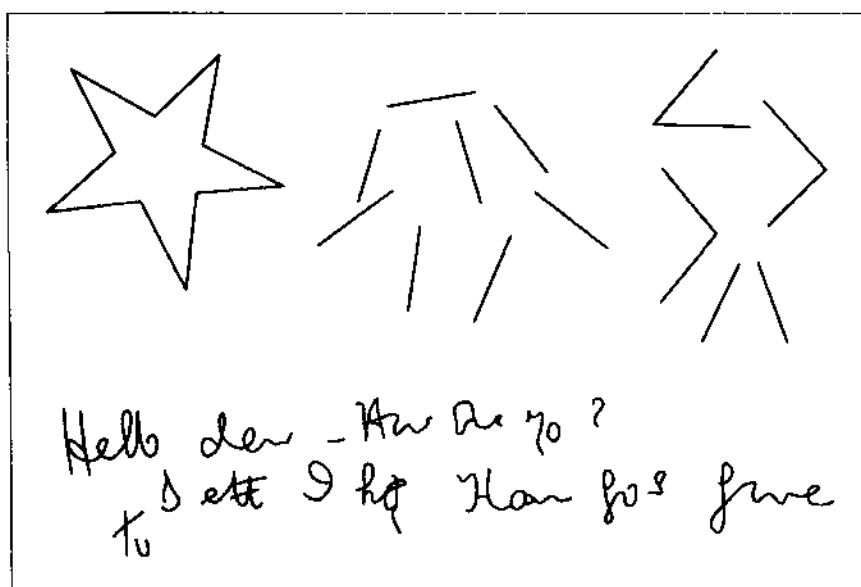


Рис. 7-1. У больных с хронической портосистемной энцефалопатией очаговые расстройства выявляют на фоне ясного сознания при минимальном нарушении интеллекта и при отсутствии выраженного тремора или нарушения зрения (вверху). Конструктивная апраксия. Нарушения письма (внизу): «Привет, дорогой. Как ты? Я надеюсь, лучше. И у меня то же самое» [19].

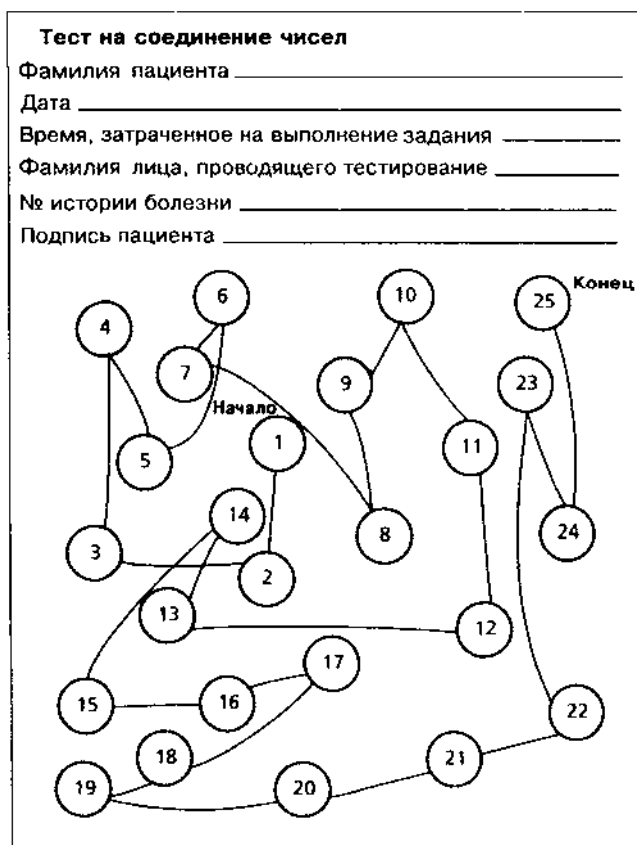


Рис. 7-2. Тест Рейтана на соединение чисел.

записи больного хорошо отражают развитие заболевания (см. рис. 7-1). Нарушение распознавания объектов, сходных по размеру, форме, функции и положению в пространстве, в дальнейшем ведёт к таким расстройствам, как мочеиспускание и дефекация в неподходящих местах. Несмотря на такие нарушения поведения, у больных часто сохраняется критика.

Речь больных становится замедленной, невнятной, а голос — монотонным. В глубоком сопоре становится заметна дисфазия, которая всегда сочетается с персеверациями.

У некоторых больных наблюдается *печёночный запах* изо рта. Этот кислый каловый запах при дыхании обусловлен меркаптанами — летучими веществами, которые в норме образуются в кале бактериями. Если меркаптаны не удаляются через печень, они экскретируются лёгкими и появляются в выдыхаемом воздухе. Печёночный запах не связан со степенью или длительностью энцефалопатии, его отсутствие не позволяет исключить печёночную энцефалопатию.

Наиболее характерным неврологическим признаком при печёночной энцефалопатии является «хлопающий» тремор (астериксис). Он связан с нарушением поступления афферентных импульсов от суставов и других частей опорно-двигательной системы в ретикулярную формацию ствола мозга, что приводит к неспособности удерживать позу. «Хлопающий» тремор демонстрируют на вытянутых руках с расставленными пальцами или при максимальном разгибании кисти больного с фиксированным предплечьем (рис. 7-3). При этом наблюдаются быстрые сгибательно-разгибательные движения к пястно-фаланговых и лучезапястному суставам, часто сопровождаемые латеральными движениями пальцев. Иногда гиперкинез захватывает всю руку, шею, челюсть, высунутый язык, втянутый рот и плотно сомкнутые веки, появляется атаксия при ходьбе. Тремор наиболее выражен во время поддержания постоянной позы, менее заметен при движении и отсутствует во время отдыха. Обычно он двусторонний, но не синхронный: тремор может быть более выражен на одной стороне тела, чем на другой. Его можно оценить при осторожном поднятии конечности или при пожимании больным руки

врача. Во время комы тремор исчезает. «Хлопающий» тремор неспецифичен для печёночной прекомы. Его наблюдают при уремии, дыхательной и тяжёлой сердечной недостаточности.

Глубокие сухожильные рефлексы обычно повышены. На некоторых стадиях печёночной энцефалопатии повышен мышечный тонус, причём мышечная ригидность часто сопровождается длительным клонусом стоп. Во время комы больные становятся вялыми, рефлексы исчезают.

Сгибательные подошвенные рефлексы в глубоком сопоре или коме переходят в разгибательные. В терминальном состоянии могут наблюдаться гипервентиляция и гипертермия. О диффузном характере церебральных нарушений при печёночной энцефалопатии также свидетельствуют чрезмерный аппетит больных, мышечные подёргивания, хватательный и сосательный рефлексы. Расстройства зрения включают обратимую корковую слепоту [39].

Состояние больных нестабильное, за ними необходимо усиленное наблюдение. Клиническая классификация может быть использована как часть клинического описания нейропсихических нарушений:

I стадия. Спутанность сознания. Нарушения настроения или поведения. Психометрические дефекты.

II стадия. Сонливость. Неадекватное поведение.

III стадия. Ступор, однако больной может говорить и выполнять простые команды. Дизартрия. Выраженная спутанность сознания.

IV стадия. Кома. Контакт с больным невозможен.

Лабораторные и инструментальные исследования

Исследование спинномозговой жидкости

Давление спинномозговой жидкости нормальное, прозрачность её не нарушена. У больных в печёночной коме можно обнаружить увеличение концентрации белка, но количество клеток не изменено. В некоторых случаях наблюдается повышение уровня глутаминовой кислоты и глутамина.

Электроэнцефалография

При печёночной энцефалопатии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выявляется билатерально-синхронное уменьшение частоты и повышение амплитуды нормального α -ритма с частотой 8–13 в 1 с до 5-ритма с частотой менее 4 в 1 с (рис. 7-4). Эти данные можно наиболее точно оценить, используя частотный анализ. Стимулы, вызывающие реакцию активации, например открывание глаз, не влияют на основной ритм. Изменения появляются в лобной и теменной областях и распространяются к затылочным.

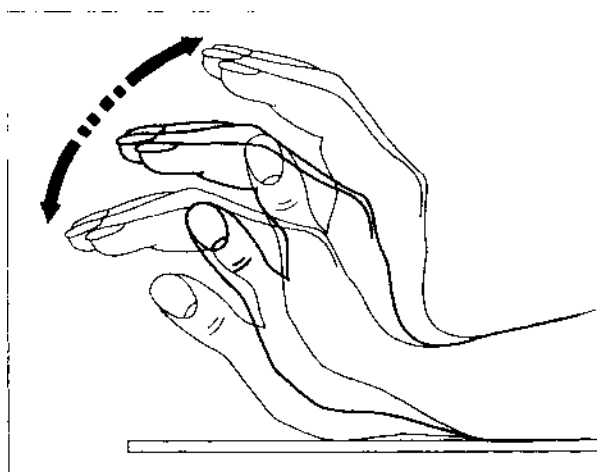


Рис. 7-3. «Хлопающий» тремор выявляется при разогнутой кисти и фиксированном предплечье.

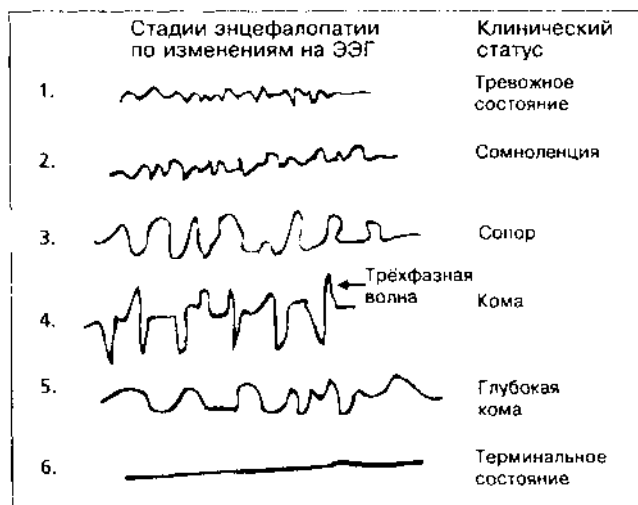


Рис. 7-4. Изменения на ЭЭГ, возникающие на разных стадиях энцефалопатии. По мере развития энцефалопатии наблюдается уменьшение частоты и увеличение амплитуды до появления на IV стадии трёхфазных волн. После этого амплитуда понижается. В терминальной стадии волновая активность отсутствует.

Этот метод помогает при диагностике печёночной энцефалопатии и оценке результатов лечения.

При длительном течении хронического заболевания печени с постоянным повреждением нейронов колебания на ЭЭГ могут быть замедленными или учащёнными и уплощёнными (так называемые плоские ЭЭГ). Такие изменения могут «зафиксироваться» и не исчезать на фоне диеты.

Изменения на ЭЭГ выявляются очень рано, ещё до появления психических или биохимических нарушений. Они неспецифичны и могут также обнаруживаться при таких состояниях, как уремия, гиперкапния, недостаточность витамина B12 или гипогликемия. У больных, страдающих заболеваниями печени и находящихся в ясном сознании, наличие на ЭЭГ таких изменений — достоверный диагностический признак.

Метод вызванных потенциалов

Вызванные потенциалы представляют собой электрические потенциалы, полученные при стимуляции корковых и подкорковых нейронов зрительными или слуховыми стимулами или при раздражении соматосенсорных нервов. Этот метод позволяет оценить проводимость и функциональное состояние афферентных путей между стимулированными периферическими нервными окончаниями в тканях и корой головного мозга. У больных с клинически выраженной или субклинической энцефалопатией обнаруживаются изменения слуховых вызванных потенциалов мозгового ствола (СВПМС), зрительных (ЗВП) и соматосенсорных (ССВП) вызванных потенциалов. Однако они имеют больше исследовательское, нежели клиническое значение. Поскольку чувствительность этих методов изменяется от одного исследования к другому, ЗВП и СВПМС занимают небольшое место в определении субклинической энцефалопатии, особенно по сравнению с психометрическими тестами. Значение ССВП требует дальнейшего изучения [32].

В настоящее время изучается новый метод записи эндогенных потенциалов, связанных с реакцией на какое-либо событие. Для его проведения необходимо взаимодействие с больным, поэтому применение такого исследования ограничивается начальными стадиями энцефалопатии. Может оказаться, что такие зрительные Р-300 вызванные потенциалы являются более чувствительными при выявлении субклинической

печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени, чем психометрические тесты [311].

Сканирование головного мозга

Компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ соответственно) позволяет обнаружить атрофические изменения в головном мозге даже у больных с хорошо компенсированным циррозом печени. Эти изменения обусловлены серьёзным нарушением функции печени. Атрофия особенно выражена у больных с длительно персистирующей хронической энцефалопатией и усугубляется при алкоголизме [71]. При помощи КТ можно количественно оценить выраженность отёка головного мозга и атрофии коры, в том числе у больных с субклинической портосистемной энцефалопатией [7]. Усиление сигнала с базальных ганглиев на T1-взвешенных изображениях у больных циррозом печени, по-видимому, не связано с энцефалопатией, но коррелирует с концентрацией сывороточного билирубина [71] и марганца [30] в крови.

Морфологическое исследование [1, 74]

Макроскопически головной мозг может быть не изменен, однако приблизительно в половине случаев обнаруживается отёк головного мозга (см. рис. 8-3). Это особенно характерно для молодых больных, умерших после продолжительной глубокой комы.

При микроскопическом исследовании у больных, страдавших циррозом печени и умерших от печёночной комы, обнаруживается больше характерных изменений в астроцитах, чем в нейронах. Выявляется пролиферация астроцитов с увеличением ядер, выбухающими ядрышками, маргинацией хроматина и накоплением гликогена. Подобные изменения характерны для астроцитоза 2-го типа при болезни Альцгеймера. Они обнаруживаются главным образом в коре головного мозга и в базальных ганглиях и связаны с гипераммониемией [12]. Повреждения нейронов минимальны. Вероятно, на ранних этапах изменения астроцитов обратимы.

При длительном течении заболевания структурные изменения могут стать необратимыми и лечение оказывается неэффективным, развивается хроническая гепатоцеребральная дегенерация [74]. Кроме изменения астроцитов, наблюдается истончение коры головного мозга с уменьшением числа нейронов в коре, базальных ганглиях и мозжечке.

Демиелинизация волокон пирамидного тракта сопровождается развитием спастической параплегии.

Экспериментальная печёночная кома

При острой печёночной недостаточности наблюдается увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера со специфическими повреждениями его транспортных систем [78]. Однако у крыс с галактозамининдуцированной печёночной недостаточностью, находящихся в прекоматозном состоянии, не происходит генерализованное повышение проницаемости барьера [35]. С этим связаны очевидные трудности создания модели аналогичного состояния у животных.

Клинические варианты печёночной энцефалопатии

СУБКЛИНИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

У больных циррозом печени наблюдается клинически не проявляющееся нарушение психических функций, которое часто оказывается достаточным, чтобы вызвать распад установившегося стереотипа повседневной деятельности [70]. Возникают расстройства, сходные с последствиями повреждения лобно-теменной области головного мозга. Около трёх четвертей больных циррозом печени без выраженных нейропсихиче-

ских изменений допускают ошибки при выполнении психометрических тестов, причём нарушения выполнения операций более заметны для вербальных функций [24]. Из 71 больного циррозом печени, находящегося на амбулаторном лечении, только 18% могли правильно выполнить психометрические тесты, у 48% наблюдались признаки субклинической и у 34% — выраженной энцефалопатии [45].

В Германии только 15% больных с хроническими заболеваниями печени и портальной гипертензией, у которых отсутствовали клинические проявления энцефалопатии, были признаны годными к вождению автомобиля [64]. Эти данные противоречат проведенным в Чикаго [67] исследованиям на небольшой, специально отобранной группе больных циррозом печени, у части из которых наблюдалась субклиническая энцефалопатия. Из исследования были исключены лица с предшествовавшими эпизодами выраженной энцефалопатии, а также получающие лечение. Навыки вождения автомобиля на моделях и в реальных условиях у этой группы не отличались от таковых у лиц контрольной группы.

ОСТРАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Острая печёночная энцефалопатия может развиваться спонтанно, при отсутствии факторов, способствующих её проявлению, особенно у больных с тяжёлой желтухой на фоне асцита, а также в терминальном состоянии. В большинстве случаев она возникает под влиянием предрасполагающих факторов. Эти факторы либо подавляют психические функции, либо угнетают функцию клеток печени, увеличивая концентрацию азотсодержащих продуктов в кишечнике, либо повышают кровоток через портальные анастомозы (табл. 7-2).

Наиболее часто развитию печёночной энцефалопатии способствует выраженная реакция организма на введение сильнодействующих *диуретиков*. Удаление большого объёма асцитической жидкости при *парацентезе* также может ускорить развитие комы по неизвестному механизму. Определённую роль, по-видимому, играют нарушение электролитного баланса, возникающее после потери большого количества электролитов и воды, изменение печёночного кровообращения и падение артериального давления. Ускорить развитие комы могут и другие состояния, сопровождающиеся потерей жидкости и электролитов, такие как *диарея, рвота*.

Таблица 7-2. Факторы, способствующие развитию острой печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени

Нарушения электролитного баланса

Диуретики

Рвота

Диарея

Кровотечение

Варикозно-расширенные вены пищевода и желудка Гастродуоденальные язвы Разрывы при синдроме Мэллори–Вейса

Препараты Прекращение приёма алкоголя

Инфекции

Спонтанный бактериальный перитонит Инфекции мочевыводящих путей Бронхолегочная инфекция

Запоры Богатая белками пища

Желудочно-кишечное кровотечение, главным образом из расширенных вен пищевода, представляет собой другой распространённый фактор. Развитию комы способствуют богатая белками пища (или кровь при желудочно-кишечном кровотечении) и угнетение функции печёночных клеток, вызванное анемией и снижением печёночного кровотока.

Больные с острой энцефалопатией плохо переносят *хирургические операции*. Усугубление нарушений функции печени происходит вследствие кровопотери, анестезии, шока.

Острый алкогольный эксцесс способствует развитию комы в связи с подавлением функции мозга и вследствие присоединения острого алкогольного гепатита. *Опиаты [33], бензодиазепины и барбитураты* подавляют деятельность мозга, продолжительность их действия удлиняется из-за замедления процессов детоксикации в печени.

Развитию печёночной энцефалопатии могут способствовать *инфекционные заболевания*, особенно в тех случаях, когда они осложняются бактериемией и спонтанным бактериальным перитонитом.

Кома может возникнуть из-за употребления *богатой белками пищи* или *длительных запоров*.

Трансюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование с помощью стентов (ТВПШ) способствует развитию или усиливает печёночную энцефалопатию у 20–30% больных. Эти данные меняются в зависимости от групп больных и принципов отбора [27, 62, 66]. Что касается влияния самих шунтов, то вероятность развития энцефалопатии тем больше, чем больше их диаметр.

ХРОНИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Развитие хронической энцефалопатии обусловлено значительным портосистемным шунтированием. Шунты могут состоять из множества мелких анастомозов, развившихся у больного циррозом печени, или, чаще, из крупного коллатерального сосуда, например спленоренального, гастроренального, или из коллатералей, относящих кровь в пупочные или нижнюю брыжеечную вену.

Выраженность энцефалопатии зависит от содержания белка в пище. Диагноз энцефалопатии становится очевидным, если у больного циррозом печени, употребляющего высокобелковое питание, наблюдаются изменения клинической картины либо ЭЭГ или если его состояние улучшается при безбелковой диете. Клинические и биохимические признаки заболевания могут быть сомнительными или отсутствовать, а в клинической картине преобладают нейропсихические расстройства.

Нейропсихические расстройства могут периодически возникать в течение многих лет [68]; при этом весьма вероятно, что разные специалисты будут обсуждать разные диагнозы. Психиатры обратят внимание на неспецифические экзогенные органические расстройства и могут не выявить поражение печени, лежащее в основе психических нарушений. Невропатологи сосредоточат своё внимание на неврологических синдромах, а гепатологи, обнаружив цирроз печени, могут не выявить неврологическую симптоматику или решат, что больной «странный» или алкоголик. Больной впервые может быть осмотрен в состоянии комы или ремиссии, что усложняет диагностику.

Острые психозы часто наблюдаются вскоре (от 2 нед до 8 мес) от начала сброса крови по портокавальным шунтам и протекают в виде шизофреноподобных параноидных расстройств или гипоманиакального приступа [60]. При этом наблюдаются признаки «классической» портосистемной энцефалопатии с уменьшением частоты волн на ЭЭГ. В таких случаях необходимо соответствующее психиатрическое лечение наряду с лечением печёночной энцефалопатии.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ:

МИЕЛОПАТИЯ

Большинство стойких нейропсихических расстройств связано с органическими изменениями в центральной нервной системе (ЦНС) — как в головном, так и в спинном мозге [74]. У больных с большим объёмом кровотока через портокавальные анастомозы может незаметно развиваться прогрессирующая *паралегия*. При этом выраженность энцефалопатии небольшая. В спинном мозге у таких больных обнаруживается

демиелинизирующий процесс. Параплегия прогрессирует, и обычное лечение, применяемое при печёночной энцефалопатии, оказывается неэффективным.

После нескольких лет существования хронической печёночной энцефалопатии у больных могут развиваться синдромы поражения *мозжечка и базальных ядер мозга*, сопровождающиеся паркинсонизмом; при этом тремор не зависит от целенаправленности движения (не интенционный) [60, 74]. В этих случаях наблюдается органическое поражение ЦНС и лечение мало влияет на выраженность тремора. *Очаговые симптомы* поражения головного мозга, эпилептические припадки и деменция также наблюдаются при хронической печёночной энцефалопатии [60].

Дифференциальный диагноз

При применении бессолевой диеты, диуретиков и абдоминального парацентеза у больных циррозом печени может развиваться *гипонатриемия*. При этом появляются апатия, головная боль, тошнота, артериальная гипотензия. Диагноз подтверждается при обнаружении в сыворотке крови низкого уровня натрия и повышения концентрации мочевины. Такое состояние может сочетаться с надвигающейся печёночной комой.

Острый алкогольный эксцесс [19] представляет особенно сложную диагностическую проблему, так как может сочетаться с печёночной энцефалопатией (см. главу 20). Многие синдромы, свойственные алкоголизму, могут быть обусловлены портосистемной энцефалопатией. Алкогольный делирий (*dellirium tremens*) отличается от печёночной энцефалопатии продолжительным двигательным возбуждением, повышенной активностью вегетативной нервной системы, бессонницей, устрашающими галлюцинациями и более мелким и быстрым тремором. У больных отмечаются гиперемия лица, ажитация, поверхностные и формальные ответы на вопросы. Тремор, исчезающий во время отдыха, становится грубым и нерегулярным в периоды активности. Часто наблюдаются выраженная анорексия, нередко сопровождающаяся позывами на рвоту и рвотой.

Портосистемная энцефалопатия у больных алкоголизмом имеет те же характерные признаки, что и у остальных больных, однако у них редко наблюдаются мышечная ригидность, гиперрефлексия, клонус стоп из-за сопутствующего периферического неврита. В дифференциальном диагнозе используются данные ЭЭГ и динамика клинических признаков при применении безбелковой диеты, лактулозы и неомидина.

Энцефалопатия Вернике часто наблюдается при тяжёлой недостаточности питания и алкоголизме.

Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона) встречается у молодых больных. Заболевание часто носит семейный характер. При этой патологии нет колебания выраженности симптомов, более характерны хореоатетодные гиперкинезы, чем «хлопающий» тремор, вокруг роговицы определяется кольцо Кайзера–Флейшера и, как правило, можно выявить нарушение метаболизма меди.

Латентно протекающие *функциональные психозы* — депрессия или паранойя — часто проявляются на фоне надвигающейся печёночной комы. Характер развившихся психических расстройств зависит от предшествующих особенностей личности и связан с усилением её характерных черт. Выраженность серьёзных нарушений психики у таких больных часто приводит к их госпитализации в психиатрическую больницу. Хронические психические расстройства могут быть не связаны с нарушением функции печени у больных с диагностированным печёночным заболеванием. Для того чтобы доказать наличие хронической печёночной энцефалопатии, проводят диагностические исследования: флебографию или КТ с внутривенным введением рентгеноконтрастного вещества, позволяющие выявить выраженное коллатеральное кровообращение. Полезной может оказаться оценка клинических симптомов и изменений ЭЭГ при увеличении или уменьшении количества белка в пище.

Прогноз

Прогноз печёночной энцефалопатии зависит от выраженности печёночно-клеточной недостаточности. У больных с относительно сохранной функцией печени, но с интенсивным коллатеральным кровообращением в сочетании с повышенным содержанием азотистых соединений в кишечнике прогноз лучше, а у больных острым гепатитом — хуже. При циррозе печени прогноз ухудшается при наличии асцита, желтухи и низкого уровня сывороточного альбумина — основных показателей печёночной недостаточности. Если лечение начинается рано, на стадии прекомы, вероятность

успеха повышается. Прогноз улучшается, если удаётся устранить факторы, способствующие развитию печёночной энцефалопатии: инфекцию, передозировку мочегонных средств или кровотечение.

Вследствие нестабильности клинического течения энцефалопатии трудно оценить успех терапии. Роль новых методов лечения может быть определена только после применения их у большого числа больных в контролируемых исследованиях. Хороший эффект лечения у больных с хронической энцефалопатией (тесно связанной с портокавальными анастомозами) необходимо рассматривать отдельно от результатов, наблюдаемых у больных с острой печёночной недостаточностью, при которой случаи выздоровления редки.

У пожилых больных могут быть дополнительные расстройства, связанные с сосудистыми заболеваниями головного мозга. У детей с обструкцией воротной вены и портокавальными анастомозами не развиваются нарушения интеллекта или психической деятельности [2].

Патогенез

Метаболическая теория развития печёночной энцефалопатии основывается на обратимости её основных расстройств при весьма обширных церебральных нарушениях. Однако не существует единственного метаболического нарушения, вызывающего печёночную энцефалопатию. В основе её лежат снижение печёночного клиренса образующихся в кишечнике веществ как вследствие печёочно-клеточной недостаточности, так и за счёт шунтирования (рис. 7-5), а также нарушение метаболизма аминокислот. Оба эти механизма ведут к нарушениям в церебральных нейротрансмиттерных системах. Предполагают, что в патогенезе энцефалопатии участвуют несколько нейротоксинов, особенно аммиак, и несколько нейромедиаторных систем (табл. 7-3), взаимодействующих между собой. Наблюдаемое при печёночной энцефалопатии снижение интенсивности метаболизма кислорода и глюкозы в головном мозге, по-видимому, вызвано снижением активности нейронов.

ПОРТОСИСТЕМНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

У каждого больного, находящегося в состоянии печёночной прекомы или комы, имеются коллатеральные пути кровотока, благодаря которым кровь из воротной вены может попадать в системные вены и достигать головного мозга, не проходя детоксикацию в печени [55].

У больных с нарушением функции гепатоцитов, как, например, при остром гепатите, кровь шунтируется внутри самой печени. Повреждённые клетки не способны полностью метаболизировать вещества, содержащиеся в крови портальной системы, поэтому они

Таблица 7-3. Нейромедиаторы, участвующие в патогенезе печёночной энцефалопатии

Нейромедиаторы	Действие в норме	Печёночная энцефалопатия
Глутамат	Возбуждение	Дисфункция α рецепторов взаимодействие с NH_4^+
ГАМК/эндогенные бензодиазепины	Ингибирование	Повышение эндогенных бензодиазепинов ГАМК (?)
Дофамин	Моторная/когнитивная функция	Ингибирование
Норадреналин		ложные нейротрансмиттеры (ароматические аминокислоты)

Серотонин	Уровень бодрствования	Дисфункция (?) дефицит в синапсах Т оборот серотонина

поступают необезвреженными в печёночные вены (см. рис. 7-5).

При хронических формах поражения печени, например при циррозе, кровь из воротной вены минует печень по большим естественным коллатералям. Кроме того, в поражённой циррозом печени вокруг долек образуются портопечёночные венозные анастомозы, которые также могут функционировать как внутрипечёночные шунты. Печёночная энцефалопатия является частым осложнением после наложения портокавальных анастомозов и ТВПШ. Аналогичные нейропсихические расстройства развиваются у собак с фистулой Эка (портокавальный шунт), если их кормят мясом.

При нормальной функции печени энцефалопатия, как правило, не наблюдается. Так, при печёночном шистосомозе, при котором хорошо развито коллатеральное кровообращение и сохранены функции печени, кома развивается редко. Если объём шунтируемой крови достаточно велик, энцефалопатия может развиваться, несмотря на отсутствие выраженного поражения печени, например при внепечёночной портальной гипертензии.

Больные, у которых развивается печёночная кома, страдают от нейроинтоксикации кишечным содержимым, не обезвреженным в печени (портосистемная энцефалопатия) [65]. При этом нейротоксины представляют собой азотсодержащие соединения. У некоторых больных циррозом печени после использования высокобелковой диеты, приёма хлорида аммония, мочевины или метионина может развиваться патологическое состояние, неотличимое от надвигающейся печёночной комы [54, 55, 65].

КИШЕЧНЫЕ БАКТЕРИИ

Состояние больных в большинстве случаев улучшается после перорального приема антибиотиков.

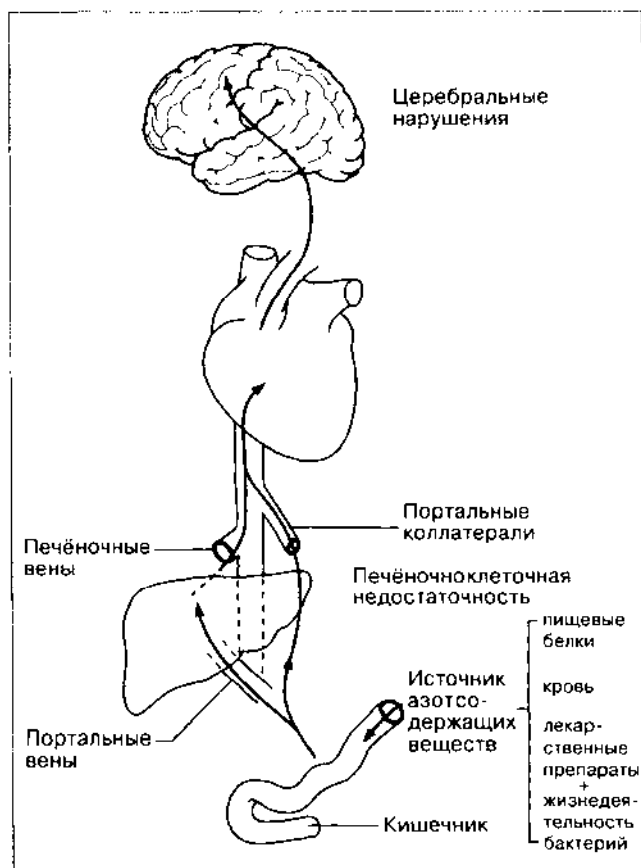


Рис. 7-5. Механизм развития портосистемной энцефалопатии [68].

Это предполагает, что токсины вырабатываются кишечными бактериями. С успехом могут применяться другие методы, подавляющие микрофлору в толстой кишке, например выключение толстой кишки или очищение её слабительными. Более того, у больных, страдающих болезнями печени, как правило, наблюдаются увеличение количества бактерий, расщепляющих мочевины, и рост микрофлоры тонкой кишки.

Нейротрансмиссия

Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования энцефалопатии, полная картина остаётся во многом противоречивой и спорной. Из имеющихся данных трудно сделать однозначные выводы (табл. 7-4). Важную роль в патогенезе печёночной энцефалопатии играет аммиак, однако другие нейротрансмиттерные системы также вовлечены в патологический процесс.

Таблица 7-4. Трудности при исследовании нейромедиаторов у больных с печёночной энцефалопатией

Доступ к тканям мозга	Лабильность факторов, например NH_3
Сложность нейромедиаторных систем	Проблематичность применения моделей, полученных на животных
Значительный спектр заболеваний, характерных для человека	Трудности интерпретации сведений, полученных о лигандах, которые зависят от: высвобождения метаболизма (ферментов) выведения/обратного захвата связывания с рецепторами

АММИАК И ГЛУТАМИН

В патогенезе печёночной энцефалопатии аммиак представляет собой наиболее хорошо изученный фактор. Существует множество данных, свидетельствующих о его связи с наблюдающимися нарушениями функции нейронов (рис. 7-6) [48].

Аммиак выделяется при расщеплении белков, аминокислот, пуринов и пиримидинов. Около половины аммиака, поступающего из кишечника, синтезируется бактериями, оставшаяся часть образуется из белков пищи и глутамина. В норме в печени аммиак превращается в мочевины и глутамин. Нарушения цикла мочевины (врождённые дефекты, синдром Рейе) ведут к развитию энцефалопатии.

Уровень аммиака в крови повышен у 90% больных с печёночной энцефалопатией. Содержание его в головном мозге также увеличено. У некоторых больных при пероральном приёме солей аммония может вновь развиваться энцефалопатия. Исследования предполагают, что у больных циррозом печени повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера для аммиака [36].

Сама по себе гипераммониемия связана со снижением проведения возбуждения в ЦНС. Интоксикация аммиаком ведёт к развитию гиперкинетического предсудорожного состояния, которое невозможно приравнять к печёночной коме.

Предполагают, что при печёночной энцефалопатии основные механизмы действия аммиака заключаются в прямом воздействии на мембраны нейронов или на постсинаптическое торможение [69] и в опосредованном нарушении функций нейронов в результате влияния на глутаматергическую систему.

В головном мозге цикл мочевины не функционирует, поэтому удаление из него аммиака происходит различными путями. В астроцитах под действием глутаминсинтетазы из глутамата и аммиака синтезируется глутамин (рис. 7-7). В условиях избытка аммиака запасы глутамата (важного возбуждающего медиатора) истощаются и происходит накопление глутамина. Содержание глутамина и α -кетоглутарата в спинномозговой жидкости коррелирует со степенью печёночной энцефалопатии. Это лишь упрощённое описание сложного комплекса изменений соотношения глутамин/глутамат, выявляемого при печёночной энцефалопатии [48, 50]. Исследования подтверждают,

что при этом происходят редукция мест связывания и уменьшение обратного захвата глутамата астроцитами.

Трудно оценить общий вклад аммиака в развитие печёночной энцефалопатии, в особенности потому, что при этом состоянии наблюдаются изменения и в других нейромедиаторных системах. Участие других механизмов в патогенезе энцефалопатии подчёркивается тем, что у 10 % больных

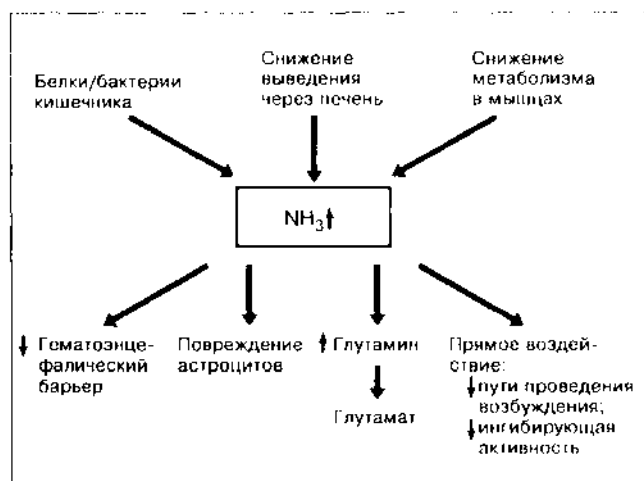


Рис. 7-6. Аммиак: источники образования и возможная роль в развитии печеночной энцефалопатии.

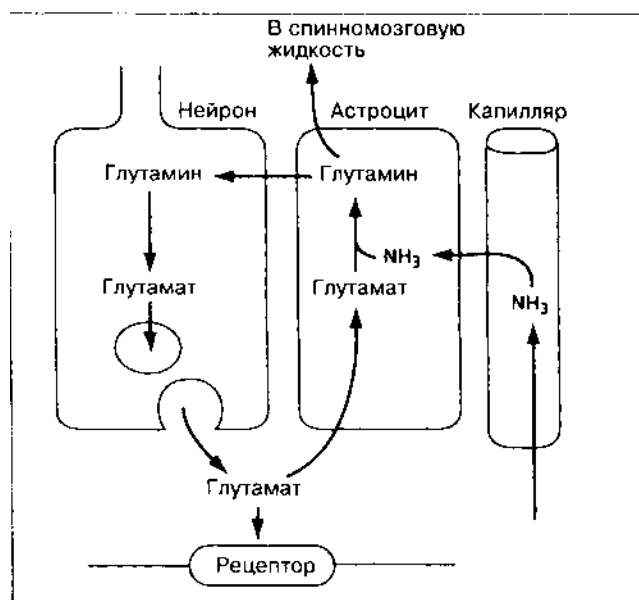


Рис. 7-7. Ключевые этапы глутаматергической синаптической регуляции и выведения аммиака в головном мозге. Глутамат синтезируется в нейронах из своего предшественника глутамина, накапливается в синаптических везикулах и в итоге высвобождается при помощи кальцийзависимого механизма. Высвободившийся глутамат может взаимодействовать с глутаматными рецепторами любого типа, находящимися в синаптической щели. В астроцитах глутамат захватывается и превращается в глутамин при помощи глутаминсинтетазы. При этом используется NH₃. Развивающиеся при печёночной энцефалопатии нарушения включают: увеличение содержания NH₃ в головном мозге, повреждение астроцитов, уменьшение числа глутаматных рецепторов. (Взято из [48] с разрешения авторов.)

вне зависимости от глубины комы в крови сохраняется нормальный уровень аммиака.

Производные *метионина*, особенно меркаптаны, вызывают печёночную энцефалопатию. Такие данные привели к предположению, что при печёночной энцефалопатии некоторые токсины, в особенности аммиак, меркаптаны, жирные кислоты и фенолы, действуют как синергисты [79]. Эти наблюдения требуют дальнейшего изучения с использованием более совершенной техники, доступной в настоящее время. По данным последних исследований, при экспериментальной энцефалопатии метанефиол – крайне токсичный меркаптан – не участвует в патогенезе печёночной энцефалопатии [11].

ЛОЖНЫЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ

Предполагают, что при печёночной энцефалопатии передача импульсов в катехоламиновых и допаминовых синапсах головного мозга подавляется аминами, образующимися под действием бактерий в кишечнике при нарушении метаболизма

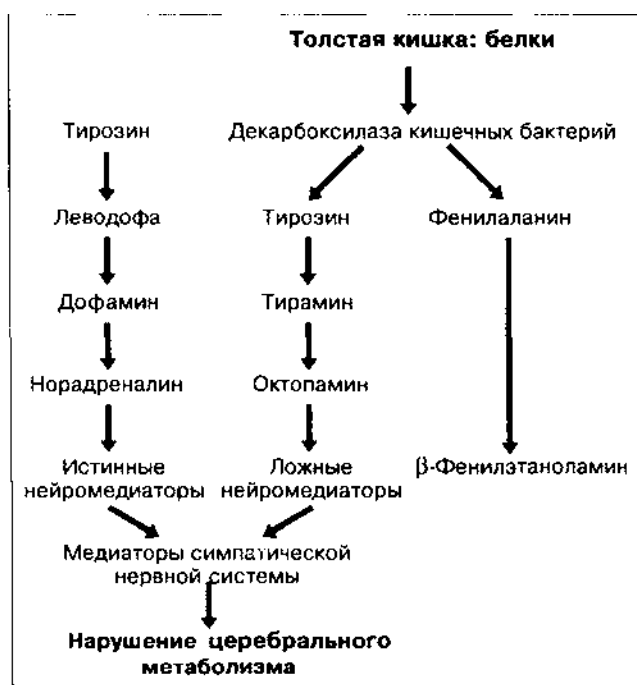


Рис. 7-8. Предполагаемая роль ложных медиаторов симпатической нервной системы в нарушениях церебрального метаболизма у больных с заболеваниями печени.

предшественников нейромедиаторов в головном мозге. В оригинальной гипотезе [22] утверждается, что декарбоксилирование в кишечнике некоторых аминокислот ведёт к образованию β-фенилэтиламина, тирамина и октопамина – так называемых ложных нейротрансмиттеров. Они могут замещать истинные нейромедиаторы (рис. 7-8).

Другое предположение основывается на том, что изменение доступности предшественников медиаторов препятствует нормальной нейропередаче. У больных с заболеваниями печени возрастает содержание в плазме ароматических аминокислот – тирозина, фенилаланина и триптофана, что, вероятно, обусловлено нарушением их деаминарования в печени. Одновременно понижается содержание аминокислот с разветвленной цепью – валина, лейцина и изолейцина, связанное, вероятно, с увеличением их метаболизма в скелетных мышцах и почках в результате гиперинсулинемии, характерной для больных с хроническими заболеваниями печени. Эти две группы аминокислот конкурируют за прохождение в головной мозг. Нарушение их соотношения в плазме позволяет большему количеству ароматических аминокислот преодолевать нарушенный гематоэнцефалический барьер. При этом состоянии может быть также понижено выведение ароматических аминокислот из головного мозга [29]. Повышение уровня фенилаланина в головном мозге ведет к подавлению синтеза допамина и образованию ложных нейротрансмиттеров: фенилэтанолламина и октопамина.

Улучшение состояния больных при лечении леводофой и бромокриптином подтверждает точку зрения, что при печёночной энцефалопатии наблюдаются изменения в системе нейротрансмиссии, однако число таких больных невелико и результаты неоднозначны. При печёночной энцефалопатии уровень октопамина в сыворотке и моче повышен [38], однако в экспериментах на здоровых крысах внутрижелудочковое введение большого количества октопамина, подавляющее образование в головном мозге допамина и адреналина, не приводило к развитию комы [79]. При посмертном определении содержания катехоламинов в головном мозге у больных циррозом печени с печёночной энцефалопатией их уровень был не ниже, чем у больных циррозом без энцефалопатии на момент смерти [18].

СЕРОТОНИН

Нейромедиатор серотонин (5-гидрокситриптамин) участвует в регуляции уровня возбуждения коры головного мозга и, таким образом, состояния сознания и цикла сон-бодрствование. Предшественник серотонина – триптофан – одна из ароматических аминокислот, содержание которых в плазме повышается при заболеваниях печени. У больных, находящихся в печёночной коме, его уровень в спинномозговой жидкости и головном мозге также повышен; более того, триптофан может стимулировать синтез серотонина в головном мозге. При печёночной энцефалопатии наблюдаются также и другие нарушения метаболизма серотонина, включающие изменения связанных с ним ферментов (моноаминоксидазы), рецепторов и метаболитов (5-гидроксииндолуксусная кислота). Эти нарушения, а также возникновение энцефалопатии у больных с хроническими заболеваниями печени, получавших в связи с портальной гипертензией кетансерин (блокатор 5-НТ-рецепторов) [75], свидетельствуют об участии серотониновой системы в патогенезе печёночной энцефалопатии. Вопрос о том, является ли нарушение в этой системе первичным дефектом, нуждается в дальнейшем изучении.

□-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И ЭНДОГЕННЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) представляет собой основной тормозной нейромедиатор в головном мозге. Она синтезируется в пресинаптических нервных окончаниях из глутамата при помощи глутаматдегидрогеназы и накапливается в везикулах. Медиатор связывается со специфическим ГАМК-рецептором на постсинаптической мембране. Рецептор представляет собой часть большого молекулярного комплекса (рис. 7–9), в котором имеются также места связывания с бензодиазепинами и барбитуратами. Связывание любого из этих лигандов ведет к открытию хлорных каналов, после поступления в клетку ионов хлора развиваются гиперполяризация постсинаптической мембраны и торможение нервных импульсов.

ГАМК синтезируется кишечными бактериями, поступает в портальный кровоток и метаболизируется в печени. При печёночной недостаточности или портосистемном шунтировании она попадает в системный кровоток. У больных с заболеваниями печени и печёночной энцефалопатией уровень ГАМК в плазме повышен [34]. Предположение, что ГАМК может участвовать в патогенезе печёночной энцефалопатии, основывается главным

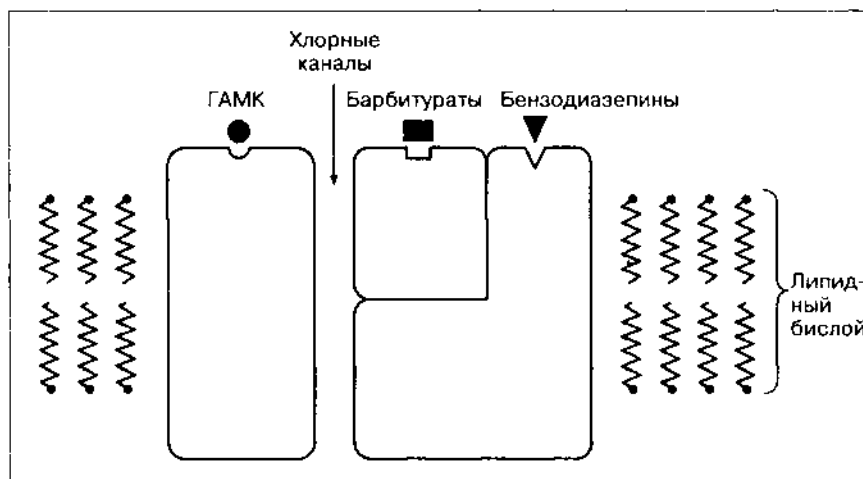


Рис. 7-9. Упрощенная модель комплекса ГАМК-рецептор/ионофор, встроенного в постсинаптическую мембрану нейрона. Связывание любого из изображённых лигандов — ГАМК, барбитуратов или бензодиазепинов — с их специфическими местами связывания ведёт к увеличению прохождения ионов хлора через мембрану. В результате развиваются гиперполяризация мембраны и торможение нервных импульсов [63].

образом на данных, полученных при экспериментальном моделировании острой печёночной недостаточности. Однако результаты исследования головного мозга при циррозе печени с печёночной энцефалопатией на аутопсии не показали роль ГАМК *per se* в патогенезе энцефалопатии.

Особое внимание к ГАМК-бензодиазепиновому рецепторному комплексу привело к формированию предположения о том, что в организме больных с печёночной энцефалопатией имеются эндогенные бензодиазепины, которые могут взаимодействовать с этим рецепторным комплексом и вызывать торможение. Несмотря на то что при экспериментальной и клинической печёночной энцефалопатии бензодиазепиновые рецепторы не были изменены, у больных с печёночной энцефалопатией, обусловленной циррозом печени, в плазме и спинномозговой жидкости были обнаружены бензодиазепиноподобные соединения [49]; они же были найдены в плазме больных с ОПН [5]. С помощью радиорецепторного анализа показано, что у больных циррозом печени с энцефалопатией, не получавших синтетические бензодиазепины по крайней мере 3 мес, уровень активности бензодиазепинов был значительно выше, чем в контрольной группе обследованных, не имевших заболеваний печени [49]. Тяжесть энцефалопатии коррелирует с бензодиазепиновой активностью плазмы крови и мочи. В кале больных циррозом печени активность бензодиазепиноподобных соединений была в 5 раз выше, чем у обследованных контрольной группы [3].

Остаётся неясным, являются ли изменения в бензодиазепиновых рецепторах или эндогенных лигандах патогенетически значимыми или они представляют собой независимые феномены. Природа лигандов эндогенных бензодиазепиновых рецепторов требует уточнения. Их количество в ЦНС должно быть достаточным для развития энцефалопатии [13]. Тем не менее повышенная чувствительность больных циррозом печени к бензодиазепинам подтверждает участие этой нейромедиаторной системы в патогенезе энцефалопатии [6]. У некоторых больных применение антагониста бензодиазепинов флумаземила приводит к временному (у этого препарата короткий период полувыведения) рефессу печёночной энцефалопатии.

ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

У больных с печёночной энцефалопатией часто развивается алкалоз. Это может быть связано с токсической стимуляцией дыхательного центра аммиаком, с введением щелочных соединений, например цитрата при переливании крови, с введением калия или с гипокалиемией.

При синтезе мочевины расходуется бикарбонат. Снижение активности цикла мочевины ведет к повышению уровня бикарбоната в плазме, развитию метаболического алкалоза, возрастанию экскреции аммиака почками [26].

Гипоксия увеличивает чувствительность головного мозга к аммиаку. Стимуляция дыхательного центра ведёт к увеличению глубины и частоты дыхания, в результате развиваются гипокапния и снижение церебрального кровотока. Увеличение содержания в крови органических кислот (лактата и пирувата) коррелирует со снижением pCO_2 .

Любые сильнодействующие диуретики могут ускорить развитие печёночной комы. Это может быть связано с гипокалиемией [16] и алкалоза, способствующего прохождению ионов аммиака через гематоэнцефалический барьер. Помимо гипокалиемии, другие электролитные нарушения или усиленный диурез также может стимулировать развитие энцефалопатии.

Имеется сходство между нейроинтоксикацией марганцем и печёночной энцефалопатией. У больных циррозом печени с энцефалопатией уровень марганца в крови и головном мозге повышен; кроме того, у них выявляется усиление сигнала от бледного шара при МРТ [30]. Такие же изменения при МРТ выявляются, однако, и у больных циррозом печени без энцефалопатии [71], поэтому связь между уровнем марганца и печёночной энцефалопатией остаётся недоказанной.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

В опытах на собаках гепатэктомия приводила к смерти от гипогликемической комы. У больных с хроническими заболеваниями печени редко наблюдаются гипогликемические состояния, однако они могут осложнить течение фульминантного гепатита (см. главу 8).

α -Кетоглутаровая и молочная кислоты поступают из периферических тканей в метаболический пул печени. При неврологических нарушениях содержание этих кислот в крови возрастает, что свидетельствует о тяжести поражения печени. Снижение содержания в крови кетоновых тел также отражает выраженность нарушений печёночных функций. По мере усугубления печёночной недостаточности наблюдается прогрессирующее нарушение обмена углеводов.

Заключение

Единого механизма, объясняющего развитие печёночной энцефалопатии, не существует. Мозг контролирует наше поведение при помощи многочисленных тормозных и возбуждающих проводящих путей. Хотя нейромедиаторы образуются в самом мозге, они зависят от поступающих издалека влияний и субстратов (рис. 7-10). При печёночной недостаточности или при наличии порто-системных шунтов возникает сложный комплекс нарушений, влияющих на многочисленные нейромедиаторные системы.

Из всех описанных выше нарушений действие аммиака является ведущим в патогенезе печёночной энцефалопатии, в то время как нарушения глутаминовой, серотониновой нейротрансмиссии, а также нейротрансмиссии, связанной с эндогенными бензодиазепинами, требуют дальнейшего изучения. Роль ложных нейромедиаторов и ГАМК представляется менее убедительной, чем предполагалось вначале.

Метаболические процессы в головном мозге при заболеваниях печени, без сомнения, нарушены. Вероятно, это следствие, а не причина изменений, наблюдаемых в нейромедиаторных системах. При хронических заболеваниях печени выявляются подлинно структурные изменения в головном мозге, сопровождающиеся нарушением функционирования нейротрансмиссивных систем. Такой мозг становится чрезмерно чувствительным к воздействию вредных факторов: опиатов, электролитных нарушений, сепсиса, артериальной гипотензии, гипоксии, что не отмечается в норме.

Лечение печёночной энцефалопатии [41]

Лечение печёночной энцефалопатии (табл. 7-5) можно разделить на три основных пункта:

1. Установление и устранение факторов, способствующих развитию печёночной энцефалопатии.

2. Меры, направленные на снижение образования и абсорбции аммиака и других токсинов, образующихся в толстой кишке. Они включают уменьшение количества и модификацию пищевых белков, изменение кишечной микрофлоры и внутрикишечной

Таблица 7-5. Лечение печёночной прекомы и комы

Острая печёночная энцефалопатия:

1. Выявляют факторы, способствующие развитию энцефалопатии.
2. Очищают кишечник от азотсодержащих веществ: а) останавливают кровотечение б) делают фосфатную клизму
3. Назначают безбелковую диету и по мере выздоровления медленно повышают содержание белка в пище
4. Назначают лактулозу или лактитол
5. Назначают неомицин внутрь по 1г 4 раза в сутки в течение 1 нед
6. Поддерживают калорийность пищи, количество жидкости и электролитный баланс
7. Отменяют диуретики, контролируют уровень электролитов в сыворотке крови

Хроническая печёночная энцефалопатия:

1. Избегают применения азотсодержащих лекарств
2. Ограничивают содержание белка в пище в пределах переносимого – около 50 г в сутки, рекомендуя потреблять в основном растительные белки
3. Обеспечивают опорожнение кишечника по меньшей мере 2 раза в день
4. Назначают лактулозу или лактитол
5. При ухудшении состояния переходят на лечение, применяемое при острой энцефалопатии

среды (антибиотики, лактулоза или лактитол), стимуляцию опорожнения толстой кишки (клизмы, лактулоза или лактитол).

3. Назначение препаратов, модифицирующих соотношение нейромедиаторов прямым (бромкриптин, флумаземил) или косвенным (аминокислоты с разветвлённой цепью) путём. В настоящее время в клинической практике эти методы применяются мало.

Выбор метода лечения зависит от клинической картины: субклинической, острой или персистирующей хронической энцефалопатии.

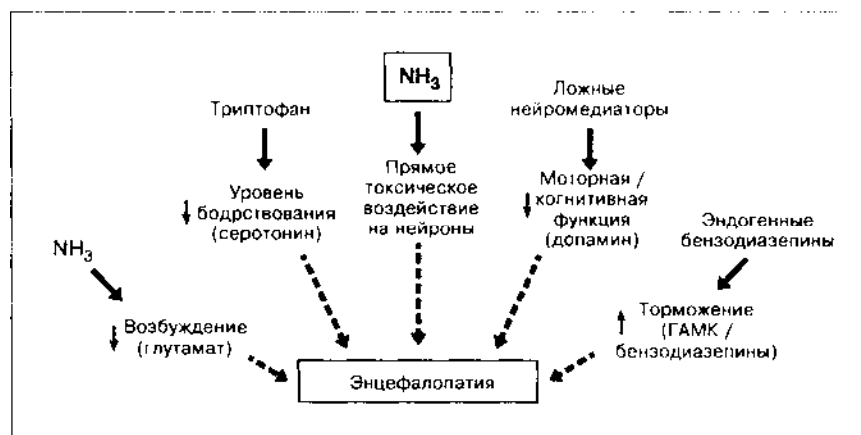


Рис. 7-10. Многофакторный механизм развития печёночной энцефалопатии. Нарушение нейромедиаторных систем приводит к тому, что головной мозг становится более чувствительным к другим повреждающим факторам, включая наркотики, сепсис, гипоксию и артериальную гипотензию.

ДИЕТА

При острой печёночной энцефалопатии количество пищевых белков необходимо уменьшить до 20 г в сутки. Калорийность пищи поддерживают на уровне 2000 ккал в сутки или выше при приёме внутрь или парентеральном питании.

Во время выздоровления содержание белка увеличивают на 10 г через день. При возникновении рецидива энцефалопатии возвращаются к предыдущему уровню белка в пище. У больных, выздоравливающих после острого эпизода комы, содержание белка в пище вскоре доводят до нормы. При хронической энцефалопатии больным необходимо постоянно ограничивать количество пищевых белков во избежание развития психопатологических симптомов [68]. Обычное содержание белка в пище составляет 40–60 г в сутки.

Растительные белки переносятся лучше, чем животные [72]. У них меньший аммониегенный эффект и они содержат мало метионина и ароматических аминокислот. Кроме того, растительные белки оказывают более выраженное слабительное действие, при их применении увеличивается поступление пищевых волокон; это ведёт к усилению связывания и выведения азота, содержащегося в бактериях толстой кишки [77]. Приём растительной пищи может быть затруднен из-за развития метеоризма, диареи и вздутия живота.

В острых случаях можно полностью исключить из пищи белки на срок от нескольких дней до нескольких недель – это не принесёт вреда больному. Даже при хронической энцефалопатии у больных, у которых потребление пищевых белков ограничивалось в течение многих месяцев, редко встречаются клинические признаки белковой недостаточности. Ограничение белка показано только больным с признаками энцефалопатии. В остальных случаях при заболеваниях печени можно успешно назначать высокобелковую диету; это достигается одновременным применением лактулозы или лактитола.

АНТИБИОТИКИ

Назначаемый перорально неомицин успешно уменьшает образование азотистых соединений в кишечнике [20]. Несмотря на то что только небольшое количество этого препарата всасывается из кишечника, его можно обнаружить в крови больных, поэтому длительное применение неомицина может привести к снижению слуха или глухоте. Его следует назначать только в острых случаях по 4–6 г/сут в несколько приёмов в течение 5–7 дней. При этом улучшение клинического состояния больных сложно связать с изменением фекальной микрофлоры [20].

Метронидазол в дозе 200 мг 4 раза в сутки внутрь, по-видимому, действует так же эффективно, как и неомицин [40]. Его не следует применять в течение длительного времени из-за дозозависимого токсического воздействия на ЦНС. При острой печёночной коме назначают лактулозу, а если её действие наступает медленно или оказывается неполным, добавляют неомицин. Эти два препарата являются синергистами [76], вероятно потому, что воздействуют на разные группы бактерий.

ЛАКТУЛОЗА (рис. 7-11) [8] И ЛАКТИТОЛ (табл. 7-6)

Слизистая оболочка кишечника человека не содержит ферменты, расщепляющие эти синтетические дисахариды. Принимаемая перорально, лактулоза достигает слепой кишки, в которой она расщепляется бактериями с образованием преимущественно молочной кислоты; pH каловых масс понижается. Это способствует росту бактерий, расщепляющих лактозу; при этом рост аммониегенных микроорганизмов, таких как бактероиды, подавляется. Лактулоза может «детоксицировать» жирные кислоты с короткой цепью, образующиеся при наличии крови и белков. В присутствии лактулозы и крови бактерии толстой кишки в основном расщепляют лактулозу [47]. Это имеет особое значение при печёночной энцефалопатии, вызванной кровотечением. При применении лактулозы осмотическое давление в толстой кишке повышается.

Механизм действия этого препарата точно не известен. Кислая реакция каловых масс может уменьшить ионизацию и, следовательно, абсорбцию аммиака, а также аминов и других токсичных азотсодержащих соединений; при этом содержание аммиака в кале не возрастает. В толстой кишке лактулоза более чем в 2 раза увеличивает образование бактерий и растворимых соединений азота [77]. В результате азот не абсорбируется в виде аммиака и уменьшается образование мочевины [77].

При назначении лактулозы нужно стремиться к образованию у больного кислого кала без диареи. Препарат назначают в дозе 10–30 мл 3 раза в сутки, что приводит к двукратной дефекации полужидким калом.

Таблица 7-6. Эффективность лактитола по сравнению с лактулозой

Сходное действие в толстой кишке
Столь же эффективен при печёночной энцефалопатии
Действует более быстро
Более удобен в употреблении (порошкообразный)
Менее сладкий
В меньшей степени вызывает диарею и метеоризм

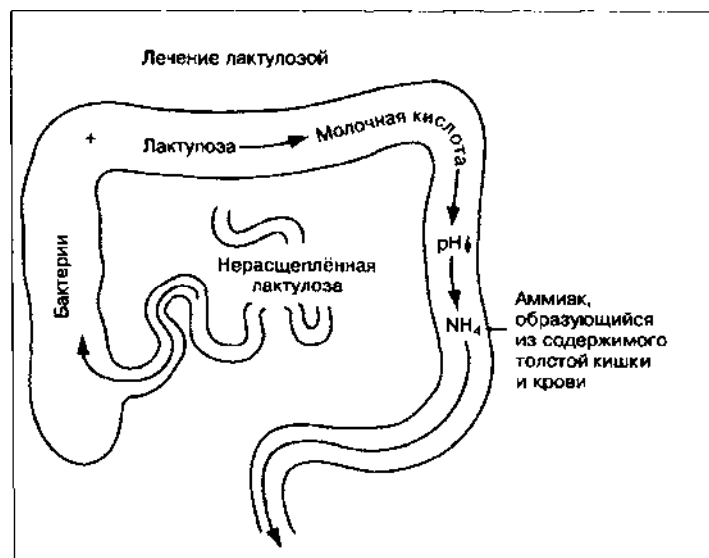


Рис. 7-11. Лактулоза достигает толстой кишки в неизменённом виде. Там под влиянием бактерий она расщепляется с образованием органических кислот, в результате формируется кислый кал. Этот процесс вызывает ионизацию аммиака в толстой кишке и снижение его всасывания.

Побочные эффекты включают в себя метеоризм, диарею и боли в кишечнике. Диарея может быть настолько сильной, что уровень натрия в сыворотке крови превышает 145 ммоль/л, уровень калия снижается и развивается алкалоз. Объём циркулирующей крови уменьшается, в результате чего нарушается функция почек. Такие осложнения развиваются особенно часто, если суточная доза препарата превышает 100 мл. Некоторые побочные эффекты могут быть связаны с примесью в сиропе лактулозы других Сахаров. Кристаллическая лактулоза может оказаться менее токсичной.

Лактитол (бета-галактозидсорбитол) представляет собой второе поколение дисахаридов. Его легко получать в химически чистой кристаллической форме, из которой можно приготовить порошок. Этот препарат не инактивируется и не абсорбируется в тонкой кишке, но расщепляется бактериями толстой кишки [53]. Порошкообразный лактитол более удобен в употреблении, чем жидкая лактулоза, и может быть ис-

пользован как сахарозаменитель. Он приятнее на вкус и менее приторный. Суточная доза составляет приблизительно 30 г.

Лактитол так же эффективен при лечении хронической [44] и острой портосистемной энцефалопатии, как и лактулоза. Лактитол действует быстрее лактулозы и в меньшей степени вызывает диарею и метеоризм [10, 44].

Лактулозу и лактитол используют для лечения субклинической формы печёночной энцефалопатии [46]. При их применении улучшаются результаты психометрических тестов. В дозе 0,3–0,5 г/кг в сутки лактитол хорошо переносится больными и достаточно эффективен [61].

Очищение кишечника при помощи слабительных средств. Печёночная энцефалопатия развивается на фоне запоров, а ремиссии связаны с возобновлением нормального действия кишечника. Поэтому у больных с печёночной энцефалопатией необходимо обратить особое внимание на роль клизм и очищения кишечника сульфатом магния. Можно применять клизмы с лактулозой и лактозой, а после них – с чистой водой [73]. Все клизмы должны быть нейтральными или кислыми, чтобы понизить абсорбцию аммиака. Клизмы с сульфатом магния могут привести к опасной для больного гипермагниемии [15]. Фосфатные клизмы безопасны.

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Больные с печёночной энцефалопатией крайне чувствительны к седативным препаратам, поэтому по возможности следует избегать их применения. Если у больного предполагают передозировку таких препаратов, то необходимо ввести соответствующий антагонист. Если больного невозможно удержать в постели и необходимо его успокоить, назначают небольшие дозы темазепама или оксазепама. Морфин и паральдегид абсолютно противопоказаны. Хлордиазепоксид и геминеврин рекомендуют пациентам, страдающим алкоголизмом с надвигающейся печёночной комой. Больным с энцефалопатией противопоказаны препараты, о которых известно, что они могут вызвать печёночную кому (например, аминокислоты и диуретики для применения внутрь).

Недостаток калия можно восполнить фруктовыми соками, а также шипучим или медленно растворимым хлоридом калия. При неотложной терапии хлорид калия можно добавить в растворы для внутривенного введения.

ЛЕВОДОФА И БРОМОКРИПТИН

Если портосистемная энцефалопатия связана с нарушением в дофаминергических структурах, то восполнение запасов дофамина в головном мозге должно улучшить состояние больных. Дофамин не проходит через гематоэнцефалический барьер, но это может сделать его предшественник – леводофа. При острой печёночной энцефалопатии этот препарат может оказать временное активирующее действие [37], однако он эффективен только у небольшого числа больных.

Бромокриптин представляет собой специфический агонист дофаминовых рецепторов с пролонгированным действием. Назначаемый в дополнение к малобелковой диете и лактулозе, он приводит к улучшению клинического состояния, а также психометрических и электроэнцефалографических данных у больных с хронической портосистемной энцефалопатией [42]. Бромокриптин может оказаться ценным препаратом для отдельных больных с плохо поддающейся лечению хронической портальной энцефалопатией, резистентной к ограничению белка в диете и лактулозе, развившейся на фоне устойчивой компенсации функции печени.

ФЛУМАЗЕНИЛ

Этот препарат является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов и вызывает временное, неустойчивое, но отчётливое улучшение состояния приблизительно у 70 % больных с печёночной энцефалопатией, связанной с ФПН или циррозом печени [4, 25]. Рандомизированные исследования подтвердили этот эффект и показали, что флумазенил может препятствовать действию лигандов, агонистов бензодиазепиновых рецепторов, которые образуются *in situ* в головном мозге при печёночной недоста-

точности [57]. Роль этой группы препаратов в клинической практике в настоящее время изучается.

АМИНОКИСЛОТЫ С РАЗВЕТВЛЁННОЙ ЦЕПЬЮ

Развитие печёночной энцефалопатии сопровождается изменением соотношения между аминокислотами с разветвлённой цепью и ароматическими аминокислотами. Для лечения острой и хронической печёночной энцефалопатии применяются инфузии растворов, содержащих большую концентрацию аминокислот с разветвлённой цепью. Полученные результаты крайне противоречивы. Это, вероятно, связано с использованием в подобных исследованиях различных типов аминокислотных растворов, разных путей их введения и различиями в группах больных. Анализ контролируемых исследований не позволяет однозначно говорить об эффективности внутривенного введения аминокислот с разветвлённой цепью при печёночной энцефалопатии [43].

Принимая во внимание высокую стоимость аминокислотных растворов для внутривенного введения, трудно оправдать их использование при печёночной энцефалопатии в тех случаях, когда уровень аминокислот с разветвлённой цепью в крови высок.

Несмотря на отдельные исследования, показывающие, что аминокислоты с разветвлённой цепью, назначаемые внутрь, с успехом применяются при печёночной энцефалопатии [56], эффективность этого дорогостоящего метода остаётся спорной [21, 41].

ОККЛЮЗИЯ ШУНТОВ

Хирургическое устранение портокавального шунта может привести к регрессу тяжелой портосистемной энцефалопатии, развившейся после его наложения. Для того чтобы избежать повторных кровотечений, перед выполнением этой операции можно прибегнуть к пересечению слизистой оболочки пищевода [9]. С другой стороны, шунт можно перекрыть при помощи рентгенохирургических методов с введением баллона [58] или стальной спирали [14]. Эти методы можно также применить для закрывания спонтанных спленоренальных шунтов [28].

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ ПЕЧЕНИ

У больных циррозом печени, находящихся в коме, не прибегают к сложным методам лечения с применением искусственной печени. Эти больные либо находятся в терминальном состоянии, либо выходят из комы без этих методов. Лечение с помощью искусственной печени обсуждается в разделе, посвящённом острой печёночной недостаточности (см. главу 8).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Этот метод может стать окончательным решением проблемы печёночной энцефалопатии. У одного больного, страдавшего энцефалопатией на протяжении 3 лет, в течение 9 мес после трансплантации наблюдалось заметное улучшение [51]. У другого больного с хронической гепатоцеребральной дегенерацией и спастической параличей состояние значительно улучшилось после ортотопической пересадки печени [59] (см. главу 35).

Глава 8. ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПЕЧЁНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Фульминантная печёночная недостаточность (ФПН) представляет собой клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжёлого нарушения функции печени у здорового до того человека. Она обычно сопровождается энцефалопатией, выраженной коагулопатией и другими метаболическими расстройствами. У больных с

ФПН возможно развитие сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности. В большинстве случаев ФПН возникает вследствие острого повреждения печени (вирусного или лекарственного), однако она может быть первым проявлением болезни Вильсона, аутоиммунного хронического гепатита или суперинфекции HDV больного хроническим гепатитом В.

Основным и общепринятым признаком ФПН является её развитие в течение 8 нед с момента появления первых признаков заболевания или желтухи. В течение этого периода обычно удаётся выяснить причину ФПН и определить её прогноз. У больных с более быстрым течением ФПН (развитие энцефалопатии через 7 сут и менее после возникновения желтухи) выживаемость выше, чем при относительно медленном её течении [68]. При вирусных гепатитах А и В клинические проявления ФПН более выражены, чем при гепатитах ни А ни В [68]. Различные классификации ФПН, основанные на её динамике, не получили окончательной оценки [6, 7, 68].

Классификация ФПН необходима для выбора тактики лечения. С клинической точки зрения важно дифференцировать фульминантную и субфульминантную (развитие энцефалопатии примерно через 2 нед после появления желтухи) [7], а также позднюю печёночную недостаточность (примерно через 8 нед от начала заболевания) [37]. Целесообразно выделять также сверхострое (0–7 сут после возникновения желтухи), острое (8–28 сут) и подострое (29 сут–12 нед) течение ФПН [68]. Для проведения оптимального лечения необходимо своевременно диагностировать острую печёночную недостаточность и перевести больного в специализированное отделение, где имеются технические возможности для осуществления трансплантации печени. При сверхостром, остром и подостром течении ФПН операцию выполняют как можно раньше. Классификация важна для оценки результатов лечения в разных странах и клиниках и для планирования научных исследований.

Прогноз при ФПН намного хуже, чем при хронической печёночной недостаточности, однако при ФПН поражение печени может быть обратимым, выжившие больные могут полностью выздороветь. Осложнения, развивающиеся при ФПН – бактериальные и грибковые инфекции, сердечно-сосудистая недостаточность, отёк головного мозга, почечная и дыхательная недостаточность, расстройства электролитного обмена и кислотно-основного равновесия, коагулопатия, опасны для жизни. Лечить больных с ФПН необходимо в специализированном отделении, где имеются возможности для выполнения трансплантации печени и временного замещения её функции. Появление таких возможностей способствовало повышению выживаемости больных с 20% в начале 1970-х годов до 50% в 1990-е годы [94].

Причины (табл. 8-1)

В США и во всём мире наиболее частой причиной (60–70% всех случаев ФПН) являются вирусные гепатиты А, В и ни А ни В [45, 57, 74]. В то же время в Великобритании самая частая причина ФПН – отравление парацетамолом [63, 94].

Среди идентифицированных вирусных агентов HAV и HBV являются наиболее частой причиной ФПН, однако во многих исследованиях отмечена высокая частота «гепатитов неизвестной этиологии», так называемых спорадических гепатитов ни А ни В [32, 98]. При этих гепатитах наблюдаются типичные продромальные симптомы и изменения биохимических показателей, однако идентифицировать вирус не удаётся. Исследование РНК-HCV показало, что в некоторых из этих случаев речь идёт о вирусном гепатите С, но его доля среди других гепатитов невыясненной этиологии неодинакова в разных регионах и варьирует от очень низкой (0–10%) [33, 64] в США и Европе до высокой (40–60%) в Азии [16]. Встречаются исключения. Исследователи из Лос-Анджелеса обнаружили РНК-HCV у 9 (60%) из 15 больных с ФПН неизвестной этиологии [91]; заболевание сопровождалось высоким эпидемиологическим риском распространения возбудителя.

Роль HAV и HBV в развитии ФПН неодинакова в разных местах земного шара. В Великобритании

Таблица 8-1. Причины ФПН

Вирусы гепатита А, В, С, D, Е, G (?)

Вирус простого герпеса

Лекарственные препараты и токсины

Передозировка парацетамола (ацетаминофен)

Галотан

Изониазид + рифампицин

Антидепрессанты

Нестероидные противовоспалительные препараты

Вальпроевая кислота

Отравление грибами

Фитопрепараты

Ишемия

Ишемический гепатит

Хирургический шок

Остро развившийся синдром Вадда–Киари

Метаболические Болезнь Вильсона Жировая печень беременных Синдром Рейс

Другие (редкие)

Массивная инфильтрация злокачественной опухолью

Тяжёлая бактериальная инфекция

Тепловой удар

HAV и HBV одинаково часто приводят к ФПН [94], в то время как в Греции, где чаще встречается носительство HBV, основная роль в развитии ФПН принадлежит HBV [69]. Примерно у 50% HBsAg-положительных больных развитие ФПН обусловлено другим фактором – острой инфекцией или суперинфекцией HDV [82]. Возможной причиной могут быть вирусы гепатита ни А ни В ни С. Без необходимого комплекса лабораторных исследований гепатит В может остаться недиагностированным, так как от половины до трети больных фульминантным гепатитом В становятся HBsAg-отрицательными через несколько суток от начала заболевания [82]. Это может быть обусловлено массивной иммунной атакой на инфицированные гепатоциты. Мутантный тип HBV может ещё больше усложнить картину заболевания вследствие дефектной продукции нормальных вирусных антигенов. Pre-core мутанты HBV могут вызвать фульминантный гепатит [59], однако способность этого мутанта вызвать более тяжёлое течение заболевания не доказана.

Реактивация репликации вируса у носителей HBV может приводить к фульминантному гепатиту. Это было описано у больных после проведения противоопухолевой химиотерапии вслед за отменой иммуносупрессивной терапии. Отмена даже низких доз метотрексата (7,5–10 мг/нед внутрь) приводила к реактивации HBV и фульминантному течению заболевания [35]. Прекращение химиотерапии у носителей HCV также приводило к развитию фульминантного гепатита [89].

HEV вызывает эпидемии острого гепатита в Индии, Центральной Азии, Мексике и Китае и обуславливает развитие ФПН, особенно у беременных. В западных странах фульминантный гепатит Е встречался у лиц, побывавших в эндемичных районах [56]. Исследование спорадических случаев фульминантного гепатита ни А ни В в Англии и США не выявило инфицирования HEV [64, 98].

Общая летальность при остром гепатите составляет около 1%; при этом риск смерти при гепатитах ни А ни В (1,5–2,5%) выше, чем при гепатите В (1%) или А (0,2–0,4%) [44].

Другие вирусы могут вызвать фатальный некроз печени, особенно у иммунокомпromетированных больных. К этим вирусам относятся вирус простого герпеса, CMV, аденовирусы, вирус Эпштейна–Барр [70] и вирус оспы. В печени 6 из 10 детей с ФПН, вызванной гепатитом ни А ни В, был выявлен парвовирус В 19; у 4 из них ФПН сочеталась с апластической анемией [54].

Парацетамол (ацетаминофен) гепатотоксичен при передозировке и является наиболее распространённым в Великобритании препаратом, используемым в суицидальных целях (см. главу 18). При алкоголизме препарат даёт гепатотоксический эффект даже при приёме в терапевтических дозах. Классическим признаком токсического эффекта является очень высокий уровень АсАТ (опубликовано наблюдение с уровнем до 48 000 ЕД/л) в сочетании с низким уровнем АлАТ [99]. Летальный исход при отравлении парацетамолом наблюдается в 20% случаев.

Реакции идиосинкразии на лекарственные препараты также могут вызывать ФПН. Наиболее часто ФПН бывает обусловлена анестетиками, нестероидными противовоспалительными препаратами [2], антидепрессантами и изониазидом в комбинации с рифампицином. Описано также развитие фатального поражения печени при использовании психостимулятора экстази (3,4-метилендиоксиметамфетамина) [43].

Отравление грибами часто встречается во Франции и в других странах, где в пищу употребляют нетрадиционные виды грибов. До развития печёночной недостаточности в клинической картине заболевания доминируют проявления токсического действия мускарина (профузное потоотделение, рвота и понос). Для успешной терапии необходима своевременная диагностика отравления; при этом важно помнить о возможности развития печёночной недостаточности [50].

Отравление CCl_4 чаще приводит к поражению почек, чем печени. Это относится к большинству промышленных ядов, хотя ФПН может развиваться вслед за интоксикацией растворителем 2-нитропропаном [41].

У женщин на поздних сроках беременности может развиваться фульминантный некроз печени вследствие эклампсии или жировой печени (см. главу 25).

К причинам развития ишемического гепатита относятся внезапное снижение сердечного выброса у больных с заболеваниями сердца, остро развившийся синдром Бадда-Киари и хирургический шок, особенно осложнившийся сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями.

Массивная инфильтрация печени опухолевыми клетками, например при лимфоме [97], может привести к ФПН. Это обязательно следует учитывать при дифференциальном диагнозе, так как опухолевая инфильтрация печени является противопоказанием к трансплантации; в этих случаях противоопухолевая терапия может оказаться эффективной. Очень редко причиной ФПН бывает диссеминированный туберкулёз, приводящий к замещению нормальной ткани печени [45].

У больных моложе 35 лет, особенно при наличии гемолиза, необходимо исключить острый вариант болезни Вильсона. При этом заболевании ФПН может быть следствием присоединения острого вирусного гепатита.

Клиническая картина

Неспецифические симптомы — тошнота и слабость — появляются на фоне хорошего состояния больного. Впоследствии присоединяются желтуха и признаки печёночной энцефалопатии. В течение нескольких последующих суток может быстро развиваться кома. Больного необходимо как можно раньше перевести в специализированное гепатологическое отделение, где имеется служба трансплантации. Необходимо учитывать, что острая печёночная недостаточность с гипокоагуляцией может резко усугубиться и привести к смерти больного. Если при поступлении у больного имеются признаки энцефалопатии, необходимо обсудить вопрос об экстренном переводе его в специализированное отделение и обеспечить консультацию специалистов гепатологического центра.

На ранних стадиях отсутствует явная связь желтухи с психоневрологическими симптомами, которые могут появиться ещё до её развития. Позднее желтуха становится более интенсивной. Печень обычно маленьких размеров.

Часто наблюдается рвота, однако боли в животе бывают редко. Тахикардия, артериальная гипотензия, гипервентиляция и лихорадка присоединяются позднее. Врач должен знать о возможности отсроченного поражения печени при передозировке парацетамола, которое может проявиться через 2–3 сут кажущегося клинического благополучия.

Очаговая неврологическая симптоматика, высокая лихорадка или отсутствие ожидаемого эффекта от стандартной терапии должно направить клинициста на поиск других причин энцефалопатии.

У больных с более постепенным развитием печёночной недостаточности (в течение нескольких недель), называемой различными авторами субфульминантной, подострой или поздней, редко наблюдается отёк головного мозга. Появляются асцит и признаки почечной недостаточности; прогноз в таких случаях хуже, чем при более быстром течении заболевания.

Частыми осложнениями ФПН являются инфекции, нарушения гемодинамики и отёк головного мозга. Эти осложнения, а также печёночная энцефалопатия будут рассмотрены ниже.

Поздняя печёночная недостаточность. О поздней печёночной недостаточности говорят в тех случаях, когда энцефалопатия развивается через 8 нед и более, но не позднее 24 нед от момента появления первых симптомов болезни при отсутствии предшествующего заболевания печени. В большинстве случаев причину выявить не удаётся [30]. К тошноте, слабости и дискомфорту в области живота присоединяются асцит, энцефалопатия и поражение почек. Выживаемость без трансплантации печени составляет около 20%. После трансплантации печени выживаемость к концу первого года достигает 55% [30].

ОТЛИЧИЕ ОТ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Основное внимание следует обратить на наличие заболевания печени в анамнезе, длительность симптомов, выраженной спленомегалии и сосудистых звёздочек на коже, плотной печени при пальпации (табл. 8-2). Диагностика затруднена у алкоголиков, у которых приём значительного количества алкоголя обуславливает развитие острого гепатита на фоне хронического поражения печени. В таких случаях печень обычно значительно увеличена. Потенциальная обратимость острого алкогольного гепатита предопределяет большую эффективность консервативной терапии у этих больных по сравнению с больными в терминальной стадии обычного цирроза печени другой этиологии, когда печень не способна регенерировать.

Таблица 8-2. ФПН: отличия острой ФПН от печёночной недостаточности, развивающейся при хронических заболеваниях печени

	Острая ФПН	ФПН при обострении хронического заболевания печени
Анамнез	Короткий	Длительный
Питание больного	Хорошее	Снижено
Размеры печени	±	+ Плотная
Размеры селезёнки	±	+
Сосудистые звёздочки	0	++

Исследования (табл. 8-3)

Исследование крови позволяет выявить состояния, требующие неотложной коррекции, оценить функцию почек и печени, установить причины ФПН, уточнить показания к трансплантации печени и определить прогноз.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Основная роль в оценке тяжести состояния больного и течения заболевания принадлежит протромбиновому времени (наряду с уточнением стадии энцефалопатии). Определяют также уровень гемоглобина и количество лейкоцитов. Уменьшение количества тромбоцитов может свидетельствовать о развитии ДВС-синдрома.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Помимо рутинного определения уровня билирубина, альбумина, активности трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и амилазы, исследуют также уровень глюкозы, мочевины, электролитов и креатинина в сыворотке. Уровень билирубина в сыворотке является важным прогностическим фактором в случаях, когда ФПН не обусловлена приёмом парацетамола. Обычно в начале заболевания концентрация альбумина сохраняется в пределах нормы, однако в дальнейшем снижение уровня альбумина является плохим прогностическим признаком. Активность трансаминаз не имеет существенного прогностического значения. При ухудшении состояния больного уровень трансаминаз снижается. Исследование газового состава крови имеет важное значение для оценки прогноза при парацетамоловой ФПН.

ВИРУСНЫЕ МАРКЁРЫ

Острый гепатит А диагностируют по наличию в сыворотке специфических IgM-антител. Определяют HBsAg в сыворотке, однако для точной диагностики гепатита В необходимо исследовать сыворотку на IgM-антитела к HBeAg. HBsAg может быстро элиминироваться из организма ещё до выработки HBe-антител. ДНК HBV в сыворотке обычно не выявляется. Быстрая элиминация вируса является благоприятным прогностическим признаком, так как она свидетельствует о хорошем иммунном ответе на HBV. У больных с маркерами HBV следует исследовать сыворотку на наличие антител к HDV. Вирусологическое исследование включает также определение антител к HCV, хотя вероятность их выявления в такие ранние сроки мала (см. главу 16).

Таблица 8-3. Исследования, проводимые при острой печёчно-клеточной недостаточности

Гематологические

Уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, лейкоцитов, протромбиновый индекс, группа крови

Биохимические

Уровень глюкозы (срочное исследование), сывороточного билирубина, АсАТ, альбумина, глобулина, иммуноглобулинов.

Уровень мочевины, натрия, калия, бикарбонатов, хлоридов, кальция, фосфатов, ЩФ в сыворотке

Активность амилазы сыворотки

Сыворотку в количестве 8 мл сохраняют для последующих исследований

Микробиологические, вирусологические

HBsAg и IgM-антитела к сердцевинному антигену

IgM-антитела к HAV

Антитела к HCV

Сывороточные антитела к вирусу дельта

Посев крови на выявление аэробных и анаэробных бактерий

Исследование мокроты, мочи, кала (культуральное и микроскопическое).

Сыворотку сохраняют для вирусологических исследований

Другие обязательные исследования

Электроэнцефалография, электрокардиография, рентгенография грудной клетки, контроль за введённой и выделенной жидкостью, исследование газового состава крови.

Дополнительные исследования (их проведение не всегда обязательно)

Концентрация алкоголя или других лекарственных препаратов в крови
Содержание электролитов в моче
Уровень продуктов деградации фибрина
Сканирование печени

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ

Электроэнцефалография используется для оценки клинического состояния и определения прогноза (рис. 8-1). Выбор метода лечения, в частности трансплантации печени, не зависит от характера электроэнцефалограммы (ЭЭГ). При расхождении

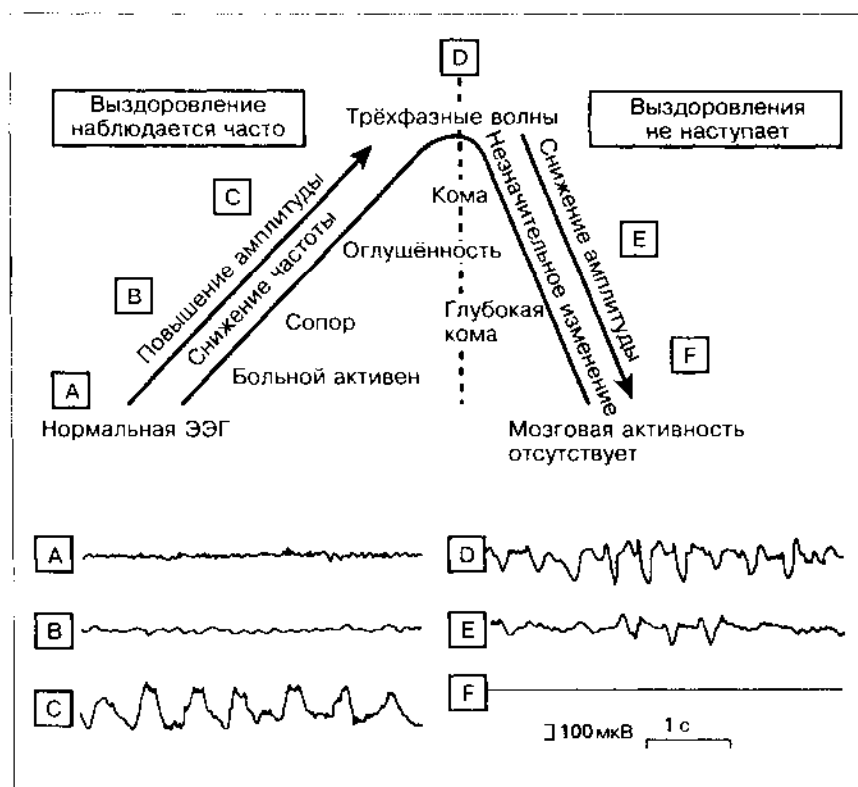


Рис. 8-1. Динамика ЭЭГ при печёночной недостаточности. Прогрессирование от точки А до точки D характеризуется повышением амплитуды волн, уменьшением их частоты и углублением сопорозного состояния. В точке D появляются трёхфазные волны; прерывистая линия показывает тот предел, после которого выздоровление невозможно. От точки E к точке F амплитуда уменьшается с незначительным изменением частоты волн, и в точке F полностью отсутствует активность головного мозга [49].

клинических и лабораторных данных может понадобиться повторное исследование.

Недавно было показано, что у некоторых больных обнаруживается эпилептиформная активность, не проявляющаяся клинически, так как больные обездвижены и находятся на искусственной вентиляции лёгких. Наличие судорожной активности требует лечения и делает необходимым мониторинг ЭЭГ [94J.

СКАНИРОВАНИЕ И БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Компьютерная томография (КТ) печени выявляет уменьшение её размеров. Некоторые клиницисты рассматривают показания к трансплантации печени исходя из степени уменьшения её размеров по данным КТ, проведённой в момент наличия донорско-

го органа [88], однако корреляция размеров печени с выживаемостью невысокая [52]. Большинство врачей в своих действиях руководствуются лишь клиническими и лабораторными данными, так как для выполнения КТ больного необходимо транспортировать из палаты интенсивной терапии в рентгенологическое отделение и обратно, что затруднено в связи с тяжестью его состояния и наличием в большинстве случаев отёка головного мозга.

КТ головы не выявляет начальных признаков отёка головного мозга; транспортировка больного в рентгенологическое отделение может ухудшить его состояние.

Гистологическое исследование печени играет важную роль в решении вопроса о проведении трансплантации, показанием к которой является обнаружение субмассивных некрозов, захватывающих более 50% печёночной ткани [88]. Отмечается неравномерность в поражении различных участков печени, что затрудняет прогностическую оценку [40]. Большинство специалистов стараются не выполнять биопсию печени на поздних стадиях ФПН.

Осложнения

ПЕЧЁНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Неврологическими осложнениями ФПН являются печёночная энцефалопатия и отёк головного мозга с повышением внутричерепного давления. Клинические проявления этих синдромов имеют много общего (рис. 8-2). На ранних стадиях энцефалопатия обычно не сопровождается повышением внутричерепного давления. Переход сопора в глубокую кому и появление децеребрационной ригидности (III–IV стадия энцефалопатии) указывают на высокий риск возникновения у больного отёка головного мозга.

Патогенез печёночной энцефалопатии сложен (см. главу 7). Ключевым звеном является неспособность печени удалять токсичные, в основном азотсодержащие, вещества из сосудистого русла. В противоположность коме при циррозе печени роль портосистемного шунтирования в развитии энцефалопатии невелика. Повышается уровень аммиака в крови (и, по-видимому, аминов), но это повышение не коррелирует с глубиной комы и прогнозом. Для выбора тактики лечения эти показатели не играют существенной роли.

Энцефалопатия часто развивается внезапно и может предшествовать желтухе. Проявления энцефалопатии (возбуждение, изменения личности, бред и беспокойство) отличаются от неврологических симптомов у больных с хроническими заболеваниями печени. Могут отмечаться асоциальное поведение или нарушения характерологических особенностей. Ночные кошмары, головная боль и головокружение относятся к неспецифическим начальным симптомам. Появление делириозного, маниакального состояния и судорожного синдрома указывает на стимуляцию ретикулярной системы. Периоды спутанного сознания часто сочетаются с неадекватным поведением. Для делирия характерно беспокойство. Издаваемые больным пронзительные крики могут быть спонтанными или спровоцированными незначительными стимулами. Поведение часто буйное. «Хлопающий» тремор может носить временный характер и остаться незамеченным. Отмечается печёночный запах изо рта.

Прогноз при I и II стадиях энцефалопатии (при спутанном сознании или сопоре) благоприятный. При III и IV стадиях прогноз значительно хуже.

ОТЁК ГОЛОВНОГО МОЗГА (ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ)

ФПН-сопровождается отёком головного мозга, который может приводить к повышению внутричерепного давления. При I и II стадиях энцефалопатии это осложнение встречается редко, а в IV стадии развивается у большинства больных. Повышение внутричерепного давления может привести к вклинению ствола головного мозга (рис. 8-3), которое является наиболее частой причиной смерти (в 81% случаев) [28]. Отёк мозга может быть генерализованным или локальным в зависимости от содержания воды. Патогенез отёка сложен [34]. Ведущими считаются два механизма: сосудистый и цитотоксический. Сосудистый механизм обусловлен нарушением гематоэнцефалического барьера с выходом плазмы в спинномозговую жидкость. В основе цитотоксического механизма лежат клеточные изменения, приводящие к переходу воды в клетки

головного мозга по осмотическому градиенту. Результаты экспериментальных исследований

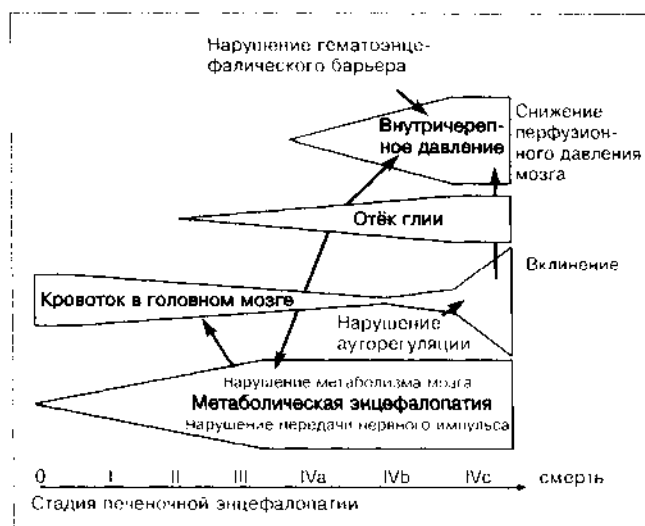


Рис. 8-2. Нарушение функции головного мозга при ФПН. Предполагаемая связь между метаболической энцефалопатией, повышением внутрочерепного давления и изменениями мозгового кровотока при прогрессировании печёночной недостаточности. (Воспроизведено с разрешения авторов [34]).

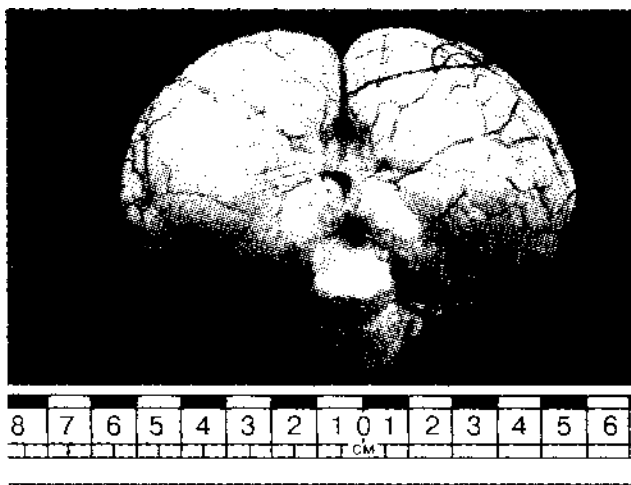


Рис. 8-3. Отек головного мозга у больного, умершего от печёночной комы. Следует обратить внимание на вдавление мозжечка. **См. также цветную иллюстрацию на с. 770.**

свидетельствуют о большей роли цитотоксического механизма [74].

Мозговой кровоток зависит от соотношения давления в сонных артериях и внутримозгового давления. У большинства больных в IV стадии энцефалопатии кровоток неадекватен, что вызывает гипоксию головного мозга [92] и может провоцировать развитие его отёка. Моделирование острой печёночной недостаточности в эксперименте на животных выявило нарушение ауторегуляции мозгового кровотока (в норме обеспечивающей поддержание кровотока, несмотря на снижение системного артериального давления) [55], что свидетельствует об особенно высокой опасности системной артериальной гипотензии у больных с ФПН.

Повышение внутрочерепного давления можно заподозрить при наличии систолической артериальной гипертензии (постоянной или преходящей) и повышения мышечного тонуса с миоклонусом, приводящим к разгибанию и гиперпронации верхних конечностей и разгибанию ног (децеребрационная ригидность). Могут нарушиться координированные движения глазных яблок с развитием косоглазия. При отсутствии эффекта

от терапии эти симптомы прогрессируют, приводя к потере зрачковых рефлексов и остановке дыхания вследствие вклинения ствола головного мозга.

КОАГУЛОПАТИЯ

В печени образуются все факторы свёртывания (за исключением фактора VIII), ингибиторы свёртывания и белки фибринолитической системы (см. главу 4). Она участвует также в выведении активированных факторов свёртывания. Коагулопатия при ФПН имеет сложный генез и обусловлена не только дефицитом факторов свёртывания, но и повышением фибринолитической активности, наиболее вероятной причиной которой является внутрисосудистое свёртывание [72]. Количество тромбоцитов может снижаться вследствие усиленного их потребления или пониженного образования. Функция тромбоцитов при ФПН также нарушена.

Возникающая коагулопатия предрасполагает к кровотечению, которое может быть спонтанным и возникает из слизистых оболочек; может наблюдаться кровотечение в желудочно-кишечный тракт или кровоизлияние в вещество головного мозга, что является частой причиной смерти.

Для оценки состояния системы свёртывания крови наиболее широко используется исследование протромбинового времени. Оно позволяет определить прогноз и является одним из критериев при решении вопроса о необходимости трансплантации печени (см. табл. 8-5) [66].

ГИПОГЛИКЕМИЯ, ГИПОКАЛИЕМИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Гипогликемия встречается у 40% больных с ФПН [62]. Она может быть стойкой и не поддаваться коррекции. Характерен высокий уровень инсулина в плазме, что объясняется уменьшением его захвата печенью; в поражённой печени снижен также глюконеогенез. Гипогликемия может приводить к быстрому ухудшению неврологического статуса и смерти больных и является состоянием, которое может хорошо корректироваться путем проведения соответствующей терапии.

Часто встречается гипокалиемия, патогенез которой частично можно объяснить усиленным выведением калия с мочой с неадекватным восполнением его потерь, а также введением больным в качестве энергетического субстрата больших доз глюкозы. Уровень натрия в сыворотке снижен, особенно значительно в терминальной стадии ФПН. К другим электролитным изменениям, встречающимся при ФПН, относятся гипофосфатемия, гипокальциемия и гипомagneмизм.

Часто встречаются изменения кислотно-основного равновесия. Причиной респираторного алкалоза является усиленное дыхание, связанное с прямой стимуляцией дыхательного центра неизвестными токсичными веществами. Респираторный ацидоз может быть обусловлен повышением внутричерепного давления и подавлением дыхательной деятельности, а также лёгочными осложнениями. Приблизительно у половины больных в III стадии комы развивается лактацидоз. Он связан с недостаточным кровоснабжением тканей на фоне артериальной гипотензии и гипоксемии. Метаболический ацидоз наиболее часто встречается при ФПН, вызванной отравлением парацетамолом; снижение pH является при этом одним из критериев необходимости трансплантации печени (табл. 8-5).

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

У 90% больных с острой печёночной недостаточностью и энцефалопатией III и более тяжёлой стадии развиваются инфекционные осложнения (рис. 8-4) [77]. У 25% больных отмечается сопутствующая бактериемия. Чаще всего поражаются органы дыхания. Высокая частота инфекционных осложнений может быть обусловлена снижением защитных сил организма, нарушением функции клеток Купфера и нейтрофилов, а также снижением содержания в крови фибронектина, опсонинов и белков системы комплемента [46]. У больных с острой печёночной недостаточностью, вызванной интоксикацией парацетамолом, снижено образование супероксида и перекиси водорода в нейтрофилах [17]. Снижение лёгочной вентиляции, подавление кашлевого рефлекса, наличие эндотрахеальных трубок, венозных и мочевых катетеров повышают риск разви-

тия инфекционных осложнений. Может развиваться спонтанный бактериальный перитонит [15].

Сепсис, инфекционные осложнения со стороны органов дыхания и мочевыделительной системы обычно развиваются в течение 3 сут после поступления больного в клинику. В некоторых случаях не удаётся обнаружить источник инфекции, однако бактериологическое исследование дистальных концов удалённых венозных катетеров может выявить их инфицированность. Типичные проявления сепсиса, например лихорадка и лейкоцитоз, могут отсутствовать (см. рис. 8-4). Более чем у двух третей больных инфекционные осложнения вызывают грамположительные микроорганизмы, обычно стафилококки, реже обнаруживают стрептококки и грамотрицательные бактерии. У трети больных развивается грибковая инфекция, которая остаётся нераспознанной и представляет угрозу для жизни [78]. Инфекционные осложнения у таких больных имеют характерные клинические особенности (табл. 8-4).

Инфекционные осложнения очень часто приводят к ухудшению состояния и смерти больных.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

В связи со сниженным образованием мочевины в печени концентрация её в крови не служит адекватным критерием функции почек. Предпочтительно исследование содержания креатинина в сыворотке. Функциональная почечная недостаточность (гепаторенальный синдром) с острым канальцевым некрозом или без него развивается приблизительно у 55% больных [75]. Для неё характерны спазмы почечных сосудов и сниженная экскреция простагландинов почками [39]. Сепсис, эндотоксемия, кровотечения и артериальная гипотензия приводят к острому канальцевому некрозу.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ: СИСТЕМНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

Печёночная недостаточность сопровождается артериальной гипотензией [84]. Она характеризуется низким периферическим сосудистым сопротивлением и повышением сердечного выброса, которые коррелируют со степенью поражения печени. Причины гипотензии, помимо сепсиса и эндотоксемии, остаются неясными; возможно, имеют значение некоторые медиаторы, например простагландины и оксид азота. Скрытая тканевая гипоксия на уровне микроциркуляции приводит к развитию лактацидоза. Снижен захват кислорода тканями [9]. Циркуляторные изменения сочетаются с уменьшением церебрального кровотока и спазмом почечных сосудов. Инфузия N-ацетилцистеина улучшает доставку кислорода и захват его тканями; возможная роль в этом эффекте принадлежит окиси азота [42].

На поздних стадиях встречаются различные нарушения ритма сердца [9], связанные с электролитными расстройствами, ацидозом, гипоксией и наличием катетеров в лёгочной артерии.

Подавление функции ствола головного мозга неизменно приводит к недостаточности кровообращения.

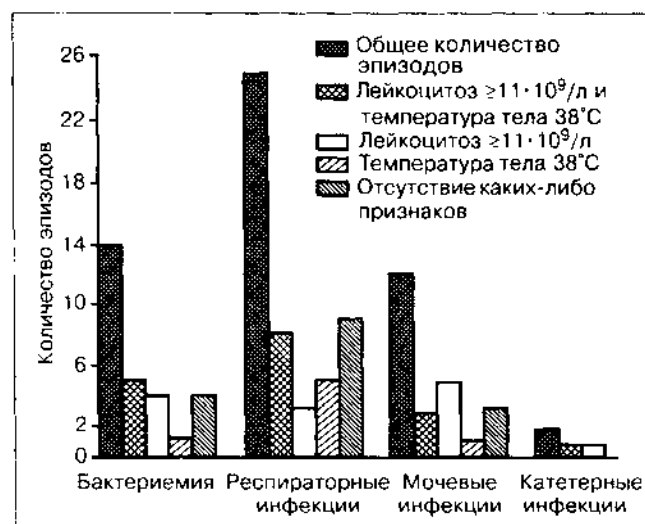


Рис. 8-4. Клинические признаки бактериальных инфекций у 50 больных с острой печёночной недостаточностью, у которых результаты бактериологического исследования были положительными. Повышение температуры тела и лейкоцитоз оказались ненадёжными диагностическими признаками бактериальной инфекции. (Воспроизведено с разрешения авторов [77].)

Таблица 8-4. Признаки системной грибковой инфекции

Прогрессирование комы после кажущегося начального улучшения

Лихорадка, резистентная к лечению антибиотиками Наличие почечной недостаточности Значительный лейкоцитоз

ЛЁГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

К лёгочным осложнениям относятся аспирация желудочного содержимого или крови, ателектазы, респираторные инфекции и подавление дыхательной функции вследствие сдавления ствола головного мозга. Внутрилегочное артериовенозное шунтирование усугубляет гипоксию. Может развиваться отёк лёгких. Респираторный дистресс-синдром взрослых обычно не поддаётся терапии и приводит к смерти больных.

Рентгенография органов грудной клетки выявляет отклонения от нормы более чем у половины больных [87]: коллапс доли лёгкого, диффузное усиление лёгочного рисунка, аспирационную пневмонию и у четверти больных – некардиогенный отёк лёгких.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Острый геморрагический панкреатит и панкреонекроз часто наблюдаются у больных, умирающих от ФПН. Их трудно распознать у коматозного больного, однако иногда они могут явиться причиной смерти. Необходим постоянный контроль амилазы сыворотки, активность которой повышена у трети больных.

Причинами острого панкреатита при ФПН являются дуоденит, обнаруживаемый при фульминантном гепатите, кровоизлияние в поджелудочную железу и окружающие её ткани, вирусы, терапия кортикостероидами и шок.

Прогноз

Выживаемость больных в III и IV стадиях энцефалопатии составляет 20%, если им не выполнить трансплантацию печени. При I и II стадиях комы выживаемость достигает 65%. У выживших больных цирроз печени не развивается.

Успешное внедрение в клиническую практику трансплантации печени при острой печёночной недостаточности оказало существенное влияние на прогноз и выживаемость этой группы больных. Важное значение при решении вопроса о тактике лечения приобретают лабораторные и клинические признаки, свидетельствующие о том, что самостоятельное восстановление функции печени маловероятно. Прогноз хуже у пожилых больных [73], хотя некоторые авторы относят к группе риска также детей младше 10 лет [66]. Наличие сопутствующих заболеваний усугубляет прогноз.

Важное значение имеет установление этиологических факторов. В одном из исследований было показано, что выживаемость больных с ФПН, обусловленной интоксикацией галотаном, составляет 12,5%, в то время как при гепатите А она составила 66%, при гепатите В – 38,9%, а при передозировке парацетамола – 50% [67].

При своевременном установлении причины энцефалопатии, например отравления седативными препаратами, прогноз благоприятен. После выведения препарата из организма состояние больного улучшается.

Неблагоприятными клиническими признаками являются небольшие размеры печени [51] и асцит. Особую угрозу представляют развитие дцеребрационной ригидности с потерей окуловестибулярного рефлекса и дыхательной недостаточностью. У выживших больных иногда сохраняется остаточное поражение ствола и коры головного мозга [65].

Протромбиновое время является лучшим признаком, позволяющим прогнозировать выживаемость [66]. Угрожающим симптомом при коме является снижение уровня фактора V ниже 15% [8]. При таком уровне выживаемость не превышает 10% независимо от причины ФПН, за исключением гепатита А и передозировки парацетамола, при которых прогноз лучше. Гипогликемия также является плохим прогностическим признаком.

Показаний к биопсии печени немного, однако при необходимости она может быть выполнена путём пунктирования яремной вены. Прогностическими признаками являются распространённость некрозов гепатоцитов и сливающиеся внутридольковые некрозы [22]. Гепатоциты в норме составляют приблизительно 85% от общего объёма печёночной ткани. Если их количество уменьшается и составляет менее 35%, выживаемость существенно снижается [93].

Проведён одно- и многофакторный анализ прогностических признаков у 586 больных с острой печёночной недостаточностью, лечившихся медикаментозно [66]. У больных с вирусным гепатитом и лекарственными поражениями печени неблагоприятными прогностическими факторами оказались три постоянных признака: этиология (гепатит ни А ни В или приём лекарств), возраст (младше 11 лет и старше 40 лет) и длительность желтухи до момента развития энцефалопатии (более 7 сут) и два динамических признака: уровень сывороточного билирубина выше 18 мг% (300 мкмоль/л) и протромбиновое время более 50 с (табл. 8-5). При передозировке парацетамола выживаемость коррелировала с рН артериальной крови, пиковым протромбиновым временем и уровнем сывороточного креатинина.

Эти прогностические признаки включают клинические и лабораторные показатели, исследование которых можно провести довольно быстро. Они оценивались другими исследователями [26, 58, 71] и являются тем эталоном, с которым сопоставляются остальные прогностические схемы [53]. Концентрация несвязанного белка Gc (актиновое детоксицирующее вещество) в плазме является ценным прогностическим фактором [58], однако он недоступен для широкого клинического применения. Другие авторы оценивали комплекс критериев, основанный на лабораторных и клинических показателях, однако эти данные исследовались только у больных с фульминантным гепатитом В и гепатитом ни А ни В [86]. В некоторых центрах оценивали степень некроза гепатоцитов при гистологическом исследовании печени или уменьшение её размеров по данным КТ [88]. Показано, что результаты биопсии влияют на диагноз в 17% случаев [26], однако на сегодняшний день не существует определённого мнения относительно ценности указанных методов. Биопсия печени является небезопасной процедурой, что ограничивает её широкое клиническое применение.

Причинами смерти больных с ФПН являются кровотечение, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, отёк головного мозга, почечная недостаточность, инфекционные осложнения, гипогликемия и панкреатит.

Выживаемость зависит от способности печени к регенерации, которую предсказать невозможно. Показана роль гуморальных факторов (идентифицирован фактор роста гепатоцитов) в регуляции этой способности. Уровень фактора роста гепатоцитов в крови больных с ФПН повышен, однако он не является надёжным прогностическим признаком.

Ни один показатель не позволяет с абсолютной точностью прогнозировать исход ФПН. Рассчитанная по прогностическим признакам низкая выживаемость, например 20%, имеет важное клиническое значение при определении показаний к трансплантации печени, которая позволяет повысить выживаемость до 60-80%.

Лечение [13]

За последние годы выживаемость больных с фульминантным гепатитом, находящихся в глубокой коме, увеличилась благодаря значительному вниманию к деталям интенсивной терапии этого состояния и более глубокому пониманию наиболее важных функций, утрачиваемых при повреждении печёночных клеток. К счастью, больных фульминантным гепатитом немного; их лечение следует проводить в специализирован-

ных центрах, имеющих отделения трансплантации печени. При сложных нарушениях, возникающих при развитии полиорганной недостаточности, требуются тщательное наблюдение и быстрое реагирование (табл. 8-6).

Приведённые ниже лечебные рекомендации должны строго соблюдаться у больных в III–IV стадиях комы; при более лёгких формах их корректируют.

На сегодняшний день существует утверждённый комплекс мероприятий по уходу за больными, находящимися в бессознательном состоянии. Больного необходимо изолировать. Персонал обязан носить перчатки, халаты и маски и непременно должен быть вакцинирован против гепатита В. Стадию комы (см. главу 7) оценивают и регистрируют еже часно.

Ежедневно с помощью перкуссии определяют размеры печени и отмечают её нижний край на коже передней брюшной стенки. Результаты измерения размеров печени верифицируют с помощью прикроватного ультразвукового исследования.

Температуру тела, пульс и артериальное давление измеряют по крайней мере каждый час, ещё более предпочтителен непрерывный контроль за этими показателями. Необходимы контроль за показателями водного баланса и регистрация введённой и выделенной жидкости в карте больного. В связи с частым развитием отёка лёгких необходимо не допускать перегрузки жидкостью.

Таблица 8-5. Показания к трансплантации печени при ФПН, принятые в клинике Королевского колледжа

Парацетамоловая ФПН рН<7,30 (независимо от стадии энцефалопатии) или

Протромбиновое время более 100 с и концентрация креатинина в сыворотке выше 300 мкмоль/л у больных в

III и IV стадии энцефалопатии

ФПН другой этиологии

Протромбиновое время более 100 с (независимо от стадии энцефалопатии) или

Любые три из нижеперечисленных критериев (независимо от стадии энцефалопатии):

Возраст младше 10 или старше 40 лет

Этиология: гепатит ни А ни В, галотановый гепатит, реакции идиосинкразии на лекарства

Длительность желтухи до развития энцефалопатии более 7 сут

Протромбиновое время более 50 с

Уровень билирубина в сыворотке выше 300 мкмоль/л

Устанавливают назогастральный зонд. Для предотвращения эрозий и кровотечения из желудочно-кишечного тракта назначают антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов или омепразол.

Для ранней диагностики почечной и дыхательной недостаточности необходимо мониторирование с использованием инвазивных методов, так как это позволяет своевременно принять превентивные меры. Устанавливают мочевого, центральный венозный и артериальный катетеры. Катетеризацию сосудов производят после переливания факторов свёртывания, а при необходимости – трансфузии тромбоцитной массы.

Гипогликемия развивается часто. При поступлении больного обязательно определяют концентрацию глюкозы в крови. При снижении её ниже 3,5 ммоль/л (60 мг%) вводят 100 мл 50% раствора глюкозы. Постоянно вводят 5% или 10% раствор декстрозы; объём вводимой жидкости следует строго рассчитывать. Концентрацию глюкозы в крови определяют каждый час, при рецидиве гипогликемии дополнительно вводят 50% раствор глюкозы. При необходимости перевода больного в другое лечебное учреждение в процессе транспортировки следует вводить 20% раствор декстрозы.

Состояние дыхательной системы оценивают посредством пульс-оксиметрии.

Таблица 8–6. Лечение острой печёночно-клеточной недостаточности в стадии КОМЫ

Синдром	Лечение
Портосистемная энцефалопатия	Безбелковая диета Фосфатные клизмы 2 раза в день Не вводить седативные препараты Лактулоза 30 мл
Отёк головного мозга Гипогликемия	Внутривенное введение маннитола 100 мл 50% раствора глюкозы при её концентрации в крови менее 60 мг%
	До 3 л 10% раствора глюкозы в течение 24 ч Коррекция гипокалиемии Контроль уровня глюкозы каждый час
Гипокальциемия	10 мл 10% глюконата кальция внутривенно ежедневно
Почечная недостаточность	Гемофильтрация Диализ
Дыхательная недостаточность	Интубация (не трахеостомия) Искусственная вентиляция лёгких Ингаляции кислорода Поддержание нормальных показателей газового состава крови
Артериальная гипотензия	Дофамин
Инфекции	Частое бактериологическое исследование (посевы) Профилактическое использование антибиотиков
Кровотечение	Циметидин или ранитидин внутривенно Трансфузии свежезамороженной плазмы и тромбоцитной массы

Осуществляют ингаляции кислорода через маску. Для профилактики аспирационных осложнений у коматозного больного производится эндотрахеальная интубация. В случае дыхательной недостаточности, проявляющейся подъёмом P_{CO_2} в артериальной крови (более 6,5 кПа) или снижением P_{O_2} (менее 10 кПа), прибегают к искусственной вентиляции лёгких.

Для предотвращения септических осложнений ежедневно производят культуральное исследование мокроты и мочи. Регулярно осматривают венозные и артериальные катетеры: при наличии лихорадки и локальных признаков инфекции катетеры заменяют. В остальных случаях целесообразна замена катетеров каждые 3–5 сут. Кончик катетера отправляют на бактериологическое исследование.

Лечить *артериальную гипотензию* чрезвычайно трудно, а в ряде случаев невозможно. Когда не удаётся повысить артериальное давление инфузиями солевых растворов или альбумина, вводят дофамин. При чрезвычайно низком периферическом сосудистом сопротивлении применяют сочетание дофамина с норадреналином или адреналином.

При развитии *почечной недостаточности* особенно необходим контроль водного баланса. Введение дофамина может замедлить развитие почечной недостаточности или нормализовать функцию почек. При повышении содержания сывороточного креатинина более 400 мкмоль/л (4,5 мг%) показано проведение гемодиализа или, предпочтительнее, артериовенозной гемофильтрации [19] для устранения перегрузки жидкостью, ацидоза и гиперкалиемии.

При *коагулопатии* прибегают к внутривенному введению витамина К. В случае кровотечения или при проведении инвазивных процедур (например, установка артериального катетера или датчика экстрадурального давления) вводят свежезамороженную плазму и тромбоцитную массу.

При *печёночной энцефалопатии* назначают безбелковую диету и фосфатные клизмы (см. главу 7). Через назогастральный зонд вводят лактулозу в начальной дозе 15–30 мл, достаточной для слабительного эффекта и дефекации 2 раза в сутки. Прово-

дят лечение сепсиса, электролитных расстройств и геморрагического синдрома, которые усугубляют тяжесть заболевания. По возможности избегают применения седативных препаратов. При наличии абсолютных показаний к их применению (при агрессивном поведении больного) можно назначить небольшие дозы бензодиазепинов короткого действия (например, мидазолам). Неомицин не назначают в связи с его нефротоксичностью. Антибиотики, назначаемые для профилактики и лечения инфекционных осложнений, дают хороший терапевтический эффект при энцефалопатии. Флумаземил – антагонист бензодиазепиновых рецепторов – может приводить к кратковременному, но вполне определённом улучшению приблизительно у 70% больных с печёночной энцефалопатией [3,38]. В настоящее время он официально не включён в список препаратов, используемых при лечении энцефалопатии.

Отёк головного мозга является частой причиной смерти. В специализированных отделениях проводят контроль за внутричерепным давлением посредством экстрадуральных датчиков [12, 47, 60], что позволяет выявлять субклинические эпизоды внутричерепной гипертензии. Предотвращение отёка головного мозга может продлить жизнь больных, увеличивая их шансы на выживание после трансплантации печени [47]. Приблизительно у 4% больных установка датчика внутричерепного давления осложняется внутримозговым кровоизлиянием и сепсисом с летальным исходом у 1% [12]. Тип выбираемого датчика зависит от опыта, накопленного в лечебном учреждении. Противопоказанием к его установлению в связи с опасностью кровотечения является тромбоцитопения менее 50·10⁹/л [47]. Если повышение внутричерепного давления до 25–30 мм рт.ст, длится более 5 мин, вводят маннитол из расчёта 1 г на 1 кг массы тела (суммарная доза 100 г в виде 20% раствора внутривенно струйно). Проводят контроль за диурезом. У больных с почечной недостаточностью маннитол можно применять только в сочетании с ультрафильтрацией во избежание гиперосмолярности и перегрузки жидкостью.

Важно приподнять верхнюю часть туловища и голову больного на 20–30°, так как это снижает внутричерепное давление. Дальнейший подъём больного может повысить внутричерепное давление и снизить среднее артериальное давление [18]. Кортикостероидная терапия неэффективна, гипервентиляция даёт кратковременный эффект [27]. Некоторым больным при отсутствии эффекта от терапии маннитолом и гемодиффузии помогает инфузия тиопентал-натрия [36], однако в связи с возможными сердечно-сосудистыми осложнениями её следует проводить с тщательным контролем за внутричерепным давлением.

При невозможности такого контроля необходимо ориентироваться на симптомы внутричерепной гипертензии (см. выше) и при их появлении назначить маннитол.

При наличии электроэнцефалографических признаков эпилептиформной активности с целью снижения потребности мозговой ткани в кислороде проводят лечение диазепамом и/или фенитоином [94].

У 90% больных с ФПН развиваются *инфекционные осложнения* [77]. Ретроспективное исследование показало значительное снижение частоты их возникновения у тех больных, которым проводилась избирательная профилактическая деконтаминация кишечника (неомицин, колистин и нистатин или норфлоксацин и нистатин) [81]. Особенно заметным это снижение было в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Рандомизированное контролируемое исследование показало, что избирательная парентеральная (цефуроксим) и энтеральная (колистин, тобрамицин, амфотерицин В) антибактериальная терапия, начатая при отсутствии признаков септической инфекции, наполовину снижает частоту её возникновения у больных со II стадией энцефалопатии (рис. 8–5) [76]. Большинство инфекционных осложнений при этом было

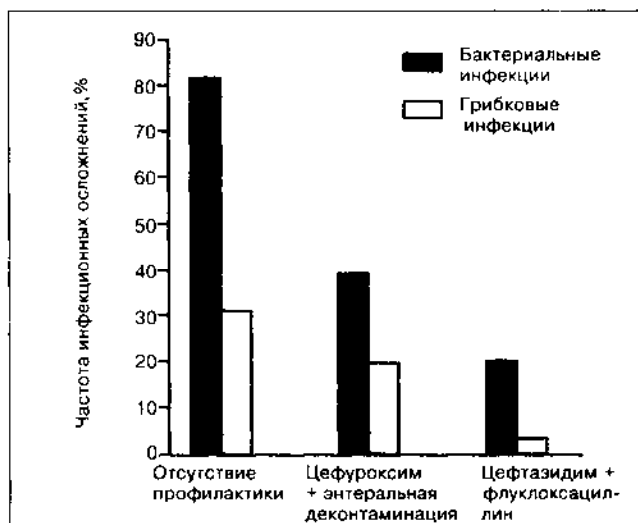


Рис. 8-5. Профилактика сепсиса при ФПН: сравнительные результаты исследования, проводившегося в клинике Королевского колледжа. Профилактическая парентеральная антибиотикотерапия привела к снижению частоты инфекционных осложнений. Энтеральная деконтаминация дополнительного снижения не вызвала. В обоих случаях перорально назначали амфотерицин В (противогрибковый препарат). (Результаты взяты из работ [76, 77, 79] с разрешения доктора N. Rolando.)

обусловлено грамположительными микроорганизмами. Рандомизированное исследование, выполненное в дальнейшем, не выявило преимуществ пероральной деконтаминации по сравнению с профилактической парентеральной антибиотикотерапией (цефтазидим, флуоксациллин) [79]. Исследователи отметили появление резистентных штаммов, что связано, по-видимому, с применением цефалоспоринов третьего поколения. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о снижении частоты инфекционных осложнений у больных с ФПН при проведении профилактической антибактериальной терапии. Наилучшая комбинация антибактериальных препаратов зависит от распространённости микроорганизмов, их типа и чувствительности к антибиотикам в каждом гепатологическом отделении. Необходим регулярный эпидемиологический контроль за отделением. При отсутствии профилактики приблизительно у 30% больных развиваются грибковые инфекции [78]. Исследования показали, что при назначении амфотерицина В частота грибковой инфекции не превышает 5% (см. рис. 8-5) [79]. Системную грибковую инфекцию лечат амфотерицином В и флуцитозином.

N-ацетилцистеин, вначале утверждённый в качестве средства для интенсивной терапии (в первые 12–15 ч) при остром отравлении парацетамолом, улучшает кровоток, доставку кислорода и его усвоение как в мозговой, так и в периферических тканях [42]. В контролируемых исследованиях показано, что клинический эффект препарата при ФПН, вызванной отравлением парацетамолом, проявляется при введении его в течение более чем 16 ч (суммарная доза 100 мг на 1 кг массы тела за первые 16 ч инфузии) [48]. Препарат повышает выживаемость, снижает риск развития отёка головного мозга, артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Хотя терапия *N*-ацетилцистеином приводит к улучшению гемодинамических показателей при ФПН, вызванной другими причинами, для подтверждения клинической эффективности препарата необходимы дальнейшие исследования.

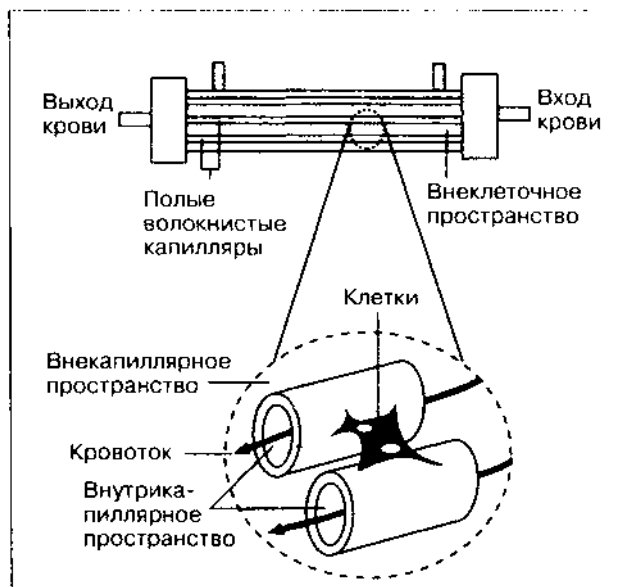


Рис. 8-6. Искусственная печень. Строение полых волокнистой картриджной системы. Культура клеток на наружной стороне полупроницаемых капилляров, кровь или среда протекает через их просвет. (Воспроизведено с разрешения автора [85].)

Простагландины оказались эффективными при экспериментальной печёночной недостаточности, однако рандомизированные клинические исследования не подтвердили их благоприятного действия у больных с ФПН [5, 83].

Кортикостероиды. Большие дозы кортикостероидов неэффективны при ФПН. Они могут вызывать негативные последствия, например инфекционные осложнения и эрозии желудка.

Искусственная печень

Цель применения искусственной печени — добиться восстановления функции печени больного или выиграть время для трансплантации донорской печени. Многие исследователи изучали возможности применения колонок или мембран, позволяющих выводить токсичные метаболиты. Гемосорбция, несмотря на многообещающее начало, в контролируемых исследованиях оказалась неэффективной [67]. Современные исследования проводят с использованием экстракорпоральных, созданных на клеточной основе методов детоксикации. Плазму или кровь пропускают через сеть тонких, проницаемых капиллярных трубок, помещённых в камеру, содержащую культуру гепатоцитов (рис. 8-6) [85]. Капиллярная мембрана проходима для компонентов плазмы с молекулярной массой приблизительно до 70 000 кДа; клетки и иммуноглобулины не проходят через мембрану. Используются клетки печени человека и животных. Эффективность таких полубиологических методов детоксикации доказана в эксперименте. Предварительные результаты применения их у больных с ФПН показали снижение частоты энцефалопатии, содержания сывороточного аммиака и внутричерепного давления, повышение мозгового кровотока [21] и увеличение протромбинового времени, повышение уровня фактора V и усиление выведения галактозы [29]. Эта технология является многообещающей, однако предстоит выяснить, можно ли с её помощью добиться восстановления функции собственной печени или она останется лишь паллиативным методом, позволяющим выиграть время для трансплантации печени. Что касается трансплантации гепатоцитов, ещё предстоит преодолеть множество трудностей [20].

Трансплантация печени

Трансплантация печени показана в III и IV стадиях комы, обусловленной ФПН. Выживаемость больных без трансплантации и обычно составляет менее 20%. После

трансплантации выживаемость достигает 60–80%. Часто бывает трудно правильно установить показания к операции и оптимальные сроки её выполнения. Если трансплантация выполняется слишком рано, она может оказаться неоправданной и больной будет обречён на пожизненную иммуносупрессивную терапию. Напротив, при позднем её проведении уменьшаются шансы на успех.

Показания [88, 96]

Отбор кандидатов на трансплантацию печени основывается на многих факторах, определяющих тяжесть состояния больного. К ним относятся возраст больного, этиология заболевания, время между развитием желтухи и энцефалопатии, протромбиновое время и уровень билирубина в сыворотке [66], уровень фактора V в сыворотке ниже 20% от нормы [8]. Точность предсказания летального исхода с учётом этих факторов составила 95%. Более низкая прогностическая значимость их (около 80%), показанная в последующем исследовании, не снижает роли этих факторов в оценке состояния больного с ФПН. Следует учитывать, что совместимую донорскую печень удаётся получить в среднем лишь через 2 сут [1,11]. Кроме того, хотя большинству выживших больных потребуется трансплантация печени, а состояние многих улучшится и исчезнет необходимость в её выполнении, тем не менее некоторые больные погибнут (табл. 8-7 и 8-8) или трансплантация окажется невозможной. В связи с низкой прогностической значимостью (0,50) критериев для выявления больных, которым не потребуется трансплантация печени, было предложено вносить в лист ожидания трансплантации печени всех больных с ФПН и субфульминантной печёночной недостаточностью при поступлении [23,88] или при развитии III стадии энцефалопатии [71]. После получения донорской печени вопрос о необходимости трансплантации должен быть рассмотрен вновь.

Таблица 8-7. Трансплантация печени при ФПН (парижский опыт) [4]

Число больных	112
Количество умерших в ожидании трансплантации	18%
Число больных, подвергшихся трансплантации	92
Количество выживших	71%

Низкая прогностическая ценность упомянутых критериев диктует необходимость раннего сбора данных о больных (табл. 8-9) и перевода их в специализированное отделение, где имеются возможности для выполнения трансплантации печени. Особенно важен своевременный перевод в такое отделение детей до развития у них печёночной энцефалопатии [24].

Противопоказания

Абсолютными противопоказаниями к трансплантации печени являются активная инфекция, респираторный дистресс-синдром взрослых при необходимости увеличить содержание кислорода во вдыхаемой смеси более 60%; фиксированные расширенные зрачки на протяжении длительного времени (1 ч и более), снижение церебрального перфузионного давления менее 40 мм рт.ст, в течение более 1 ч, повышение внутричерепного давления более 35 мм рт.ст, в течение более 1 ч [96]. Относительными противопоказаниями являются необходимость введения возрастающих доз сосудосуживающих средств, инфекционные осложнения, требующие серьёзного лечения, и психические заболевания в анамнезе [63].

Таблица 8-8. Трансплантация печени при ФПН разной этиологии (парижский опыт) [4]

	Вирусный гепатит	Лекарственная ФПН	Болезнь Вильсона	Неустановленная причина
Число больных	53	20	4	33
Количество умерших в ожидании операции	21%	10%	25%	15%
Количество подвергшихся трансплантации	42	18	3	28
Количество выживших	78%	78%	100%	53%

Таблица 8-9. Информация, которую необходимо иметь при переводе больного с ФПН в специализированное гепатологическое отделение

Данные о больном

Возможная причина печеночной недостаточности Факторы риска

Персодозировка препарата: время приёма, уровень в крови, лечение *Анамнез*

Перенесенные хирургические вмешательства Наличие психических заболеваний
Состояние сердечно-сосудистой системы Стадия энцефалопатии в момент поступления
Оценка функции почек и наличие признаков сепсиса Кольца Кайзера–Флейшера Масса тела и рост

Исследования

Развёрнутый клинический анализ крови, включая количество тромбоцитов

Протромбиновое время (продукты деградации фибриногена)

Уровень в сыворотке мочевины, натрия, калия, бикарбонатов, креатинина, глюкозы, амилазы

Билирубин, трансаминазы, ЩФ, альбумин

Газовый состав крови, результаты оксиметрии

Диурез

Положительные результаты бактериологического исследования

Серологические исследования (HBsAg; IgM-антитела к HAV и HBeAg)

Рентгенограмма грудной клетки

Центральное венозное давление

Лекарственная терапия; показатели водного обмена.

Результаты сканирования печени и головного мозга

Электроэнцефалография

Результаты

Технически трансплантацию печени при ФПН легче выполнить, чем при хронических заболеваниях печени, так как отсутствуют коллатерали в системе воротной вены и спайки в брюшной полости. Нарушения свёртывающей системы крови можно корректировать трансфузиями препаратов плазмы и тромбоцитов.

Согласно опубликованным данным из разных стран, выживаемость после операции составляет 40–90% (табл. 8-10). Такие колебания результатов, по-видимому, объясняются разной тяжестью заболевания в момент трансплантации печени, а также различиями в определении показаний к ней. Следует отметить, что выживаемость сравнимой группы больных с ФПН без проведения трансплантации составляет 20%. Довольно трудно в течение короткого времени получить донорскую печень, поэтому иногда используют печень, не являющуюся идеальной, например от донора с несо-

вместимой группой крови или имеющего стеатоз печени. Это ухудшает результаты трансплантации [10J.

Анализ влияния состояния больного перед трансплантацией на исход ФПН показал, что выживаемость при непарацетамоловой печёночной недостаточности зависит от причины ФПН и уровня креатинина в сыворотке [23j. Показатели тяжести заболевания в момент трансплантации (органный недостаток III стадии по шкале APACHE III-Acute physiology and chronic health evaluation scoring system) и уровень сывороточного креатинина позволяют довольно точно предсказать шансы на выживание. При ФПН, обусловленной парацетамолом, у выживших больных время между приёмом препарата и проведением трансплантации печени было значительно короче, чем у погибших больных (соответственно 4±1 и 6±1 сут). Уровень

Таблица 8-10. Трансплантация печени при ФПН

Медицинский центр	Литературный источник	Год	Количество операций	Выживаемость, %
Бирмингем	Vickers и соавт. [90]	1988	16	56
Чикаго	Emond и соавт. [131]	1989	19	58
Лондон/Кембридж	Williams и O'Grady [95]	1990	56	58
Париж	Devictor и соавт. [24]	1992	19	68
Сан-Франциско	Ascher и соавт. [1]	1993	35	92
Мадрид	Moreno Gonzalez и соавт. [61]	1994	35	47
Питтсбург	Dodson и соавт. [25]	1994	115	60
Париж	Bismuth и соавт. [10]	1995	116	68

билирубина в сыворотке и тяжесть состояния по шкале APACHE III коррелировали с выживаемостью [23].

При трансплантации печени больным с фульминантным гепатитом А, В и предполагаемым гепатитом ни А ни В особенно хорошие результаты наблюдались у больных гепатитом В, так как заболевание обычно не развивалось в донорской печени. Трансплантацию выполняли также при фульминантном гепатите, развившемся у носителей гепатита В после прекращения иммуносупрессивной терапии. У некоторых больных гепатитом ни А ни В через 5–8 сут после трансплантации развился острый фульминантный гепатит. Как в эксплантированной, так и в пересаженной печени были выявлены частицы, похожие на тогавирусы [32]. У 33% детей, которым была выполнена трансплантация по поводу фульминантного гепатита ни А ни В, развилась апластическая анемия [14].

Гетеротопическая трансплантация печени

При этой операции собственную печень оставляют на прежнем месте и либо помещают трансплантат в верхний правый квадрант живота рядом с собственной печенью (гетеротопическая трансплантация), либо часть собственной печени резецируют и замещают трансплантатом небольшой величины (ортотопическая трансплантация). Операция имеет целью восстановление и регенерацию печени больного, функцию которой временно замещают с помощью трансплантата. При этом отпадает необходимость в длительной иммуносупрессивной терапии, что является одним из преимуществ этого метода. Опыт проведения такой операции невелик; выживаемость составляет приблизительно 60% [44].

Заключение

Трансплантацию печени нельзя считать совершенным и идеальным методом лечения ФПН, однако она даёт возможность выжить больным, которые в противном случае непременно погибли бы. Особо следует отметить необходимость ранней госпитализации больных в специализированное отделение. В случае задержки больной может оказаться нетранспортабельным. Существуют значительные трудности при отбо-

ре больных для трансплантации печени. У части больных, несомненно, может быть выполнена трансплантация; некоторым она не показана. Не разработаны критерии, позволяющие определить шансы на успех при консервативной терапии. Решение о проведении трансплантации печени, принятое при поступлении больного, впоследствии может быть пересмотрено [23].

Для изучения результатов применения искусственной печени и гетеротопической трансплантации печени и роли этих методов при лечении ФПН необходимы дальнейшие исследования.

Глава 9. АСЦИТ

Появление асцита у больных циррозом печени сопровождается выраженной задержкой натрия. При этом суточная экскреция натрия с мочой не превышает 5 ммоль. Уровень натрия в крови несколько снижается, но это не свидетельствует о его дефиците, поскольку фактическое количество натрия в организме увеличено за счёт выраженного накопления его в межклеточном пространстве.

Задержка натрия — это скорее причина, чем следствие асцита. Она предшествует накоплению асцитической жидкости и является на ранних этапах результатом блокады венозного оттока из печени и первичной вазодилатации. Преимущественное накопление жидкости в брюшной полости скорее всего связано с портальной гипертензией.

Синусоидальная портальная гипертензия тесно связана как с экскрецией натрия с мочой, так и с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем. Она приводит к усилению продукции лимфы в печени. У больных циррозом печени скорость лимфотока через грудной лимфатический проток может достигать 20 л/сут [71]. Лимфа из сосудов печени пропотевает в брюшную полость, и устанавливается динамическое равновесие с процессом всасывания её в кишечные капилляры. Общее количество белка в асцитической жидкости ниже, чем в плазме, но соотношение белковых фракций не изменяется.

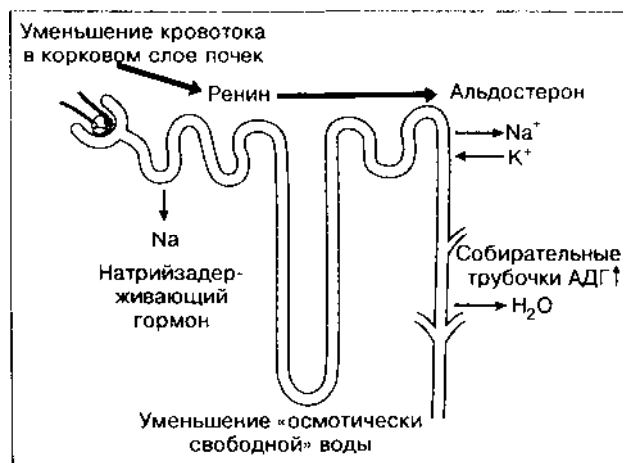


Рис. 9-1. Изменения в почках при асците. Снижение кровотока в корковом слое почек приводит к высвобождению ренина и повышению уровня альдостерона. Уменьшение объёма внеклеточной жидкости ведёт к усиленной реабсорбции натрия. Снижается клиренс «осмотически свободной» воды. Роль антидиуретического гормона (АДГ) при этом невелика.

Механизмы возникновения асцита

Теория «недостаточного наполнения сосудистого русла»

Принято считать, что почки ответственны за уменьшение эффективного объёма циркулирующей плазмы (часть общего объёма циркулирующей плазмы, стимулирующая волюморецепторы; рис. 9-1). Высокое венозное давление в портальной системе, расширение висцеральных и периферических сосудов с открытием артериовенозных шунтов, а также гипоальбуминемия способствуют уменьшению наполнения центрального артериального русла. Почки реагируют на недостаток объёма циркулирующей крови и задерживают больше воды и соли [12]. Подтвердить эту точку зрения сложно, так как точно измерить эффективный объём циркулирующей плазмы у больных с асцитом довольно трудно. Косвенное подтверждение уменьшения эффективного объёма циркулирующей плазмы получено путём определения уровня гормонов. Недостаточное наполнение центрального сосудистого русла приводит к активации барорецепторов и повышению уровня норадреналина в плазме (маркёр активности периферической симпатической нервной системы). Это было показано у больных циррозом печени, у которых была нарушена нормальная экскреция воды при водной нагрузке [8,9]. Увеличение эффективного объёма циркулирующей плазмы путём погружения больного в воду [14] или наложения перитонеовенозного шунта может увеличить диурез.

Гиперсекреция вазопрессина, усиливая абсорбцию воды в собирательных трубочках почек, может приводить к задержке воды и гипонатриемии разведения [3].

Последствия уменьшения эффективного объёма циркулирующей плазмы различны (рис. 9-2). Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к усиленному выбросу альдостерона. Усиление активности симпатической нервной системы сопровождается повышением уровня норадреналина в крови. Возможно, этим объясняются

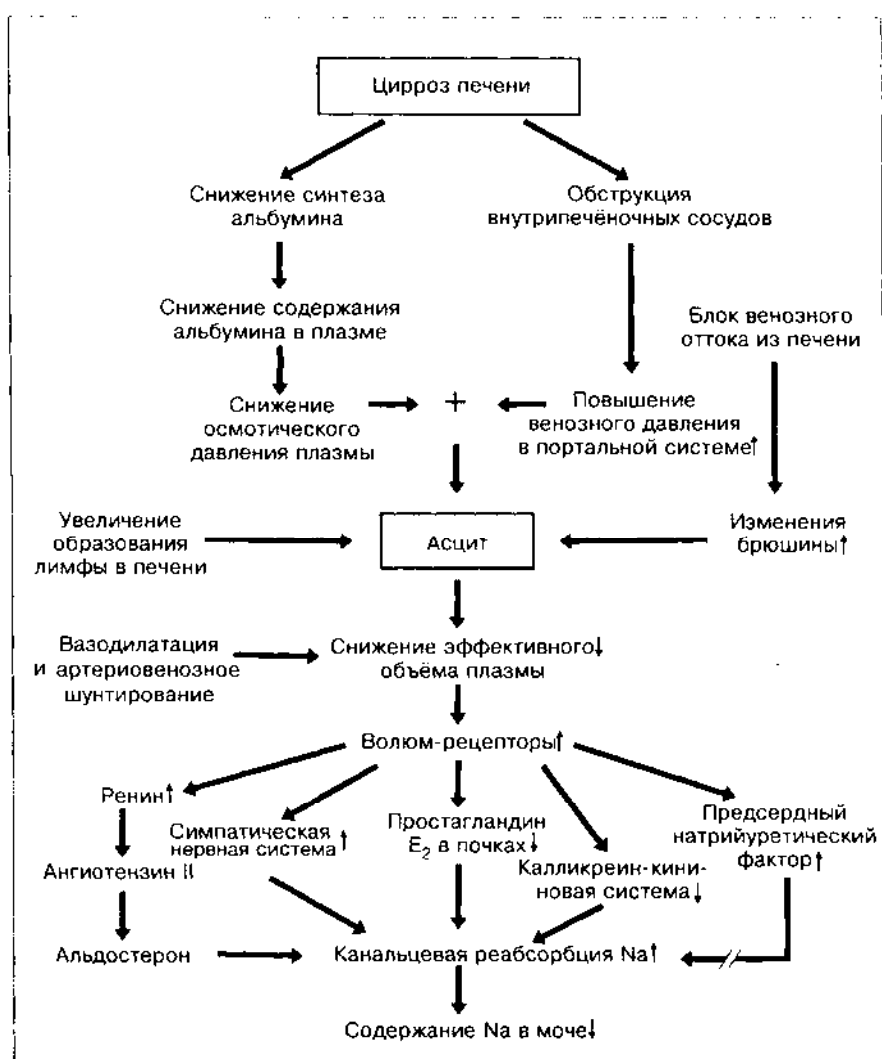


Рис. 9-2. Вероятные механизмы асцита при циррозе печени.

сужение почечных сосудов и некоторые гемодинамические нарушения, наблюдаемые при циррозе печени.

Уровень брадикинина и других кининов, синтезируемых в почках и влияющих на внутрипочечный кровоток и обмен натрия в почках, при циррозе снижен.

Теория «избыточного наполнения сосудистого русла»

Согласно этой теории, на начальном этапе, ещё до формирования асцита, происходит неадекватная задержка натрия и воды, приводящая к увеличению объёма циркулирующей плазмы [30]. Повышенное венозное давление в печени передаётся на синусоиды, являющиеся висцеральной барорецепторной зоной и имеющие богатую пресинусоидальную иннервацию. В пользу этой теории свидетельствует то, что спонтанный диурез может наблюдаться при отсутствии дальнейшего увеличения объёма циркулирующей плазмы; увеличения объёма циркулирующей плазмы часто недостаточно, чтобы вызвать увеличение диуреза, а на ранних стадиях поражения гемодинамические нарушения могут не выявляться. В дальнейшем происходит расширение периферических сосудов (артериол, капилляров и вен) и возникает дефицит наполнения артериального русла, поскольку усиление реабсорбции натрия в почках происходит в меньшей степени, чем прогрессирование вазодилатации.

Гипотеза дилатации периферических артерий [57]

В этой гипотезе объединены обе описанные выше классические теории. Согласно этой гипотезе, ни развитие асцита и вызванная гиповолемией задержка натрия и воды (недостаточное наполнение), ни первичная задержка натрия и воды почками с увеличением объёма циркулирующей крови и развитием асцита (избыточное наполнение) не являются основными или пусковыми механизмами асцита при циррозе. У больных циррозом печени расширяются периферические артерии и открываются артериовенозные анастомозы (рис. 9-3). Это приводит к снижению кровенаполнения артерий, увеличению сердечного выброса и повышению уровня ренина, альдостерона, норадреналина и вазопрессина. В результате происходят сужение сосудов почек и задержка воды и натрия и в итоге развитие гепаторенального синдрома.

Сосудорасширяющие факторы. При хронических заболеваниях печени ключевую роль в развитии асцита играет нарушение системного и висцерального кровообращения по гипердинамическому типу. Сосудорасширяющие вещества (например, оксид азота [42], субстанция P [16]) чаще всего имеют кишечное происхождение. Их синтезируют эндотелиальные клетки под влиянием эндотоксинов и цитокинов, которые проникают в кровоток в результате повышения проницаемости кишечной стенки и наличия портосистемных шунтов (см. главу 6).

Изменения функции почек

Предсердный натрийуретический фактор (ПНФ) — сильный сосудорасширяющий пептид, оказывающий натрийуретическое действие, образуется в предсердиях, вероятно, в ответ на увеличение объёма циркулирующей крови [70]. На ранней (компенсированной) стадии цирроза печени ПНФ поддерживает нормальный уровень натрия, противодействуя более слабым антинатрийуретическим факторам. Позже этот механизм становится неэффективным из-за развития невосприимчивости почек к действию ПНФ. Роль этого фактора в механизме задержки натрия при циррозе печени, по-видимому, не является определяющей.

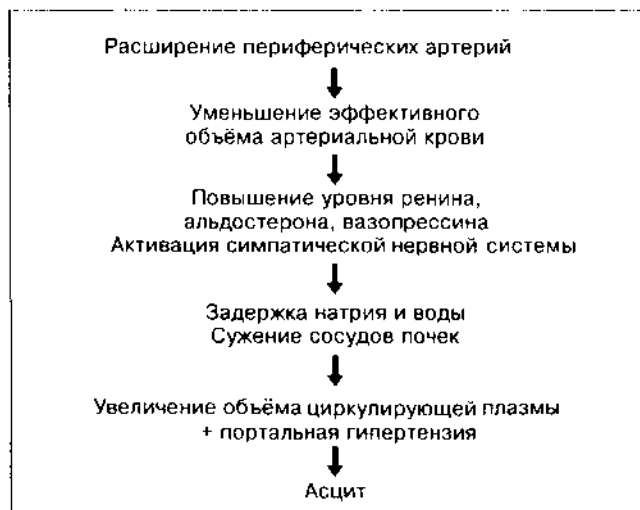


Рис. 9-3. Гипотеза дилатации периферических артерий [57].

Из-за усиленной реабсорбции натрия в проксимальных канальцах в дистальный отдел петли Генле поступает недостаточное количество «осмотически свободной» воды, в результате чего нарушается её *экскреция* (см. рис. 9-1). Применение осмотических диуретиков позволяет увеличить поступление натрия в дистальные канальцы и тем самым усилить экскрецию воды.

Содержание калия в крови нормальное или несколько снижено, но количество обмениваемого калия уменьшается. Это вызвано не только чрезмерными потерями калия в результате вторичного альдостеронизма, но и неспособностью клеток поддерживать необходимый уровень внутриклеточного калия (истощение клеток). Дефициту калия способствует также уменьшение мышечной массы. При алкоголизме потере калия способствует также понос.

Для адекватной экскреции натрия необходимы *нормальный почечный кровоток и нормальная скорость клубочковой фильтрации*. У больных циррозом печени эти показатели могут быть снижены в результате интенсивной диуретической терапии, поражения почек, сдавления почечных вен вследствие напряжённого асцита, сужения почечных сосудов или артериальной гипотензии при хронической печёночной недостаточности.

Нестероидные противовоспалительные препараты (например, индометацин), ингибирующие синтез простагландинов (угнетение активности циклооксигеназы), больным циррозом печени противопоказаны, поскольку уменьшают клубочковую фильтрацию и приводят к олигурии [36]. И наоборот, инфузия арахидоновой кислоты усиливает кровоток в мозговом слое почек за счёт усиленного образования простагландинов (см. рис. 9-2).

Циркуляция асцитической жидкости

Асцитическая жидкость постоянно обменивается с кровью через обширную сеть капилляров в висцеральной брюшине. Её составные части находятся в динамическом равновесии с компонентами плазмы. Переход жидкости в брюшную полость и обратно в кровь играет жизненно важную роль. Асцитическая жидкость циркулирует непрерывно, и каждый час благодаря быстрому переносу веществ в обоих направлениях обменивается около половины её общего количества.

Заключение (см. рис. 9-1, 9-2, 9-3)

Согласно теории «недостаточного наполнения сосудистого русла», задержка натрия и воды вторична и обусловлена уменьшением эффективного объёма крови в результате чрезмерного расширения сосудистого русла внутренних органов. Следствием этого являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической нервной системы и выброс простагландина *E_u* которые приводят к изменению функции почек. Натрийуретическому фактору отводится второстепенная роль.

Теория «избыточного наполнения сосудистого русла» предполагает первичную задержку натрия с последующим увеличением объёма циркулирующей плазмы и переходом жидкости в межклеточное пространство.

Не исключается роль активного переноса жидкости через мембрану капилляров брюшины. Формированию асцита также способствует повышение давления внутри синусоидов при циррозе печени и усиленное образование лимфы при обструкции печёночных вен.

Клинические проявления

Начальные признаки

Асцит может возникнуть внезапно или развиваться постепенно в течение нескольких месяцев, сопровождаясь метеоризмом.

Внезапное появление асцита наблюдается при печёочно-клеточной недостаточности, развившейся в результате кровотечения, шока, инфекции или алкогольного эксцесса. Это может быть связано с падением уровня альбумина в крови и уменьшением количества внутрисосудистой жидкости. У больных с низким уровнем альбумина в сыворотке резкое нарастание асцита может быть вызвано закупоркой воротной вены.

При постепенном развитии асцита прогноз хуже, что, возможно, связано с отсутствием какого-либо определённого устранимого причинного фактора.

Происходит постепенное увеличение живота, может появиться одышка.

Обследование

Кожа больных обычно имеет землистый цвет, сухая, отмечаются признаки обезвоживания и выраженная мышечная атрофия. Тонкие конечности и увеличенный живот делают больного похожим на паука. Выделяют незначительный, умеренный и напряжённый асцит.

Причиной увеличения живота является не только скопление асцитической жидкости, но и раздутые газом петли кишечника; особенно заметно выпячивание боковых контуров живота. Пупок вывернут наружу, расстояние от лобкового симфиза до пупка кажется уменьшенным.

Повышенное внутрибрюшное давление способствует возникновению пупочной, паховой, бедренной, а также послеоперационных грыж. Часто наблюдается отёк мошонки.

Расширенные вены передней стенки живота при асците представляют собой портосистемные коллатерали. Они расходятся от пупка в радиальном направлении и исчезают после устранения асцита. Повышение давления асцитической жидкости приводит к сдавлению нижней полой вены, вызывая развитие кавакавальных коллатералей, которые направляются по боковой стенке живота от паха до рёберной дуги. При лечении асцита и снижении внутрибрюшного давления эти коллатерали исчезают. На коже живота могут образоваться стрии.

Притупление перкуторного звука в боковых отделах живота — наиболее ранний симптом асцита, который выявляется при скоплении в брюшной полости около 2 л жидкости. Локализация притупления отличается от таковой при переполненном мочевом пузыре, опухоли яичника, беременности, при которых в боковых отделах живота определяется тимпанит. При напряжённом асците пропальпировать внутренние органы трудно, но при умеренном количестве жидкости можно выявить баллотирование печени и селезёнки.

При большом количестве жидкости можно обнаружить симптом флюктуации. Это поздний симптом напряжённого асцита.

Над основаниями лёгких перкуторный звук также может быть притуплен из-за смещения диафрагмы вверх.

Вторичные проявления

Плевральный выпот наблюдается у 6 % больных циррозом печени, причем в 67 % случаев он отмечается справа. Асцитическая жидкость пропотевает в плевральную полость через дефекты в диафрагме (рис. 9-4). В пользу этого свидетельствует обнаружение в плевральной полости воздуха или меченного ^{131}I альбумина после введения их в асцитическую жидкость. Левосторонний плевральный выпот может быть признаком туберкулёза [35].

Правосторонний гидроторакс может наблюдаться и у больных без асцита, когда создаваемое при дыхании отрицательное давление в плевральной полости затягивает перитонеальную жидкость через диафрагмальные дефекты [19]. Устранение асцита приводит к исчезновению плеврального выпота. При быстром накоплении выпота необходим торакоцентез. Имеются сообщения об успешном применении трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования с помощью стентов (ТВПШ) [64].

Выпот в плевральную полость может осложниться спонтанной эмпиемой плевры [73].

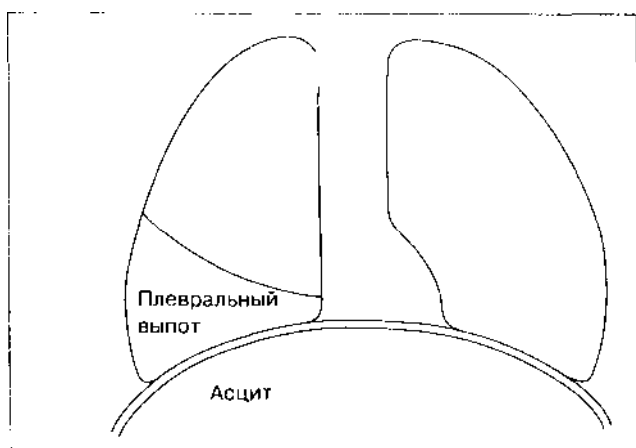


Рис. 9-4. Асцит может сопровождаться правосторонним плевральным выпотом, который обусловлен проникновением асцитической жидкости в плевральную полость через дефекты в диафрагме.

Гипопротеинемические *отёки* часто сопутствуют асциту. Дополнительным фактором их возникновения служит сдавление нижней полой вены асцитической жидкостью.

Верхушечный толчок сердца смещается вверх и влево из-за поднятия диафрагмы.

Набухание шейных вен — результат повышения давления в правом предсердии и плевральной полости вследствие напряжённого асцита и смещения диафрагмы кверху. Стойкое повышение давления в яремных венах, несмотря на контроль асцита, свидетельствует о возможной сердечной недостаточности.

Асцитическая жидкость

Диагностический парацентез (удаление около 50 мл жидкости) необходим всегда, даже если причина асцита очевидна. Осложнения парацентеза, включая перфорацию кишечника и кровотечение, встречаются редко.

Концентрация белка редко превышает 1–2 г%. Высокий уровень белка свидетельствует об инфицировании асцитической жидкости. Синдром Бадда–Киари (закупорка печёночной вены) обычно (но не всегда) сопровождается высоким уровнем белка. При асците, развивающемся на фоне панкреатита, также наблюдается высокий уровень белка.

Градиент между концентрацией сывороточного и асцитического альбумина, превышающий 1,1 г%, указывает на наличие портальной гипертензии.

Концентрация электролитов аналогична таковой во внеклеточной жидкости.

При усиленном диурезе в асцитической жидкости повышается концентрация белка и увеличивается относительное количество лейкоцитов (но не нейтрофилов).

Асцитическая жидкость может быть прозрачной или окрашенной в зеленоватый, соломенно-жёлтый или тёмно-жёлтый цвет. Количество её колеблется в широких пределах (описан случай скопления 70 л асцитической жидкости). Примесь крови обычно свидетельствует о злокачественной опухоли либо о недавно выполненном парацентезе или инвазивном исследовании (биопсия печени, чреспечёночная холангиография, ТВПШ).

Хилёзный асцит содержит большое количество жира, в основном в виде хиломикронов. Это редкое осложнение далеко зашедшего цирроза печени. Источником жира, вероятно, является кишечная лимфа [11].

В обязательное исследование входит определение *концентрации белка и количества лейкоцитов, исследование мазка из осадка и посев асцитической жидкости* на выявление аэробной и анаэробной флоры.

Процент высеваемости микробных культур значительно возрастает, если асцитическую жидкость инокулировать в кровяную среду сразу после её взятия.

Цитологическое исследование. Нормальные эндотелиальные клетки могут напоминать клетки злокачественной опухоли, что приводит к гипердиагностике рака.

Скорость накопления асцитической жидкости различна и зависит от потребления соли с пищей и выделительной функции почек. Скорость реабсорбции асцитической жидкости ограничена 700–900 мл/сут.

Давление асцитической жидкости редко превышает давление в правом предсердии более чем на 10 мм рт. ст. При высоком давлении асцитической жидкости дисккомфорт, испытываемый больным, является показанием к парацентезу. При слишком быстром удалении асцитической жидкости может произойти вазодепрессорный обморок.

Снижение уровня натрия в крови может возникнуть после удаления большого количества жидкости, особенно если больной соблюдал низкосолевою диету. С каждыми 7 л асцитической жидкости теряется около 1000 ммоль натрия, уровень которого быстро восполняется за счёт натрия крови, что приводит к снижению его уровня в сыворотке. Избыток натрия вновь вызывает накопление воды.

Анализ мочи

Количество мочи уменьшено, она имеет более насыщенный цвет и высокую осмолярность.

Суточное выведение натрия значительно снижено и обычно не превышает 5 ммоль, а в тяжелых случаях – 1 ммоль.

Методы визуализации

На обзорных рентгенограммах брюшной полости отмечается «матовый» фон. Расширение петель кишечника можно принять за признаки кишечной непроходимости. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография выявляют свободное пространство вокруг печени, позволяя обнаружить даже небольшое количество асцитической жидкости (рис. 9–5).

Дифференциальный диагноз

Асцит при злокачественной опухоли. Могут наблюдаться симптомы, в том числе и локальные, первичной опухоли. После парацентеза можно пропальпировать увеличенную бугристую печень. Содержание белка, а также ЛДГ в асцитической жидкости высокое.

Низкий сывороточно-асцитический градиент альбумина, не превышающий 1,1 г%, позволяет предполагать наличие опухоли [11].

Туберкулёзный асцит можно заподозрить при алкогольном истощении. Часто он сопровождается лихорадкой. После парацентеза можно пропальпировать бугристый саль-

ник. В асцитической жидкости обычно высокое содержание белка и лимфоцитов, иногда обнаруживаются нейтрофилы. Необходимы посев осадка на специальные среды и окраска препарата на микобактерии туберкулёза.

Констриктивный перикардит. Диагностические признаки включают очень высокое давление в яремных венах, парадоксальный пульс, обызвествление перикарда на рентгенограммах, характерные изменения на электрокардиограмме и эхокардиограмме.

Синдром Бадда—Киари также необходимо исключить, особенно если концентрация белка в асцитической жидкости высокая.

Опухоль яичника можно заподозрить, если перкуторный звук в боковых отделах живота обычный и максимальная выпуклость живота обращена кпереди и расположена ниже пупка.

Асцит при панкреатите редко бывает значительным. Возникает как осложнение острого панкреатита. В асцитической жидкости очень высок уровень амилазы.

Инфицированный асцит при *перфорации кишечника* характеризуется низкой концентрацией глюкозы и высокой концентрацией белка.

Спонтанный бактериальный перитонит

(табл. 9-1)

Асцитическая жидкость может инфицироваться без видимой причины или после парацентеза. Спонтанный перитонит осложняет течение асцита примерно у 8% больных циррозом печени, особенно часто при тяжёлом декомпенсированном течении. В большинстве случаев инфицирование происходит во время госпитализации. У таких больных чаще развиваются желудочно-кишечное кровотечение и почечная недостаточность, требующие срочного хирургического или консервативного лечения.

Инфицирование происходит гематогенным путём и в 90% случаев вызвано одним возбудителем (рис. 9-6), обычно кишечной группы. Проникновению микробов в кровь способствует нарушение проницаемости кишечной стенки при циррозе. В брыжеечных лимфатических узлах обнаруживаются бактерии [53]. Защитные механизмы при циррозе печени нарушены, бактерицидная активность асцитической жидкости снижена. Угнетена также функция ретикулоэндотелиальной системы. При алкоголизме нарушается функция нейтрофилов. Асцитическая жидкость становится благоприятной средой для роста бактерий, дефицит опсонинов нарушает нормальный фагоцитоз. «Опсоническая» активность асцитической жидкости прямо пропорциональна количеству белка, поэтому спонтанный бактериальный перитонит чаще возникает при концентрации белка менее 1 г%.

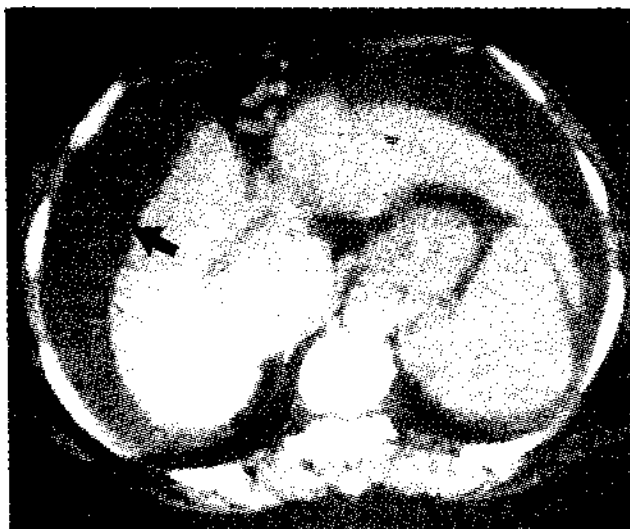


Рис. 9-5. Компьютерная томограмма. Видны сморщенная цирротическая печень, увеличенная селезёнка и асцит (указано стрелкой).

Таблица 9-1. Спонтанный бактериальный перитонит

Обычно возникает при наличии асцита у больных циррозом печени прогностических групп В и С по Чайлду
Клинические проявления могут отсутствовать и количество лейкоцитов может быть в пределах нормы
Концентрация белка в асцитической жидкости обычно меньше 1 г%
Обычно мономикробная грамотрицательная флора
Необходимо начать антибиотикотерапию, если в асцитической жидкости количество нейтрофилов превышает 250 в 1 мм ³
Смертность достигает 50%
У 69% больных наблюдается рецидив в течение года

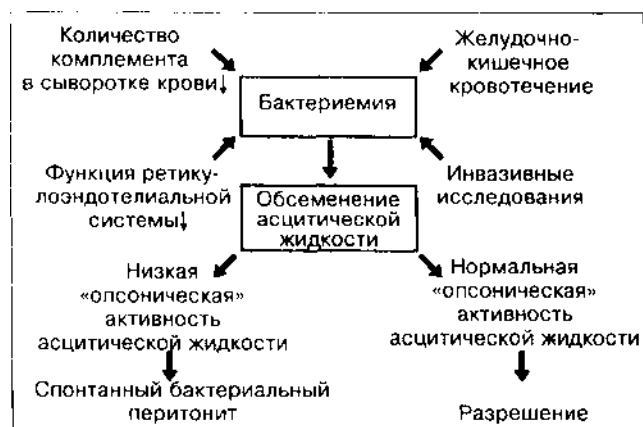


Рис. 9-6. Патогенез спонтанного бактериального перитонита у больных циррозом печени.

Перитонит, вызванный полимикробной флорой, обычно развивается как осложнение парацентеза, перфорации или дилатации толстой кишки либо при наличии очага инфекции в брюшной полости.

Количество нейтрофилов в асцитической жидкости превышает 250 в 1 мм³, в посевах обнаруживают рост бактерий. Спонтанный бактериальный перитонит можно заподозрить в тех случаях, когда у больного циррозом печени резко ухудшается состояние, особенно при появлении признаков энцефалопатии. У больных, не имевших прежде асцита, может наблюдаться молниеносная форма спонтанного бактериального перитонита. Уровень белка в асцитической жидкости менее 1 г/мл и высокий уровень билирубина в сыворотке независимо предсказывают развитие спонтанного бактериального перитонита [2]. Особенно велик риск у больных с кровотечением из варикозно-расширенных вен или у перенёсших ранее бактериальный перитонит. Основные симптомы — высокая лихорадка, боль в животе и болезненность брюшной стенки, лейкоцитоз. Однако они могут отсутствовать, и подтвердить диагноз можно лишь после анализа асцитической жидкости.

Если количество нейтрофилов превышает 250 в 1 мм³, антибиотикотерапию нужно начать немедленно.

Число бактерий в асцитической жидкости невелико. Возбудителями чаще всего являются *Escherichia coli* или стрептококки группы D, реже — менингококк [7], *Campylobacter foetus* [65] и бактерии группы *Pasteurella* [18]. Анаэробы выявляются редко. При угнетении функции иммунной системы могут обнаруживаться условно-патогенные микроорганизмы. Посев крови выявляет рост микробов в 80% случаев.

Мономикробная обсеменённость асцитической жидкости без увеличения числа нейтрофилов может исчезнуть и без лечения, но иногда возможно развитие спонтанного бактериального перитонита [50].

Прогноз

Худший прогноз наблюдается при значительном нарастании уровня билирубина и креатинина в крови и выраженном лейкоцитозе.

Больничная летальность при спонтанном бактериальном перитоните достигает 50%, а у 69% выживших больных в течение года возникает рецидив, приводящий к смерти 50% из них [67].

Прогноз зависит от наличия недавнего желудочно-кишечного кровотечения [10], тяжести инфекции и степени печёночной и почечной недостаточности [33].

Лечение

Обычно эффективно парентеральное введение цефалоспоринов третьего поколения, например цефотаксима, в течение 5 дней [48, 52, 68]. Пероральные фторхинолоны (офлоксацин) дешевле и так же эффективны в большинстве случаев.

Профилактическое применение антибиотиков в амбулаторных условиях снизило частоту рецидивов, однако показатель выживаемости не изменился. Обычно применяют норфлоксацин в дозе 400 мг/сут в течение 2–3 нед, однако при этом появляются резистентные штаммы бактерий, что нужно учитывать, если в последующем планируется трансплантация печени. Триметоприм/сульфаметоксазол – более дешёвый, но столь же эффективный препарат [60]. Диуретическая терапия повышает общее содержание белка и «опсонизирующую» активность асцитической жидкости [51]. Парацентез не даёт таких эффектов, но при этом не повышается также риск возникновения спонтанного бактериального перитонита как непосредственно после парацентеза, так и в отдалённые сроки [61].

Рецидивирующий спонтанный бактериальный перитонит, если нет других препятствий, является показанием к трансплантации печени.

Лечение асцита у больных циррозом печени

Диуретические препараты или парацентез эффективны в большинстве случаев. Однако даже при хорошем начальном ответе не исключена возможность развития в последующем почечной недостаточности или энцефалопатии. Показаниями к лечению асцита являются:

Асцит неясного генеза. Уменьшение количества асцитической жидкости облегчает пальпацию живота и проведение таких процедур, как пункционная биопсия, скинтиграфия и флебография.

Большой асцит, сопровождающийся болями в животе и одышкой.

Напряжённый асцит с изъязвлением и угрозой разрыва пупочной грыжи. Это осложнение сопровождается высокой летальностью и может привести к развитию шока и почечной недостаточности.

Лечить асцит у больных циррозом труднее, чем другие формы накопления жидкости в организме. Диуретическая терапия может привести к электролитным нарушениям, энцефалопатии и почечной недостаточности.

Ограничение физической активности уменьшает количество метаболитов, образующихся в печени. В положении больного лёжа усиливается портальный венозный и почечный кровоток. Суточный диурез и масса тела являются адекватными показателями эффективности лечения, которые нужно измерять ежедневно в одно и то же время. Определённое, хотя и не столь существенное, значение имеет исследование содержания электролитов в моче. У госпитализированных больных 2 раза в неделю определяют уровень электролитов в крови. Терапия включает ограничение соли в пище, диуретические препараты и парацентез (табл. 9–2).

В лёгких случаях (при амбулаторном лечении) бывает достаточно диеты и диуретической терапии, но при госпитализации больного лечение обычно начинают с парацентеза. По данным гепатологов Европы, 50 % врачей используют парацентез до начала диуретической терапии [1]. При этом 50% полностью удаляют асцитическую жидкость, другие 50% считают достаточным лишь уменьшение асцита до облегчения симптомов.

У больных с асцитом, не ограничивающих потребление соли с пищей, суточная экскреция натрия с мочой снижена до 10 ммоль (0,2 г) и менее.

Таблица 9-2. Основные принципы лечения асцита

Постельный режим. Диета с низким содержанием натрия (не более 22 ммоль/сут). Ограничивают приём жидкости до 1 л в сутки. Определяют уровень электролитов в сыворотке и моче. Ежедневно измеряют массу тела, диурез. Исследуют асцитическую жидкость

При напряжённом асците оценивают показания к парацентезу (см. табл. 9-6)

Спиринолактон по 200 мг/сут

После 4 дней лечения рассматривают показания к добавлению фуросемида по 80 мг/сут. Осуществляют контроль за уровнем электролитов в сыворотке

Показания для отмены диуретических препаратов: прекоматозное состояние, «хлопающий» тремор, гипокалиемия, азотемия или алкалоз

Продолжают измерение массы тела. При необходимости увеличивают дозу диуретиков

Внепочечные потери его достигают 0,5 г. Употребление более 0,75 г натрия в сутки ведёт к развитию асцита; при этом каждый грамм натрия задерживает 200 мл жидкости. Поэтому в сутки с пищей должно поступать не более 22 ммоль (0,5 г) натрия, а количество жидкости нужно ограничить до 1 л.

Основные диетические рекомендации

1. Пищу готовят без добавления соли. Соли на столе быть не должно. Вместо неё используют заменители.

2. Употребляют бессолевой хлеб, сухари, печенье и хлебцы, а также бессолевое масло и маргарин (без ограничений).

3. Такие приправы, как лимонный сок, цедра апельсина, лук, уксус, чеснок, бессолевой кетчуп и майонез, перец, горчица, шалфей, тмин, петрушка, майоран, лавровый лист, гвоздика и экстракт дрожжей (с низким содержанием соли), помогают сделать блюда более приятными на вкус.

4. Исключают любые продукты, содержащие пекарный порошок и питьевую соду (пирожные, бисквитное печенье, крекеры, торты, выпечка и обычный хлеб).

5. Исключают соленья, оливки, ветчину, бекон, солонину, языки, устриц, мидии, копчёную сельдь, рыбные и мясные консервы, рыбный и мясной паштет, колбасу, майонез, различные баночные соусы и все виды сыров, а также мороженое.

6. Исключают все виды круп, кроме манной. Исключают солёные консервированные продукты. Свежие фрукты можно заменить консервированными (из компотов). Для приготовления пищи можно использовать сахарную пудру и муку.

7. Разрешают 100 г говядины или мяса домашней птицы, кролика или рыбы и одно яйцо в сутки. Одно яйцо может заменить 50 г мяса.

8. Молоко ограничивают до 250 мл в сутки. Разрешается есть сметану.

9. Можно есть варёный рис (без соли).

10. Разрешают любые овощи и фрукты в свежем виде или в виде блюд, приготовленных в домашних условиях.

11. Исключают конфеты, пастилу и молочный шоколад.

Большинство продуктов с высоким содержанием белка, такие как мясо, яйца и молочные продукты, содержат много натрия. Поэтому рацион нужно дополнять белковой пищей с низким содержанием натрия. В пищу употребляют бессолевой хлеб и масло. Все блюда готовят без добавления соли. Сейчас выпускаются различные продукты, включая супы, с низким содержанием натрия. Возможно назначение диеты с энергетической ценностью

1500–2000 ккал, содержащей 70 г белка и 22 ммоль натрия в сутки (табл. 9-3). Диета должна быть по существу вегетарианской.

Погрешности в диете часто служат причиной плохо поддающегося лечению (резистентного, рефрактерного) асцита. При употреблении большого количества соли даже сочетанное применение современных мочегонных препаратов в высоких дозах окажется неэффективным.

Соблюдением режима и диеты у части больных удастся достичь лечебного эффекта достаточно быстро и без диуретиков. Обычно это больные:

- с впервые появившимся асцитом и отёками;
- с уровнем суточной экскреции натрия более 10 ммоль;
- с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (клиренсом креатинина);
- с обратимым поражением печени (например, жировая печень при алкогольной болезни);
- с остро развившимся асцитом при инфекционном заболевании или кровотечении;

Таблица 9–3. Примерный суточный рацион при бессолевой диете

Энергетическая ценность 2000—2200 ккал

Содержание белка до 70 г

Содержание натрия 18–20 ммоль (380–450 мг) в сутки

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

Обед

60 г говядины или мяса домашней птицы или 90 г белой рыбы Картофель Зелень или листовой салат Фрукты (свежие или печёные)

Полдник

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

Ужин

Суп без соли или грейпфрут

Говядина, мясо домашней птицы или рыба (как на обед)

Картофель

Зелень или листовой салат

Фрукты (свежие или печёные) или желе из фруктового сока и желатина Сметана Чай или кофе с молоком*

* Количество жидкости не должно превышать указанной суточной нормы.

- с асцитом, развившимся после употребления большого количества натрия (натрийсодержащие антациды или слабительные, минеральная вода с высоким содержанием натрия).

Диуретическая терапия

Дозировку и частоту приёма препарата подбирают индивидуально для каждого больного.

Мочегонные препараты делятся на две основные группы (рис. 9–7, табл. 9–4). В первую группу входят тиазидовые диуретики, фуросемид, буметамид, музолимин и этакриновая кислота. Это сильные натрий- и калийуретики. Поэтому при лечении только этими диуретиками дополнительно назначают препараты, содержащие хлорид калия.

Ко второй группе относятся спиронолактон (антагонист альдостерона), триамтерен и амилорид, являющиеся слабыми калийсберегающими натрий-уретиками. Поэтому нет необходимости в дополнительном назначении препаратов калия. Обычно рекомендуют начинать лечение с одного из препаратов этой группы и затем, если нужно, добавлять препарат первой группы (табл. 9–5).

Таблица 9-4. Диуретики, применяемые для лечения асцита

Выведение с мочой	
Петлевые калий- и натрийуретики	Фуросемид Буметамид
Дистальные калийсберегающие натрийуретики	Спинолактон Триамтерен Амилорид

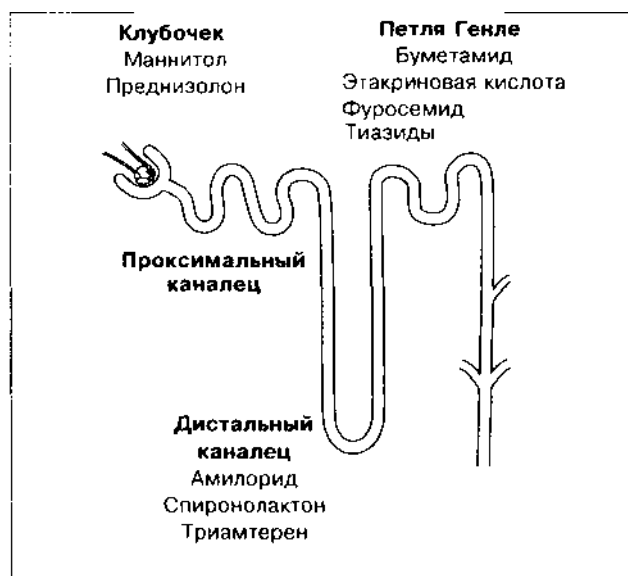


Рис. 9-7. Локализация действия диуретиков.

Таблица 9-5. Лечение асцита в зависимости от суточной экскреции натрия

Суточная экскреция натрия, ммоль	Лечение
Менее 5	Калийсберегающие или петлевые диуретики
5-25	Калийсберегающие диуретики
Более 25	Только бессолевая диета

При поступлении больного в стационар необходимо определить суточную экскрецию натрия, что облегчает подбор диуретика и контроль за эффектом лечения (см. табл. 9-5).

Диуретики длительного действия, такие как тиазиды и этакриновая кислота, менее показаны больным с заболеванием печени, поскольку они действуют длительно и могут усугублять развившиеся электролитные нарушения. Даже после отмены препарата могут продолжаться потеря калия с мочой и нарастание алкалоза.

Обычно лечение начинают со спинолактона по 200 мг/сут, достигая хорошего мочегонного эффекта. Длительное применение спинолактона иногда служит причиной болезненной гинекомастии у мужчин. В таких случаях его следует заменить на амилорид по 10-15 мг/сут и, если необходимо, добавить буметамид или фуросемид.

Фуросемид может быть неэффективен при выраженном гиперальдостеронизме, когда натрий, не реабсорбированный в петле Генле, абсорбируется в дистальном отделе нефрона.

Диуретическая терапия неэффективна у больных с выраженной печёночно-клеточной недостаточностью, большинство из которых погибают в первые 6 мес от начала лечения. У этих больных приходится в конце концов прекращать диуретическую терапию из-за прогрессирующей уремии, артериальной гипотонии и энцефалопатии.

Уровень реабсорбции асцитической жидкости ограничен 700–900 мл в сутки. При усилении диуреза до 3 л в сутки теряется значительное количество неасцитической внеклеточной жидкости, что приводит к уменьшению отёков и наполнения венозного русла. Это безопасно, пока существуют отёки; при этом диурез может превышать 2 л в сутки [46]. Если стимуляция диуреза продолжается после исчезновения отёков и потеря жидкости превышает лимит реабсорбции асцита, то это приводит к уменьшению объёма циркулирующей плазмы. При этом почечный кровоток снижается, что способствует развитию функциональной почечной недостаточности (*гепаторенальный синдром*).

У ряда больных длительное время после выписки из больницы нет необходимости в дальнейшем приёме диуретиков. Однако большинству больных следует соблюдать диету и продолжать приём диуретиков в индивидуальном режиме.

Осложнения

Энцефалопатия обычно развивается при форсированном диурезе и вызвана гипокалиемическим гипохлоремическим алкалозом.

Выраженные *электролитные нарушения*, сопровождающиеся азотемией, по-видимому, отражают тяжесть заболевания печени и свидетельствуют о плохом прогнозе [59].

Гипокалиемия — результат действия диуретиков и вторичного альдостеронизма. Уровень калия в крови ниже 3,1 ммоль/л требует отмены диуретика и назначения хлорида калия.

Гипонатриемия вызвана выведением натрия с мочой в результате усиленного диуреза у больных, соблюдающих строгую бессолевую диету. В терминальной стадии болезни гипонатриемия может означать накопление натрия внутри клеток. В сочетании с другими электролитными нарушениями это указывает на особенно плохой прогноз [24]. В этом случае нужно отменить диуретические препараты и ограничить приём жидкости до 500 мл в сутки. Добавление к лечению натрия в этих случаях, когда фактический уровень его в организме, как и воды, повышен, является ошибкой и приводит лишь к увеличению массы тела и развитию отёка лёгких.

Азотемия отражает нарушение почечного кровотока и уменьшение объёма внеклеточной жидкости. В сочетании с выраженными электролитными нарушениями она свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и возможности развития гепаторенального синдрома.

Рекомендации по ведению больных

Больные должны придерживаться рекомендованной бессолевой диеты как можно дольше. Дома они должны использовать напольные весы для ежедневного взвешивания (без одежды) и записывать результаты для представления врачу.

Доза диуретического препарата зависит от тяжести заболевания печени. Обычно достаточно 100–200 мг/сут спиронолактона или 10–20 мг/сут амилорида и дополнительно 40–80 мг/сут фуросемида через день в сочетании с хлоридом калия из расчёта 50 ммоль калия в сутки. Один раз в месяц нужно исследовать содержание электролитов, азота мочевины в крови и проводить функциональные пробы печени. При улучшении функции печени сначала можно отменить фуросемид, а затем и спиронолактон. В дальнейшем диету постепенно расширяют, понемногу добавляя соль в пищу и переходя на обычное питание.

Лечебный парацентез (табл. 9-6)

В 1960-х годах от парацентеза отказывались из-за опасения развития острой почечной недостаточности. Кроме того, потеря примерно 50 г белка с 5 л удалённой жидкости приводила к истощению больных. Интерес к парацентезу возобновился после исследования, в котором удаление 5 л жидкости у больных с асцитом и *периферическими отёками*, находившихся на бессолевой диете и принимавших ограниченное количество жидкости, оказалось безопасным [26]. В дальнейшем одновременно с ежедневным удалением 4-5 л жидкости стали вводить внутривенно 40 г бессолевого альбумина. Позднее была показана эффективность одномоментного удаления около 10 л жидкости за 1 ч в сочетании с внутривенным введением альбумина (6-8 г на 1 л удаляемой жидкости; табл. 9-7) [23, 66].

Таблица 9-6. Лечебный парацентез

Показания к парацентезу

- Напряжённый асцит
- Сочетание асцита с отёками
- Асцит у больных циррозом печени группы В по Чайлду
- Уровень протромбина выше 40%
- Уровень билирубина в сыворотке ниже 170 ммоль/л (10 мг/%)
- Количество тромбоцитов более 40 000 в 1 мм³
- Уровень креатинина в крови менее 3 мг%
- Суточная экскреция натрия более 10 ммоль

Обычные параметры процедуры

- Объём удаляемой жидкости 5-10 л
- Внутривенное введение бессолевого альбумина: по 6 г на 1 л удаляемой жидкости

Таблица 9-7. Тотальный парацентез с внутривенным введением альбумина [66]

Объём 10 л Время процедуры 1 ч

Внутривенное введение бессолевого альбумина по 6 г на 1 л удаляемой жидкости

Показания (см. табл. 9-6)

Преимущества

Однократная процедура

Короткий срок пребывания в больнице

Недостатки

Частота рецидивов не изменяется

Выживаемость больных не изменяется

Нельзя производить при терминальной стадии (больные группы С по Чайлду) цирроза печени

Контролируемые исследования показали, что при применении парацентеза период госпитализации меньше, чем при традиционной диуретической терапии [22], а частота повторной госпитализации, выживаемость и летальность одинаковы. Парацентез противопоказан больным циррозом печени группы С по Чайлду с уровнем билирубина в крови выше 170 ммоль/л (10 мг%), протромбиновым индексом ниже 40%, количеством тромбоцитов меньше 40 000 в 1 мм³, уровнем креатинина выше 3 мг% и суточной экскрецией натрия менее 10 ммоль (см. табл. 9-6).

Полное удаление асцитической жидкости приводит к гиповолемии и повышению уровня ренина в плазме [20]. Степень нарушения функции почек зависит от тяжести заболевания печени и определяет выживаемость больных.

Инфузия альбумина предупреждает развитие гиповолемии. Введение менее дорогих плазмозаменителей, таких как декстран 70 [15] и гемацель, не столь эффективно.

Выводы

Парацентез — безопасное, экономически выгодное лечение асцита при циррозе печени [5]. Противопоказаниями к нему являются терминальная стадия болезни и почечная недостаточность. Внутривенная инфузия бессолевого альбумина возмещает потерю белка при удалении асцитической жидкости.

Нужно помнить, что удаление определённого количества асцитической жидкости приводит лишь к уменьшению живота, а не к излечению асцита. Парацентез должен проводиться на фоне адекватной бессолевой диеты и диуретической терапии.

Резистентный асцит [4]

Резистентный асцит не уменьшается или рецидивирует (например, после парацентеза), несмотря на низкосолевую диету (50 ммоль натрия в сутки) и интенсивную диуретическую терапию (спиронолактон по 400 мг/сут и фуросемид по 160 мг/сут в течение недели). При этом уменьшение массы тела не превышает 200 г в сутки, а суточная экскреция натрия — 50 ммоль.

О резистентном асците говорят также в тех случаях, когда осложнения диуретической терапии не позволяют назначать диуретики в эффективных дозах. Почечная недостаточность, печёночная энцефалопатия и выраженные электролитные нарушения могут являться противопоказаниями к назначению диуретической терапии.

Ультрафильтрация и реинфузия асцитической жидкости [44]

Аппарат для автоматической ультрафильтрации удаляет асцитическую жидкость через катетер для перитонеального диализа. Затем она проходит через ультрафильтр, пропускающий молекулы с молекулярной массой менее 50 000 кДа. В кровь больного возвращается концентрат, содержащий в 2–4 раза больше белка, чем в асцитической жидкости. За сутки может быть удалено до 13 л асцитической жидкости. Эта процедура требует специального оборудования, однако она значительно сокращает время пребывания больного в стационаре.

Портосистемное шунтирование

Портосистемное шунтирование при лечении асцита не получило широкого распространения из-за высокой частоты развития энцефалопатии.

ТВПШ приводит к снижению уровня ренина и альдостерона в плазме и позволяет снизить дозу диуретиков [47, 62, 72]. Возможны ухудшение функции печени и развитие энцефалопатии [43].

Перитонеовенозный шунт (шунт Левина)

Перитонеовенозное шунтирование обеспечивает продолжительный лечебный эффект (на многие месяцы) [29]. Оно вызывает увеличение объёма циркулирующей крови путём непрерывного поступления асцитической жидкости из брюшной полости в общий кровоток (рис. 9–8). Увеличение объёма циркулирующей крови подтверждается снижением в плазме уровней ренина, ангиотензина, норадреналина, антидиуретического гормона и ПНФ. Улучшаются кровоснабжение и функция почек.

Эту операцию выполняют под общим обезболиванием на фоне профилактического введения антибиотиков. Брюшную полость дренируют с помощью длинной перфорированной пластиковой трубки, достигающей области таза. Трубку соединяют с реагирующим на изменение давления клапаном, который располагают экстраперитонеально. Он в свою очередь соединен с силиконовой трубкой, которая проходит в подкожном канале от живота до шеи. На шее трубку проводят через внутреннюю яремную вену в верхнюю полую вену. При смещении вниз диафрагмы во время вдоха давление внутрибрюшной жидкости нарастает, в то время как давление в верхней полых вене и в грудной полости падает. Таким образом при дыхании возникает сила, открывающая клапан и засасывающая жидкость в верхнюю полую вену.

Эта операция устраняет асцит на длительное время. Однако число осложнений велико. Периоперационная летальность составляет около 18 % [39], а по некоторым данным, достигает 52 % [56]. Обычно после операции развивается легкая форма ДВС-синдрома, вызванного попаданием в кровь прокоагулянтов и коллагена, содержащихся в асцитической жидкости [6]. ДВС-синдром может протекать тяжело и привести к летальному исходу. Удаление асцита и введение солевых растворов перед шунтированием служат профилактикой осложнений. К ранним осложнениям относятся подтекание асцитической жидкости из операционной раны, кровотечение из варикозно-расширенных вен и отёк лёгких. Позднее развиваются инфекционные осложнения, чаще – эндокардит правых отделов сердца. Несмотря на высокую частоту повторных госпитализаций в связи с нарушением функции шунта, необходимость в них возникает реже, чем при повторных парацентезах. Продолжительность пребывания больного в стационаре зависит от тяжести основного заболевания. Операция противопоказана при гепаторенальном синдроме [13].

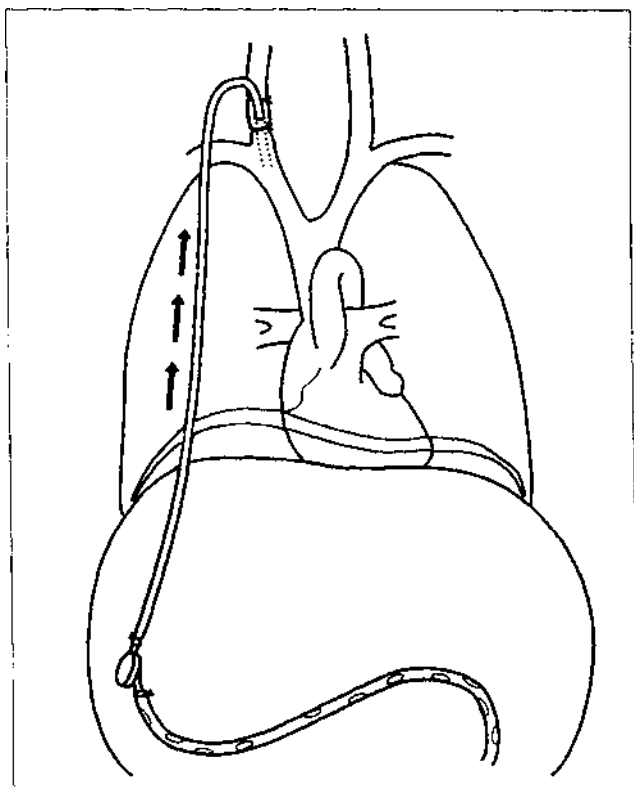


Рис. 9-8. Перитонеовенозный шунт.

В многоцентровом исследовании не выявлено преимуществ шунтирования по Ле Вину по сравнению с парацентезом независимо от применения диуретиков. Эффект лечения через месяц после шунтирования был лучше, но при этом показатель выживаемости оказался ниже. Однако через год эффективность лечения и показатель выживаемости были примерно одинаковыми в обеих группах больных. Наложение перитонеовенозного шунта позволяет быстрее удалить асцитическую жидкость, однако на про-

гноз заболевания не влияет [63]. Больным циррозом печени группы С по Чайлду операция противопоказана.

Прогноз

Прогноз у больных циррозом печени при развитии асцита всегда неблагоприятный. Он несколько лучше, если асцит нарастает быстро, например при желудочно-кишечном кровотечении.

Показатель 2-летней выживаемости больных циррозом печени при развитии асцита составляет лишь 40 %. Многое зависит от причины асцита. При печёночно-клеточной недостаточности, сопровождающейся желтухой и печёночной энцефалопатией, болезнь протекает тяжело и прогноз гораздо хуже. Если основной причиной является выраженная портальная гипертензия, то лечение может оказаться эффективным. Прогноз также зависит от функции почек [58].

Асцит нельзя отделять от его основной причины – заболевания печени. И хотя асцит можно контролировать, больной может умереть от другого осложнения, например от кровотечения, печёночной комы или первичного рака печени. Неясно, увеличивает ли устранение асцита продолжительность жизни, однако оно, несомненно, улучшает качество жизни больных.

Функциональная почечная недостаточность (гепаторенальный синдром)

Гепаторенальный синдром развивается при хронических заболеваниях печени (часто при алкогольной болезни), тяжёлой печёночной недостаточности и портальной гипертензии. Он характеризуется снижением функции почек, выраженными нарушениями артериального кровотока и активности эндогенных вазоактивных систем. В почках происходит вазоконстрикция, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации [27]. Во внепочечных сосудах преобладает расширение артерий, и в результате снижается общее сосудистое сопротивление с развитием артериальной гипотензии. Аналогичный синдром наблюдается при острой печёночной недостаточности. При гистологическом исследовании почки обычно имеют нормальное строение, что свидетельствует о функциональной природе почечной недостаточности. Описаны случаи успешной пересадки таких почек и их нормального функционирования в организме реципиента [28]. Отмечено также, что после трансплантации печени функция почек восстанавливается.

Гепаторенальный синдром характеризуется почечной недостаточностью с нормальной функцией почечных канальцев (табл. 9-8). Он редко бывает причиной госпитализации и обычно развивается во время лечения в стационаре, когда происходит резкое уменьшение объёма внутрисосудистого русла из-за слишком интенсивной диуретической терапии, парацентеза или поноса. Классические симптомы уремии обычно отсутствуют. Прогноз крайне неблагоприятный.

Гепаторенальный синдром можно разделить на два типа. Для первого типа характерно быстро прогрессирующее (менее чем за 2 нед) снижение функции почек с повышением исходного уровня креатинина крови в 2 раза (более 2,5 мг%), или уменьшением на 50% исходного суточного клиренса креатинина (менее 20 мл/мин).

При втором типе гепаторенального синдрома почечная недостаточность развивается постепенно.

В начальной, преазотемической стадии нарушения функции почек наблюдается недостаточное выделение мочи при водной нагрузке, снижение экскреции натрия и развитие гипонатриемии. Обычно уже имеются тяжёлые нарушения функции печени и асцит.

Развитие синдрома характеризуется прогрессирующей азотемией, обычно сопровождающейся печёночной недостаточностью и плохо поддающимся лечению асцитом. Больные жалуются на отсутствие аппетита, слабость и сильную утомляемость. Уровень азота мочевины в крови повышен. Всегда имеется гипонатриемия. Натрий усиленно реабсорбируется в почечных канальцах, что приводит к повышению осмолярности мочи. Происходит накопление жидкости в организме, несмотря на нормальный объём мочи, малосолевую диету и

Таблица 9-8. Критерии диагностики гепаторенального синдрома

Основные

Хроническое заболевание печени, осложненное асцитом Низкая скорость клубочковой фильтрации: уровень креатинина в сыворотке более 1,5 мг/% клиренс креатинина (за 24 ч) менее 4 мл/мин Отсутствие шока, тяжёлого инфекционного процесса, обезвоживания или приёма нефротоксичных препаратов

Протеинурия менее 500 мг/сут

Отсутствие улучшения после восполнения объёма циркулирующей плазмы

Дополнительные

Диурез менее 1 л/сут

Содержание натрия в моче менее 10 ммоль/л

Осмолярность мочи больше осмолярности плазмы

Содержание натрия в сыворотке крови менее 13 ммоль/л диуретическую терапию. На более поздней стадии появляются тошнота, рвота и жажда. Больной заторможен. Клиническая картина бывает неотличима от проявлений печёночной энцефалопатии.

Уровень мочевины и креатинина в сыворотке прогрессивно нарастает. Количество натрия в сыворотке обычно не превышает 120 ммоль/л. Анализ мочи не выявляет изменений. Выделение натрия с мочой очень низкое. Может развиваться острый канальцевый некроз почек. Асцит не поддаётся лечению. В терминальной стадии, при глубокой коме, артериальное давление падает, диурез резко уменьшается. Терминальная стадия может длиться от нескольких дней до 6 нед и более.

Иногда трудно различить проявления печёночной и почечной недостаточности, однако больные при наличии азотемии чаще погибают ещё до развития полной клинической картины почечной недостаточности. Смерть обусловлена печёночной недостаточностью; выживаемость зависит от обратимости поражения печени.

Ятрогенную почечную недостаточность у больных циррозом печени нужно дифференцировать с истинным гепаторенальным синдромом, поскольку она поддаётся лечению и имеет более благоприятный прогноз (табл. 9-9). Возможные причины ятрогенной почечной недостаточности – передозировка диуретиков, профузный понос, вызванный, например, применением лактулозы. Нестероидные противовоспалительные препараты, снижая выработку простагландинов в почках, приводят к уменьшению скорости клубочковой фильтрации и клиренса «осмотически свободной» воды [17]. Нефротоксическое действие препаратов, например циклоспорина, аминогликозидов [31] или демеклоциклина, можно диагностировать, определив содержание β_2 -микроглобулина в моче. Отложение IgA и комплемента в мезангии почечных клубочков осложняет течение цирроза, особенно при алкоголизме. Это проявляется протеинурией, микрогематурией и цилиндрурией [41].

Дуплексное доплеровское ультразвуковое исследование позволяет оценить сопротивление артериального русла почек [54]. При циррозе, не сопровождающемся азотемией и асцитом, оно всегда повышено, что может указывать на высокий риск развития гепаторенального синдрома. [45]. Сопротивление артериального русла значительно нарастает при появлении асцита и гепаторенального синдрома и является прогностическим признаком [34].

Патогенез

Развитие гепаторенального синдрома сопровождается выраженной вазоконстрикцией почек, несмотря на системную вазодилатацию. Сердечный выброс не изменяется или даже повышен, однако эффективный почечный кровоток уменьшается в результате перераспределения кровотока в головной мозг, селезёнку и другие органы и в кожу. Снижается скорость клубочковой фильтрации и возрастает уровень ренина в плазме. Происходит шунтирование коркового слоя почек (рис. 9-9). Такое нарушение почечного кровотока наблюдается даже у больных с компенсированной формой цирроза печени. Возможно, этим объясняется частое развитие у них олигурической почечной

недостаточности после сравнительно небольшой кровопотери, которая не сопровождается существенным снижением артериального давления, или небольшого перераспределения жидкости, вызванного парацентезом или диуретической терапией. Определённую роль может играть уменьшение эффективного объёма циркулирующей плазмы. Восполнение объёма циркулирующей плазмы может повысить почечный кровоток и усилить диурез, однако этот эффект кратковременный и может привести к развитию кровотечения из варикозно-расширенных вен.

Гепаторенальный синдром можно представить как нарушение баланса между системной вазодилатацией и почечной вазоконстрикцией (рис. 9-10) [74].

Таблица 9-9. Ятрогенный гепаторенальный синдром

Лекарственные препараты	Лечение
Диуретики	Восполнение объёма циркулирующей крови
Лактулоза	Восполнение объёма циркулирующей крови
Нестероидные противовоспалительные препараты (ингибиторы синтеза простагландинов)	Отмена препарата
Аминогликозиды	Определение содержания рз-микроглобулина в моче
Циклоспорин	Гемодиализ

Тромбоксан A_2 — метаболит арахидоновой кислоты — оказывает сильное сосудосуживающее действие. Продукт его превращения — тромбоксан B_2 — обнаруживается в высоких концентрациях в моче при гепаторенальном синдроме. В то же время экскреция простагландина E_2 другого метаболита арахидоновой кислоты, оказывающего сосудорасширяющее действие, снижена. Изменение активности калликреин-кининовой системы также может играть роль в нарушении почечного кровотока у больных циррозом печени с асцитом. Нарушение продукции калликреина и простагландинов почками в сочетании с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем может привести к функциональной почечной недостаточности.

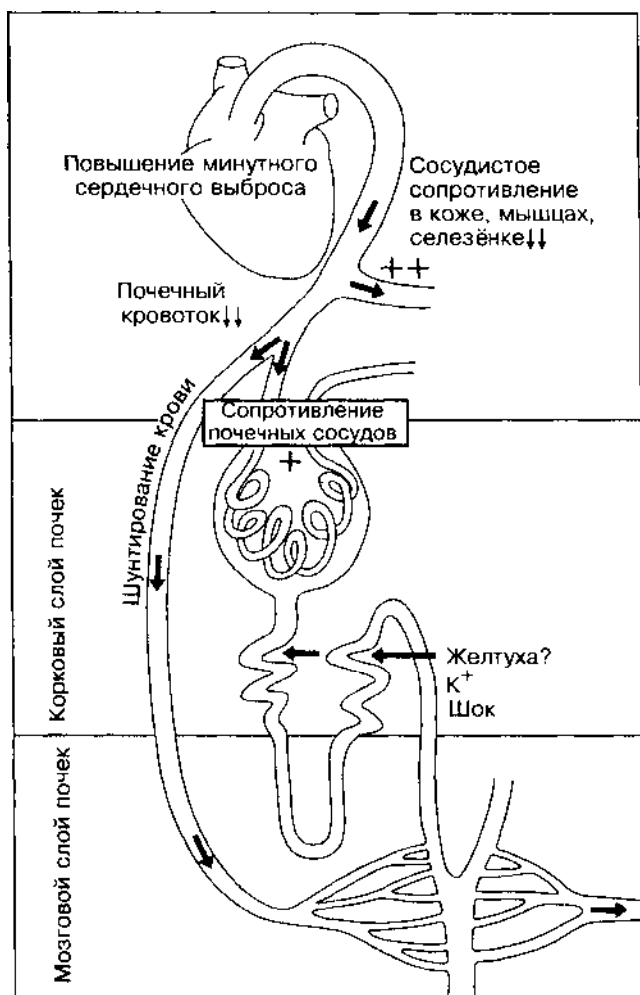


Рис. 9-9. Факторы, приводящие к развитию гепаторенального синдрома у больных циррозом печени.

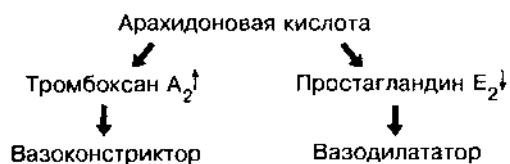


Рис. 9-10. Изменения в моче при гепаторенальном синдроме.

Возможно, имеет значение увеличение выработки таких сосудосуживающих веществ, как цистеинил-лейкотриены [38].

Эндотелин-1, образующимися в эндотелии сосудов, и эндотелин-2, образующийся в тканях, являются сосудосуживающими веществами длительного действия. Содержание их в плазме при гепаторенальном синдроме повышено [37], что может быть обусловлено эндотоксемией [69]. Они стимулируют фактор активации тромбоцитов (мощный фосфолипидный медиатор межклеточного взаимодействия) [40]. Эндотелин-1 активирует ПНФ, стимулирует секрецию альдостерона и ингибирует высвобождение ренина.

Повышается чувствительность к сосудосуживающему действию эндогенного аденозина [25, 32].

Оксид азота, оказывающий сильное сосудорасширяющее действие, вызывает изменение гемодинамики по гиперкинетическому типу и способствует развитию гепаторенального синдрома (см. главу 6).

Лечение

Профилактикой гепаторенального синдрома служат правильный подбор дозы диуретического препарата (во избежание передозировки), ранняя диагностика таких осложнений, как электролитные нарушения, кровотечение или инфекция. Основной задачей врача является лечение печёночной недостаточности. Консервативное лечение включает ограничение приёма жидкости, натрия, калия и белка в пище, отмену потенциально нефротоксичных препаратов, таких как аминогликозиды. В случае положительного результата посева крови проводят лечение сепсиса. Применение маннитола при асците неэффективно и может привести к внутриклеточному ацидозу. Высокие дозы фуросемида также неэффективны. Установлено, что гемодиализ не увеличивает выживаемость больных и может спровоцировать желудочно-кишечное кровотечение и шок.

Простагландины не вызывают существенного улучшения функции почек [21].

Сосудосуживающие препараты, такие как метараминол, ангиотензин II или орнипрессин, повышают общее периферическое сопротивление сосудов и снижают минутный сердечный выброс, но мало влияют на функцию почек [55]. Теоретически возможно применение ингибиторов оксида азота и других сосудорасширяющих веществ, однако они пока изучаются в эксперименте.

ТВПШ не дало хороших результатов у больных циррозом печени группы С по Чайлду и может обсуждаться, если планируется трансплантация печени.

Излечения можно добиться путём трансплантации печени; при этом функция почек может полностью восстановиться, частота отторжения трансплантата не увеличивается.

Терминальная гипонатриемия [24] развивается за счёт разведения крови (гипергидратация), передозировки диуретических препаратов и перераспределения натрия с накоплением его внутри клеток. При этом нельзя применять внутривенное введение гипертонического раствора NaCl, поскольку это может привести к развитию отёка лёгких и гибели больного (рис. 9–11).

Азотемия, гипонатриемия и артериальная гипотензия являются терминальными симптомами и резистентны ко всем видам лечения.

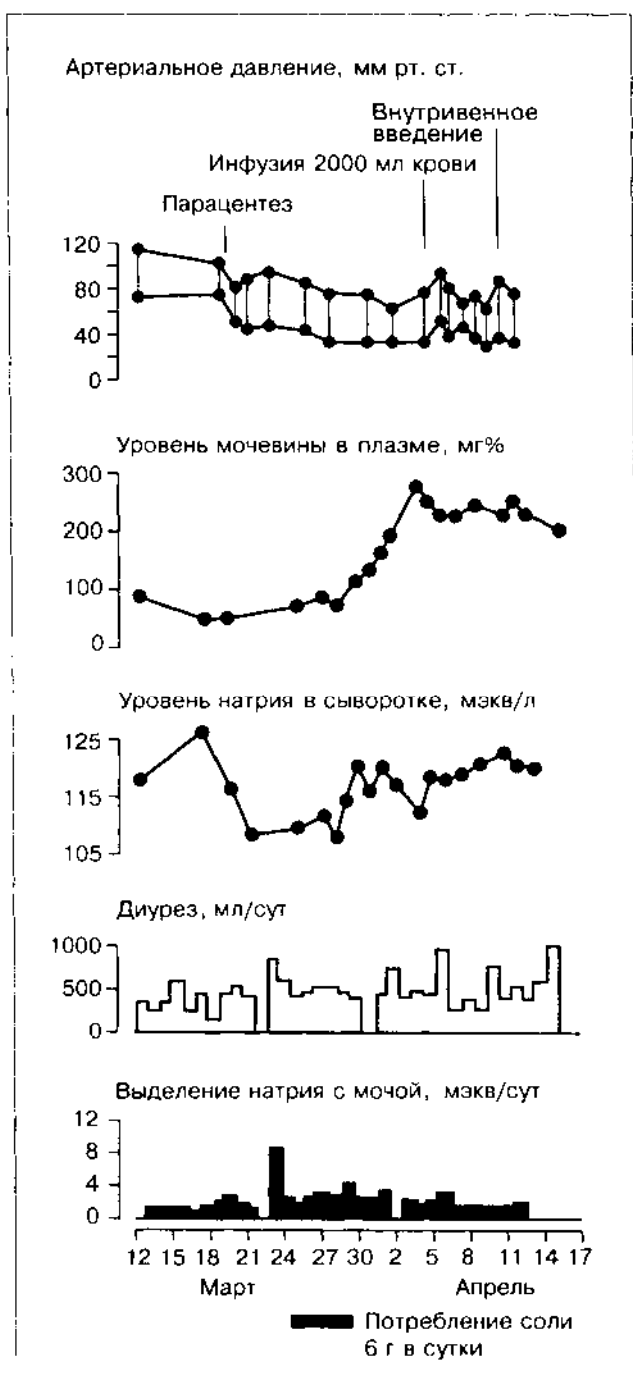


Рис. 9-11. Терминальная стадия подострого вирусного гепатита. Отмечается низкое артериальное давление с временными подъёмами после гемотрансфузии и введения норадреналина. Уровень натрия в крови и моче резко снижен и не зависит от содержания соли в пище. Уровень мочевины в крови прогрессивно нарастает в последние 2 нед [24].

Глава 10. СИСТЕМА ВОРОТНОЙ ВЕНЫ И ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

В систему воротной вены включают все вены, по которым осуществляется отток венозной крови от внутрибрюшной части желудочно-кишечного тракта, селезёнки, поджелудочной железы и жёлчного пузыря. В воротах печени воротная вена разделяется на две основные долевые ветви для каждой доли. Она не содержит клапанов (рис. 10-1) в основных ветвях [35].

Воротная вена образуется из слияния верхней брыжеечной и селезёночной вен позади головки поджелудочной железы приблизительно на уровне II поясничного по-

звонка. Далее вена располагается несколько правее срединной линии; её протяжённость до ворот печени составляет 5,5–8 см. В печени воротная вена делится на сегментарные ветви, сопровождающие ветви печёночной артерии.

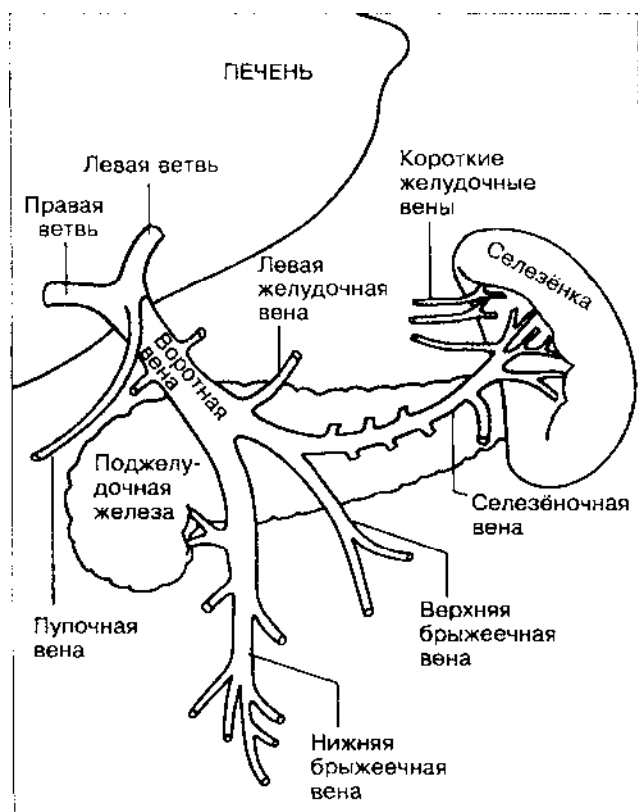


Рис. 10-1. Анатомическое строение системы воротной вены. Воротная вена располагается позади поджелудочной железы. **См. также цветную иллюстрацию на с. 770.**

Верхняя брыжеечная вена образуется при слиянии вен, отходящих от тонкой и толстой кишки, от головки поджелудочной железы и иногда от желудка (правая желудочно-сальниковая вена).

Селезёночные вены (от 5 до 15) начинаются от ворот селезёнки и вблизи от хвоста поджелудочной железы сливаются с короткими желудочными венами, образуя основную селезёночную вену. Она проходит горизонтально вдоль тела и головки поджелудочной железы, располагаясь кзади и книзу от селезёночной артерии. В неё впадает множество мелких ветвей от головки поджелудочной железы, вблизи селезёнки — левая желудочно-сальниковая вена, а в медиальной её трети — *нижняя брыжеечная вена*, несущая кровь от левой половины толстой кишки и от прямой кишки. Иногда нижняя брыжеечная вена впадает в месте слияния верхней брыжеечной и селезёночной вен.

У мужчин *кровоток через воротную вену* составляет около 1000–1200 мл/мин.

Содержание кислорода в портальной крови. Содержание кислорода в артериальной и портальной крови натошак различается только на 0,4–3,3 об.% (в среднем 1,9 об.%); через воротную вену в печень ежеминутно поступает 40 мл кислорода, что составляет 72% всего поступающего в печень кислорода.

После приёма пищи поглощение кислорода кишечником усиливается и разница между артериальной и портальной кровью по содержанию кислорода увеличивается.

Кровоток в воротной вене. Распределение портального кровотока в печени непостоянно: может преобладать кровоток в левую либо в правую долю печени. У человека возможен переток крови из системы одной долевого ветви в систему другой. Портальный кровоток, по-видимому, является скорее ламинарным, чем турбулентным.

Давление в воротной вене у человека в норме составляет около 7 мм рт.ст, (рис. 10-2).

Коллатеральное кровообращение

При нарушении оттока по воротной вене независимо оттого, вызвано оно внутри- или внепеченочной обструкцией, портальная кровь оттекает в центральные вены через венозные коллатерали, которые при этом значительно расширяются (рис. 10-3 и 10-28).

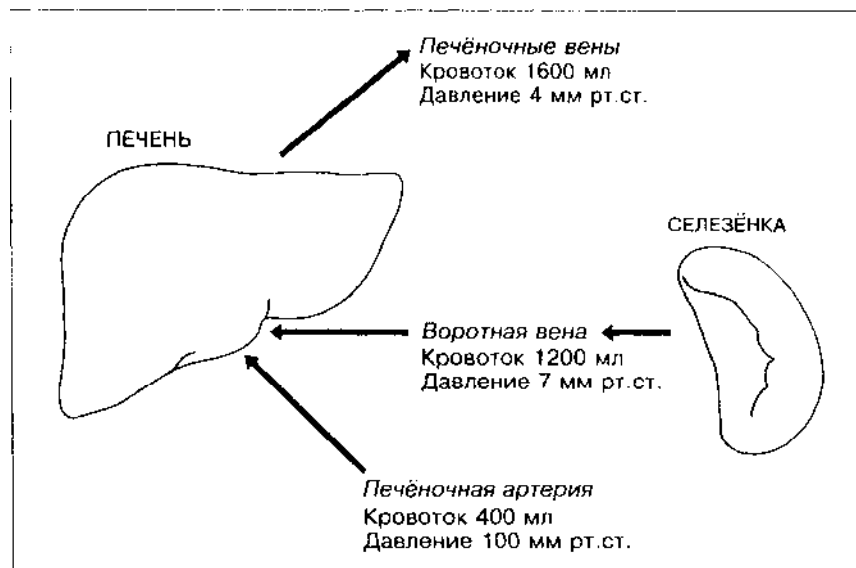


Рис. 10-2. Кровоток и давление в печеночной артерии, воротной и печеночных венах.

Внутрипеченочная обструкция (цирроз)

В норме вся портальная кровь может оттекает по печеночным венам; при циррозе печени оттекает только 13% [88]. Остальная кровь проходит по коллатералям, которые можно объединить в 4 основные группы.

I группа: коллатерали, проходящие в области перехода защитного эпителия в абсорбирующий.

А. В кардиальном отделе желудка имеются анастомозы между левой, задней [65] и короткими венами желудка, которые относятся к системе воротной вены, и межреберными, диафрагмально-пищеводными и полунепарной венами, относящимися к системе нижней полой вены. Перераспределение оттекающей крови в эти вены приводит к варикозному расширению вен подслизистого слоя нижнего отдела пищевода и дна желудка.

Б. В области анального отверстия имеются анастомозы между верхней геморроидальной веной, относящейся к системе воротной вены, и средней и нижней геморроидальными венами, относящимися к системе нижней полой вены. Перераспределение венозной крови в эти вены приводит к варикозному расширению вен прямой кишки.

II группа: вены, проходящие в серповидной связке и связанные с околопупочными венами, которые являются рудиментом системы пупочного кровообращения плода (рис. 10-4).

III группа: коллатерали, проходящие в связках или складках брюшины, образующихся при переходе её с органов брюшной полости на брюшную стенку или забрюшинные ткани. Эти коллатерали проходят от печени к диафрагме, в селезеночно-почечной связке и в сальнике. К ним относятся также поясничные вены, вены, развившиеся в рубцах, которые образовались после ранее перенесённых операций, а также коллатерали, образующиеся вокруг энтеро- или колостомы.

IV группа: вены, перераспределяющие портальную венозную кровь в левую почечную вену. Кровоток по этим коллатералям осуществляется как непосредственно из селезёночной вены в почечную, так и через диафрагмальные, панкреатические, желудочные вены или вену левого надпочечника.

В итоге кровь из желудочно-пищеводных и других коллатералей через непарную или полунепарную вену попадает в верхнюю полую вену. Небольшое количество крови попадает в нижнюю полую вену, в неё может оттекать кровь из правой долевой ветви воротной вены после формирования внутрипеченочного шунта [112]. Описано развитие коллатералей к лёгочным венам.

Внепеченочная обструкция

При внепеченочной обструкции воротной вены образуются дополнительные коллатерали, по которым кровь обходит участок обструкции с тем, чтобы попасть в печень. Они впадают в воротную вену в воротах печени дистальнее места обструкции. К этим коллатералям относятся вены ворот печени; вены, сопровождающие воротную вену и печёночные артерии; вены, проходящие в связках, поддерживающих печень; диафрагмальные и сальниковые вены. Коллатерали, связанные с поясничными венами, могут достигать очень больших размеров.

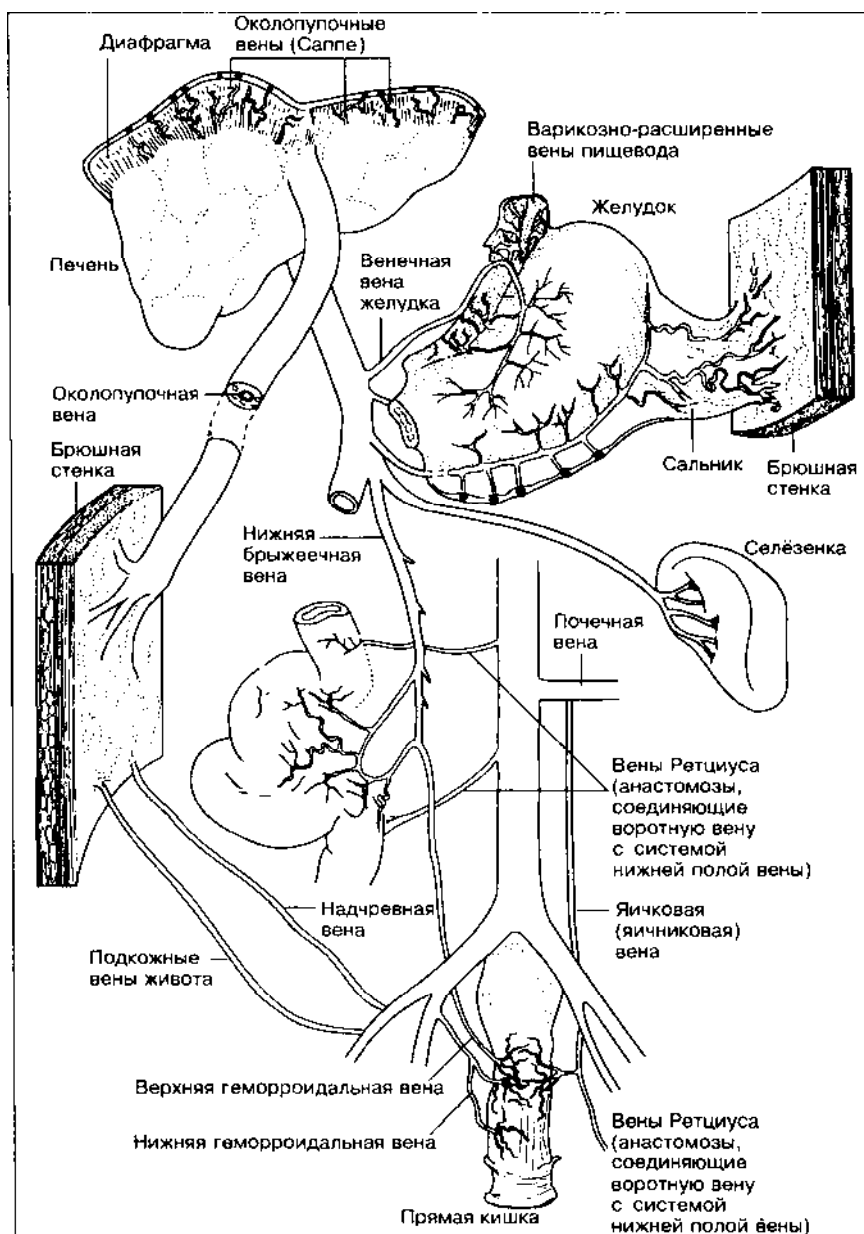


Рис. 10-3. Портосистемное коллатеральное кровообращение при циррозе печени [88].

Последствия нарушения портального кровотока

Когда количество портальной крови, притекающей к печени, уменьшается в связи с развитием коллатерального кровообращения, усиливается роль печёночной артерии. Печень уменьшается в объёме, снижается способность её к регенерации. Вероятно, это происходит вследствие недостаточного поступления гепатотропных факторов, в том числе инсулина и глюкагона, вырабатываемых поджелудочной железой.

При наличии коллатералей обычно подразумевается портальная гипертензия, хотя иногда при значительном развитии коллатералей давление в воротной вене может снижаться. В то же время непродолжительная портальная гипертензия может протекать без развития коллатерального кровообращения.

При значительном портосистемном шунтировании могут развиваться печёночная энцефалопатия, сепсис, вызванный кишечными бактериями, и другие нарушения кровообращения и обмена веществ.

Морфологические изменения при портальной гипертензии

На аутопсии признаки значительного коллатерального кровообращения почти не выявляются, так как варикозно-расширенные вены находятся в спавшемся состоянии.

Селезёнка увеличена, её капсула утолщена. С поверхности разреза сочится тёмная кровь (*фиброзно-застойная спленомегалия*). Мальпигиевы тельца незаметны. При гистологическом исследовании синусоиды расширены и выстланы утолщённым эндотелием (рис. 10-5). Отмечается пролиферация гистиоцитов, иногда сопровождающаяся фагоцитозом эритроцитов. Очаги периартериальных кровоизлияний могут превращаться в узлы сидероза и фиброза.

Сосуды портальной системы и селезёнки. Селезёночная артерия и воротная вена увеличены, извиты, в них могут быть аневризмы. В воротной и селезёночной венах выявляют субэндотелиальные кровоизлияния, пристеночные тромбы, бляшки в интимае, кальциноз (см. рис. 10-13). На таких венах нельзя проводить оперативные вмешательства.

В 50% случаев при циррозе обнаруживают мелкие аневризмы селезёночной артерии [89].

Изменения в печени зависят от причины портальной гипертензии.

Зависимость между степенью повышения давления в воротной вене и выраженностью цирроза и особенно фиброза слабая. Более отчётливая связь отмечается между портальной гипертензией и количеством узлов в печени.

Варикозное расширение вен

Пищевод

Если нет варикозного расширения вен пищевода и желудка и кровотечения из них, то портальная гипертензия не имеет клинического значения [140]. В варикозно-расширенные вены пищевода кровь перетекает в основном из левой желудочной вены. Её задняя ветвь обычно впадает в систему непарной вены, а передняя сообщается с варикозно-расширенными венами непосредственно ниже места соединения пищевода с желудком, образуя в этом месте пучок тонких параллельно расположенных вен, которые переходят в крупные извитые вены в нижней части пищевода. Вены пищевода располагаются в 4 слоя (рис. 10-6) [67]. *Внутриэпителиальные вены* при портальной гипертензии эндоскопически могут иметь вид красных пятен, их наличие указывает на

возможность разрыва варикозно-расширенных вен. *Поверхностное венозное сплетение* дренируется в более крупные *глубокие вены подслизистого сплетения*. *Перфорирующие вены* соединяют подслизистое сплетение с четвертым слоем вен – адвентициальным сплетением. Обычно наиболее крупные из варикозно-расширенных вен относятся к глубокому подслизистому сплетению, которое соединяется с варикозно-расширенными венами желудка.

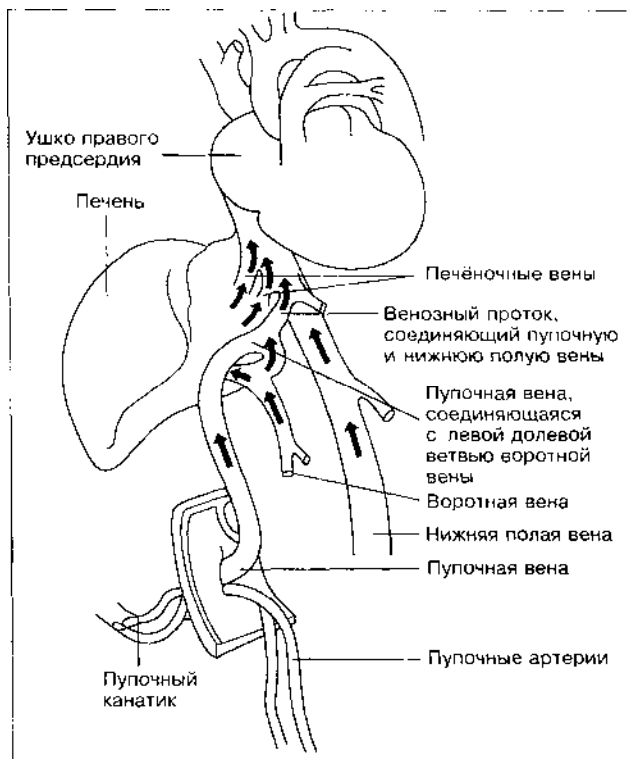


Рис. 10-4. Печёночное кровообращение к моменту рождения.

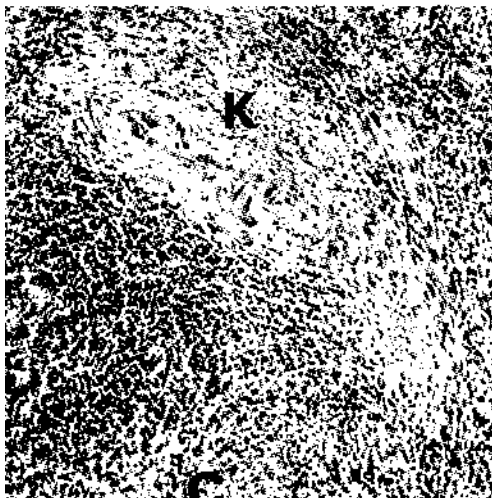


Рис. 10-5. Гистологические изменения в селезёнке при портальной гипертензии. В синусоидах (С) отмечается застой крови, их стенка утолщена. Вблизи артериолы мальпигиева тельца видно кровоизлияние (К). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 70$.

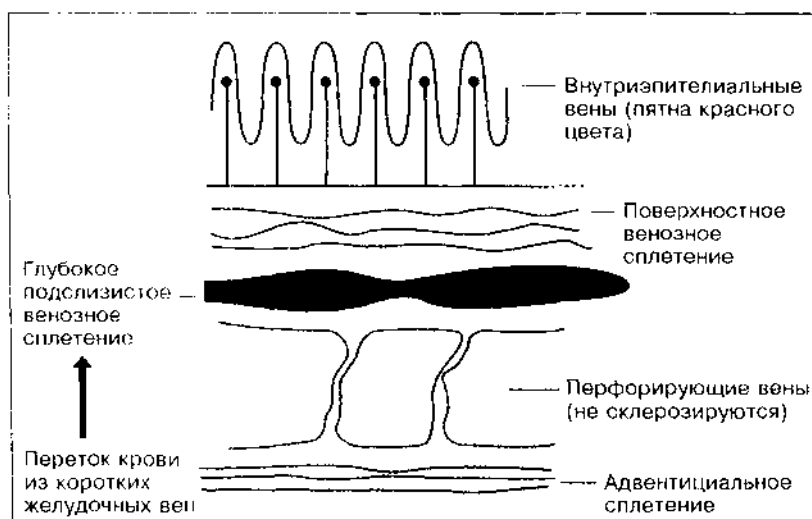


Рис. 10-6. Анатомическое строение венозной системы пищевода.

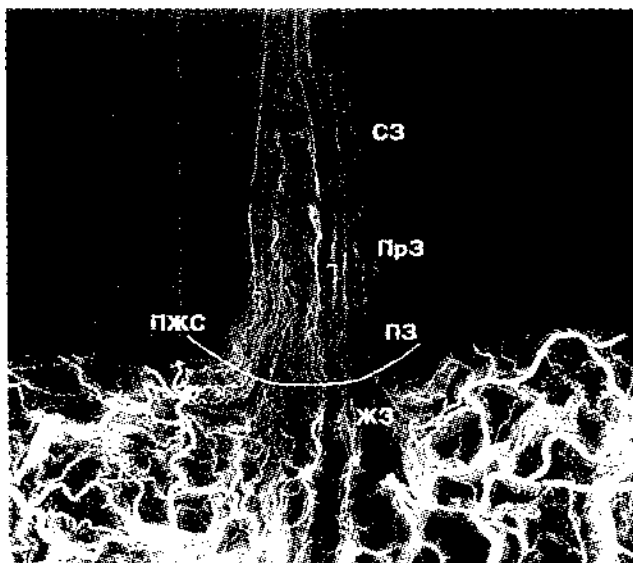


Рис. 10-7. Рентгенограмма секционного препарата после инъекции смеси бария с желатином (препарат вскрыт по большой кривизне). Видны четыре различные зоны нормального венозного оттока: желудочная зона (ЖЗ), переходная зона (ПЗ), зона перфорирующих вен (ПрЗ) и стволовая зона (СЗ). Проволокой отмечена область перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический. ПЖС — пищеводно-желудочное соединение [163].

Анатомическое строение вен области пищеводно-желудочного перехода, через которые осуществляется связь между портальным и системным кровообращением, очень сложно [163]. Увеличение кровотока и его перераспределение в систему верхней полой вены при портальной гипертензии изучены мало. Между зоной перфорирующих вен и желудочной зоной находится переходная зона (рис. 10-7). В этой зоне кровоток направлен в обе стороны, она обеспечивает депонирование крови между системами воротной и непарной вен. Турбулентный характер кровотока в перфорирующих венах, соединяющих варикозно-расширенные вены с адвентициальными, позволяет объяснить высокую частоту разрывов в нижней трети пищевода [86]. Рецидивы варикозного расширения вен после эндоскопической склеротерапии, по-видимому, обусловлены наличием сообщений между различными венозными стволами либо расширением вен поверхностного венозного сплетения. Отсутствие эффекта от склеротерапии можно объяснить и тем, что не удаётся добиться тромбоза перфорирующих вен.

Желудок

Кровь в варикозно-расширенные вены желудка поступает в основном из коротких вен желудка и оттекает в подслизистое венозное сплетение пищевода. Особенно выражено варикозное расширение вен желудка при внепеченочной форме портальной гипертензии.

Рентгенологически варикозно-расширенные вены двенадцатиперстной кишки выглядят как дефекты наполнения. Наличие расширенных коллатералей вокруг жёлчного протока делает проведение операции опасным [32].

Ободочная и прямая кишка

Варикозное расширение вен ободочной и прямой кишки развивается в результате образования коллатералей между нижней брыжеечной и внутренней подвздошной веной [55]. Первым клиническим проявлением их может оказаться кровотечение. Их удаётся выявить при колоноскопии. Источник кровотечения можно локализовать при сцинтиграфии с эритроцитами, мечеными ^{99m}Tc . После успешной склеротерапии вен пищевода происходит быстрое развитие варикозное расширение вен толстой кишки.

Наличие коллатералей между верхними (система воротной вены) и средними и нижними (система нижней полой вены) геморроидальными венами способствует варикозному расширению аноректальных вен [174].

Поражение сосудов кишечника при портальной гипертензии

При хронической портальной гипертензии развиваются не только варикозное расширение вен, но и разнообразные изменения слизистой оболочки кишечника вследствие нарушения микроциркуляции [164].

Патология желудка при портальной гипертензии. Кровоснабжение желудка нарушается: увеличивается количество артериовенозных шунтов между собственной мышечной пластинкой слизистой оболочки и расширенными прекапиллярами и венами подслизистого слоя – сосудистая эктазия [115, 121]. Усиливается кровоток в слизистой оболочке желудка [110]. Вероятность её повреждения и развития кровотечения, например под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), значительно возрастает. После склеротерапии вен пищевода изменения слизистой оболочки желудка могут усилиться. Их удаётся уменьшить только при снижении портального давления [НО].

Застойная гастро- и колонопатия. В двенадцатиперстной и тощей кишке развиваются аналогичные изменения. Гистологически в ворсинках тощей кишки выявляют увеличение количества и диаметра сосудов [97]. Отмечается отёчность и гиперемия слизистой оболочки, она становится легкоранимой [136].

О застойной колонопатии свидетельствует расширение капилляров слизистой оболочки с утолщением базальной мембраны при отсутствии признаков воспаления слизистой оболочки [164].

Сосудистые изменения других структур

Портосистемные коллатерали также могут формироваться в спайках органов брюшной полости с брюшной стенкой, которые образуются после операций или воспалительных заболеваний тазовых органов. Кроме того, варикозное расширение вен отмечается в участках соединения слизистых оболочек и кожи, например после илеостомии или колостомии.

Гемодинамика при портальной гипертензии

Большой прогресс в изучении кровообращения при портальной гипертензии был достигнут при изучении модели на животных. Такую модель создавали, например, перевязывая крысам воротную вену или жёлчный проток либо индуцируя цирроз введением тетрахлорида углерода. Развитие портальной гипертензии обусловлено увеличением как сосудистого сопротивления, так и портального кровотока (рис. 10-8). Основным гемодинамическим нарушением является увеличение сопротивления кровотоку в воротной вене. Оно бывает механическим вследствие нарушения архитектоники печени и образования узлов при циррозе либо при обструкции воротной вены. Кроме того, его могут обусловить другие внутрипеченочные факторы, например коллагенизация пространства Диссе [9], набухание гепатоцитов [12] и повышенное сопротивление в портосистемных коллатералях. Внутрипеченочное увеличение сопротивления кровотоку в воротной вене может носить динамический характер. Так, миофибробласты могут расслабляться, а эндотелиальные клетки синусоидов и клетки Ито содержат сократительные белки, которые могут обусловить «спазм».

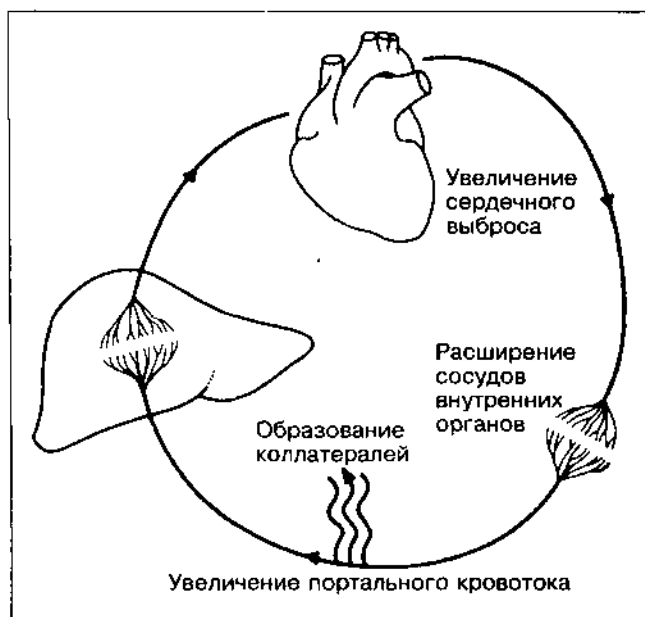


Рис. 10-8. Нарушение кровообращения по гипердинамическому типу при портальной гипертензии.

По мере снижения портального давления за счёт развития коллатералей, сбрасывающих кровь из воротной вены в центральные, портальная гипертензия поддерживается увеличением кровотока в системе воротной вены за счёт гипердинамического типа кровообращения. Неясно, является ли такое нарушение кровообращения по гипердинамическому типу причиной или следствием портальной гипертензии или тем и другим одновременно. Чем тяжелее печёчно-клеточная недостаточность, тем более выражен гипердинамический тип кровообращения. Кроме того, увеличивается сердечный выброс и развивается генерализованная вазодилатация (рис. 10-9). Артериальное давление сохраняется нормальным или снижается (см. главу 6).

Расширение сосудов внутренних органов — наиболее важный фактор, поддерживающий гипердинамический тип кровообращения. Увеличивается кровоток по непарной вене. Увеличение притока крови к слизистой оболочке желудка вызывает расширение её капилляров; при гастроскопии в слизистой оболочке отмечаются застойные изменения [121]. Увеличение кровотока в воротной вене повышает трансмуральное давление в варикозно-расширенных венах пищевода. Это увеличение происходит во всех венах — и в воротной, и в коллатералях. Но количество крови, поступающей в печень, при этом уменьшается. Гипердинамический тип кровообращения во внутренних органах обеспечивается сочетанием многих факторов; вероятно, он определяется соотношением вазодилататорных и вазоконстрикторных факторов. Эти вещества могут образовываться в гепатоцитах, или недостаточно разрушаться ими, или вообще не достигать гепатоцитов, образуясь в кишечнике и проходя через внутри- или внепеченочные венозные шунты.



Рис. 10-9. Патофизиологические механизмы развития портальной гипертензии при циррозе печени.

Важную стимулирующую роль играют эндотоксины и цитокины, образующиеся главным образом в кишечнике [50]. Под влиянием эндотоксина в эндотелии сосудов синтезируются оксид азота (NO) и эндотелин-1.

NO — мощный короткоживущий медиатор расслабления сосудов. Он образуется из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы, которую индуцируют эндотоксины и цитокины [13] (см. главу 6). Эту реакцию подавляют аналоги аргинина; при индуцированном циррозе у крыс выявлено значительное увеличение чувствительности к этим веществам, введение которых вызывает повышение давления в воротной вене [116].

Эндотелин-1 — вазоконстриктор, высокий уровень его в крови при циррозе, вероятно, играет важную роль в обеспечении нормального артериального давления [2, 158]. На изолированной печени крыс *in vivo* показано, что он вызывает «спазм» синусоидов и повышение давления в воротной вене [106].

Простациклин — мощный вазодилататор, вырабатываемый эндотелием воротной вены [101]. Возможно, при портальной гипертензии, вызванной хроническими заболеваниями печени, он играет ведущую роль в изменении кровообращения.

Глюкагон секретируется α -клетками поджелудочной железы и инактивируется в печени. Гиперглюкагонемия при циррозе, вероятно, обусловлена шунтированием воротной вены. В физиологических количествах глюкагон не обладает вазоактивными свойствами, но в фармакологических концентрациях может расширять сосуды. Вероятно, в поддержании гипердинамического типа кровообращения при заболеваниях печени он не является ведущим фактором [109].

Клинические признаки портальной гипертензии

Анамнез и общеклиническое обследование

(табл. 10-1)

Цирроз печени — наиболее частая причина портальной гипертензии. У больных циррозом печени необходимо выяснить все возможные причины его, в том числе указание на алкоголизм или гепатит в анамнезе. В развитии внепеченочной портальной гипертензии особенно важное значение имеют ранее (в частности, в неонатальном периоде) перенесённые воспалительные заболевания органов брюшной полости. Нару-

шения свёртывающей системы крови и приём некоторых препаратов, например половых гормонов, предрасполагают к тромбозу воротной или печёночной вены.

Таблица 10-1. Обследование больного при подозрении на портальную гипертензию

Анамнез

Наличие у больного цирроза или хронического гепатита (см. главу 19)

Желудочно-кишечное кровотечение: количество эпизодов, даты, объём кровопотери, клинические проявления, лечение

Результаты ранее проводившихся эндоскопии

Указания на алкоголизм, переливания крови, вирусный гепатит В и С, сепсис (в том числе сепсис новорождённых, сепсис, обусловленный внутрибрюшной патологией или другого происхождения), миелопролиферативные заболевания, приём пероральных контрацептивов

Обследование

Признаки печёочно-клеточной недостаточности

Вены брюшной стенки:

расположение

направление кровотока

Спленомегалия

Размеры и консистенция печени

Асцит

Отёчность голеней

Ректальное исследование

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

Дополнительные исследования

Пункционная биопсия печени

Катетеризация печёночной вены

Селективная ангиография органов брюшной полости

Ультразвуковое исследование, компьютерная или магнитно-резонансная томография печени

Кровавая рвота — наиболее частое проявление портальной гипертензии. Необходимо выяснить количество и тяжесть ранее перенесённых кровотечений, привели ли они к нарушению сознания или коме и проводилось ли переливание крови. При варикозном расширении вен может наблюдаться мелена без кровавой рвоты. Отсутствие диспепсии и болезненности в эпигастриальной области, а также патологии при предшествующем эндоскопическом исследовании позволяет исключить кровотечения из пептической язвы.

Можно выявить стигмы цирроза — желтуху, сосудистые звёздочки, пальмарную эритему. Необходимо обратить внимание на наличие анемии, асцита и продромальных симптомов комы.

Вены передней брюшной стенки

При внутрипеченочной портальной гипертензии некоторое количество крови может оттекать из левой ветви воротной вены через окологепатические вены в нижнюю по-

лую вену (рис. 10-10). При вне-печёночной портальной гипертензии на боковой стенке живота могут появляться расширенные вены.

Характер распределения и направление кровотока. Расширенные извитые коллатеральные вены, расходящиеся от пупка, получили название «голова Медузы». Этот признак встречается редко, обычно увеличиваются одна или две вены, чаще эпигастральные (рис. 10-10 и 10-11). Кровь оттекает в направлении от пупка; при обструкции нижней полой вены кровь протекает по коллатералям снизу вверх, в систему верхней полой вены (см. рис. 10-10). При напряжённом асците может развиваться функциональная обструкция нижней полой вены, что затрудняет объяснение наблюдаемых изменений.

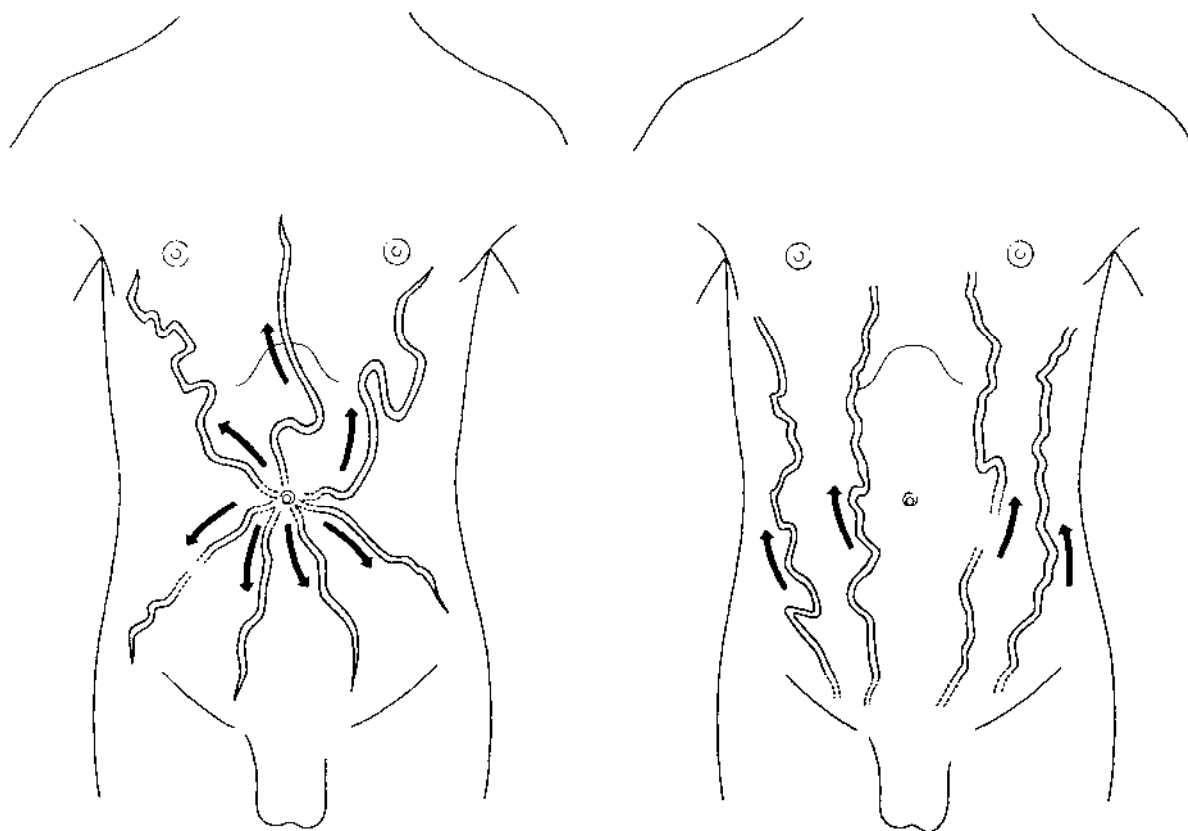


Рис. 10-10. Характер распределения и направление кровотока по венам передней брюшной стенки при обструкции воротной вены (слева) и при обструкции нижней полой вены (справа).



Рис. 10-11. Вена передней брюшной стенки при циррозе печени.

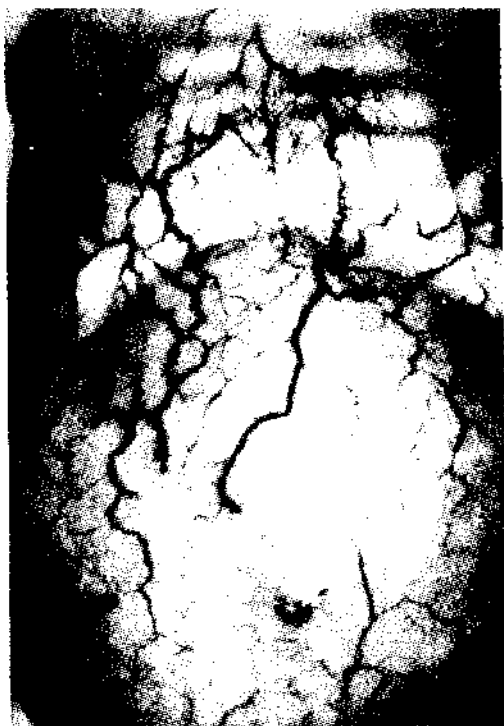


Рис. 10-12. Фотография передней брюшной стенки в инфракрасном свете при циррозе печени, сопровождающемся асцитом. Отмечается увеличение коллатерального кровообращения в системе воротной вены. Следует обратить внимание на выпячивание пупка.

Вены передней брюшной стенки можно визуализировать, *фотографируя их в инфракрасном свете* (рис. 10-12).

Шумы. В области мечевидного отростка или пупка можно выслушать венозный шум, иногда распространяющийся в прекордиальную область, к груди или на область расположения печени. В месте его наибольшей выраженности при лёгком надавливании можно уловить вибрацию. Шум может усиливаться во время систолы, при вдохе, в вертикальном положении или в положении сидя. Шум возникает при прохождении крови из левой ветви воротной вены через крупные пупочные и околопупочные вены, расположенные в серповидной связке, в вены на передней брюшной стенке – верхнюю надчревную, внутреннюю грудную вену и в нижнюю надчревную вену. Иногда венозный шум удаётся выслушать также и над другими крупными венозными коллатеральными, например над нижней брыжеечной веной. Систолический артериальный шум обычно свидетельствует о первичном раке печени или об алкогольном гепатите.

Сочетание расширенных вен передней брюшной стенки, громкого венозного шума над пупком и нормальных размеров печени называют *синдромом Крювелье—Баумгартена* [6, 29]. Его причиной может быть незаращение пупочной вены, но чаще оказывается компенсированный цирроз печени [6, 10, 29].

Шум, распространяющийся от мечевидного отростка до пупка, и «голова Медузы» указывают на обструкцию воротной вены дистальнее места отхождения пупочных вен от левой ветви воротной вены, т.е. на внутрипеченочную портальную гипертензию (цирроз печени).

Селезёнка

Селезёнка увеличивается во всех случаях, при пальпации выявляется её плотный край. Чёткого соответствия размеров селезёнки давлению в воротной вене нет. У молодых больных и при крупноузловом циррозе селезёнка увеличена в большей степени.

Если селезёнку не удаётся пропальпировать или при обследовании её размеры не увеличены, то диагноз портальной гипертензии сомнительный.

В *периферической крови* выявляют панцитопению, связанную с увеличением селезёнки (*вторичный «гиперспленизм»*). Панцитопения связана скорее с гиперплазией ретикулоэндотелиальной системы, чем с портальной гипертензией, и при развитии портокавальных шунтов не исчезает, несмотря на уменьшение портального давления.

Печень

Значение имеют как небольшие, так и увеличенные размеры печени, поэтому их перкуторное определение следует проводить тщательно. Отчётливой зависимости размеров печени от давления в воротной вене нет.

Необходимо обратить внимание на консистенцию печени, её болезненность и бугристость поверхности при пальпации. При мягкой консистенции печени следует думать о внепеченочной обструкции воротной вены. При плотной консистенции более вероятен цирроз.

Асцит

Асцит редко бывает обусловлен только портальной гипертензией, хотя значительное увеличение портального давления может быть ведущим фактором его развития. При портальной гипертензии повышается фильтрационное давление в капиллярах, вследствие чего жидкость пропотевает в брюшную полость. Кроме того, развитие асцита при циррозе свидетельствует, помимо портальной гипертензии, и о печёночно-клеточной недостаточности.

Прямая кишка

Варикозное расширение вен аноректальной области можно выявить во время ректороманоскопии; вены при этом могут кровоточить. Оно наблюдается в 44% случа-

ев цирроза печени, причём усиливается у больных с состоявшимся кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода [62]. Его следует отличать от простого геморроя, который представляет собой взбухание венозных тел, не связанных с системой воротной вены [174].

Рентгенологическое исследование брюшной и грудной полостей

Рентгенологическое исследование позволяет определить размеры печени и селезёнки. Изредка удаётся выявить обызвествлённую воротную вену; компьютерная томография (КТ) при этом более чувствительна [4] (рис. 10-13).

При инфарктах кишечника у взрослых или при энтероколитах у младенцев изредка удаётся выявить линейные тени, обусловленные скоплениями газа в ветвях воротной вены, особенно в периферических областях печени; газ образуется в результате жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. Появление газа в воротной вене не может быть связано с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. КТ и ультразвуковое исследование (УЗИ) выявляют газ в воротной вене чаще, например при гнойном холангите, при котором прогноз более благоприятен [33].



Рис. 10-13. Обзорная рентгенограмма брюшной полости (а). Вдоль линии расположения селезёночной и воротной вен выявляется кальцификация (указана стрелкой). Компьютерная томограмма (б) подтвердила кальцификацию селезёночной вены (указана стрелкой).

Томография непарной вены может выявить её увеличение (рис. 10-14), так как в неё впадает значительная часть коллатералей.

Возможно расширение тени левой паравертебральной области, обусловленное латеральным смещением расширенной полунепарной веной участка плевры между аортой и позвоночным столбом.

При значительном расширении околопищеводных коллатеральных вен они выявляются на обзорной рентгенограмме грудной клетки как объёмное образование в средостении, расположенное позади сердца.

Исследование с барием

Исследование с барием в значительной степени устарело после внедрения эндоскопических методов.



Рис. 10-14. Рентгенограмма средостения при выраженных портосистемных коллатералях. Отмечается увеличение непарной вены (указано стрелкой).

Для исследования пищевода необходимо небольшое количество бария.

В норме слизистая оболочка пищевода имеет вид длинных, тонких, равномерно расположенных линий. Варикозно-расширенные вены на фоне ровного контура пищевода выглядят как дефекты наполнения (рис. 10-15). Чаще они располагаются в нижней трети, но могут распространяться кверху и выявляться по всей длине пищевода. Их выявление облегчается тем, что они расширены и по мере прогрессирования заболевания это расширение может стать значительным.

Варикозное расширение вен пищевода почти всегда сопровождается расширением вен желудка, которые проходят через кардию и выстилают его дно; они имеют червеобразный вид, поэтому их бывает трудно отличить от складок слизистой оболочки. Иногда варикозно-расширенные вены желудка выглядят как дольчатое образование на дне желудка, напоминающее раковую опухоль. Дифференциальной диагностике может помочь контрастная портография.

Эндоскопия

Эндоскопия — лучший метод визуализации варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Степень расширения определяют, придерживаясь следующей классификации (рис. 10-16 и 10-17) [100].

1. Степень 1 (Ф1): при надавливании эндоскопом размер вен уменьшается.
2. Степень 2 (Ф2): при надавливании эндоскопом вены не уменьшаются.
3. Степень 3 (Ф3): вены сливаются по всей окружности пищевода.

Чем больше размеры вен, тем выше вероятность кровотечения. Особенно большое значение имеет цвет вен. Варикозно-расширенные вены обычно имеют белый цвет и непрозрачны (рис. 10-18). Красный цвет свидетельствует об усиленном кровотоке по расширенным субэпителиальным и соединительным венам. Расширенные субэпителиальные вены могут иметь вид возвышающихся над поверхностью пищевода вишнёво-

красных пятен (рис. 10-19) и меток красного цвета, напоминающих волдыри (длинные расширенные вены, напоминающие след от удара хлыстом). Они располагаются поверх крупных субэпителиальных сосудов. «Кровянистые кисты» имеют диаметр примерно 4 мм (рис. 10-20). Их наличие свидетельствует о поступлении крови из адвентициальных вен пищевода в подслизистые через перфорирующие вены. Красный цвет обычно свидетельствует о варикозном расширении более крупных вен. Все эти изменения цвета, особенно появление пятен красного цвета, указывают на высокую вероятность кровотечения из варикозно-расширенных вен. Эндоскописты в зависимости от навыка и опыта могут по-разному интерпретировать видимые изменения. Тем не менее в целом данные о размерах и цвете вен согласуются хорошо [23].

Поражение желудка при портальной гипертензии выявляется в основном в области дна, но может охватывать и весь орган. Оно выглядит мозаично, в виде мелких многоугольных участков, окруженных беловато-жёлтым утопленным контуром [149]. О высоком риске кровотечения свидетельствуют участки поражения в виде красных точек и вишнёво-красных пятен. При кровоизлияниях в слизистую оболочку появляются тёмно-коричневые пятна (рис. 10-21). После склеротерапии поражение желудка становится более выраженным [31].

Если при диагностической эндоскопии через канал гастроскопа провести доплеровский датчик, можно оценить кровоток по варикозно-расширенной непарной вене.

Визуализация системы воротной вены

Неинвазивные методы

Неинвазивные методы исследования позволяют определить диаметр воротной вены, наличие и выраженность коллатерального кровообращения. Следует обращать внимание на наличие любых объёмных образований. Исследование начинают с наиболее простых методов — УЗИ и/или КТ. Затем при необходимости прибегают к более сложным методам визуализации сосудов.

Ультразвуковое исследование

Необходимо исследовать печень в продольном направлении, по ходу рёберной дуги, и в поперечном, в эпигастральной области (рис. 10-22). В норме всегда удастся увидеть воротную и верхнюю брыжеечную вены. Сложнее бывает увидеть селезёночную вену.

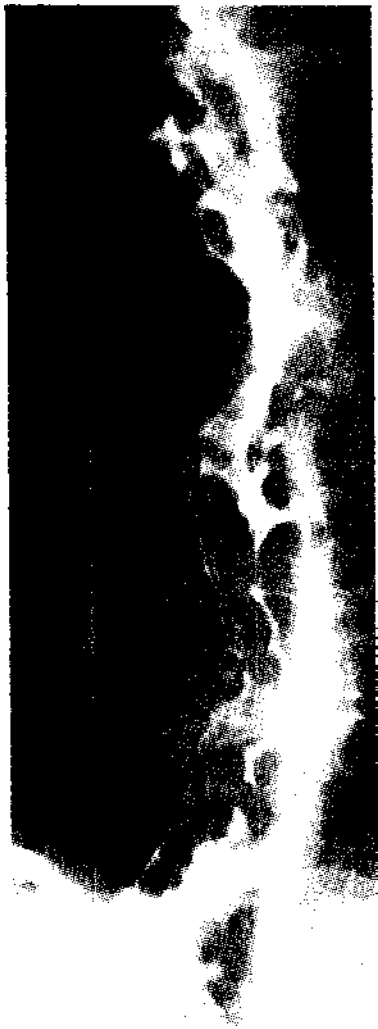


Рис. 10-15. При рентгенографии с контрастированием барием визуализируется расширенный пищевод с неровным контуром. В пищеводе видны множественные дефекты наполнения, представляющие собой варикозно-расширенные вены.

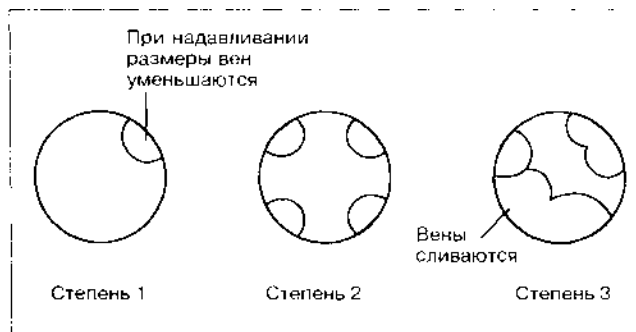


Рис. 10-16. Эндоскопическая классификация варикозного расширения вен пищевода.

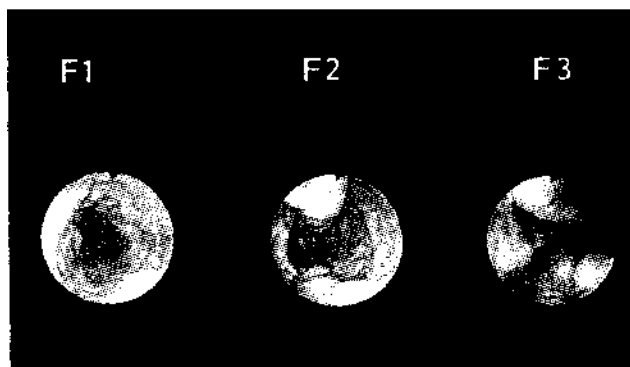


Рис. 10-17. Внешний вид варикозно-расширенных вен пищевода [100]. **См. также цветную иллюстрацию на с. 770.**



Рис. 10-18. Цвет варикозно-расширенных вен при эндоскопии [100]. **См. также цветную иллюстрацию на с. 770.**



Рис. 10-19. Эндоскопическая картина вишнёво-красных пятен при варикозно-расширенных венах пищевода (указаны стрелками). **См. также цветную иллюстрацию на с. 771.**

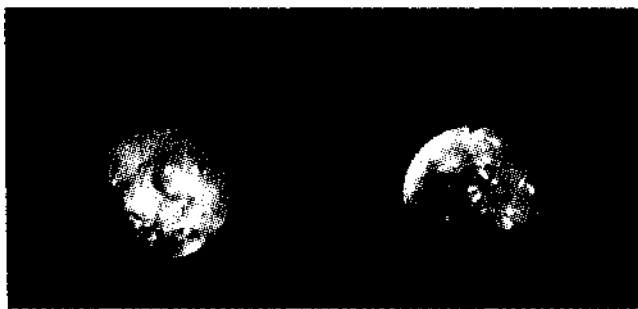


Рис. 10-20. «Кровяные кисты» на варикозно-расширенных венах [100]. **См. также цветную иллюстрацию на с. 771.**

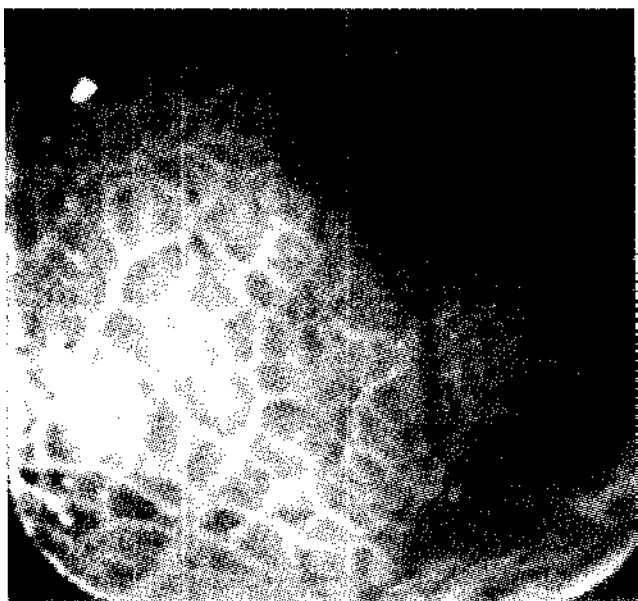


Рис. 10-21. Портальная гастропатия. Отмечаются мозаичное чередование участков красного и желтого цвета, а также петехиальные кровоизлияния. **См. также цветную иллюстрацию на с.771.**

При увеличении размеров воротной вены можно предположить портальную гипертензию, но этот признак не является диагностическим. Обнаружение коллатералей подтверждает диагноз портальной гипертензии. УЗИ позволяет достоверно диагностировать тромбоз воротной вены, в её просвете иногда можно выявить участки повышенной эхогенности, обусловленные наличием тромбов.

Преимуществом УЗИ перед КТ является возможность получить любое сечение органа.

Допплеровское ультразвуковое исследование

Допплеровское УЗИ позволяет выявить строение воротной вены и печёночной артерии (табл. 10-2). Результаты исследования зависят от тщательного анализа деталей изображения, технических навыков и опыта. Трудности возникают при исследовании цирротически изменённой печени небольших размеров, а также у тучных лиц. Качество визуализации повышается при цветном доплеровском картировании (рис. 10-23). Правильно проведенное доплеровское УЗИ позволяет диагностировать обструкцию воротной вены так же достоверно, как ангиография.

Таблица 10-2. Клиническое значение доплеровского УЗИ

Воротная вена

Проходимость

Гепатофугальный кровоток

Анатомические аномалии

Проходимость портосистемных шунтов

Острые нарушения кровотока

Печёночная артерия

Проходимость (после трансплантации)

Анатомические аномалии

Печёночные вены

Выявление синдрома Бадда—Киари

В 8,3% случаев цирроза печени при доплеровском УЗИ выявляют гепатофугальный кровоток по воротной, селезёночной и верхней брыжеечной венам [41]. Он соответствует тяжести течения цирроза печени и наличию признаков энцефалопатии. Кровотечение из варикозно-расширенных вен чаще развивается при гепатопетальном кровотоке.

Допплеровское УЗИ может выявить аномалии внутрипеченочных ветвей воротной вены, что важно при планировании оперативного вмешательства.

С помощью цветного доплеровского картирования удобно выявлять портосистемные шунты, в том числе после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования с помощью стентов (ТВПШ), и направление кровотока по ним. Кроме того, удаётся выявить естественные внутри-печёночные портосистемные шунты [72].

Цветное доплеровское картирование эффективно в диагностике синдрома Бадда—Киари.

Печёночную артерию выявить сложнее, чем печёночную вену, в связи с её меньшим диаметром и протяжённостью. Тем не менее дуплексное УЗИ — основной метод оценки проходимости печёночной артерии после трансплантации печени.

Дуплексное УЗИ применяют для определения портального кровотока. Среднюю линейную скорость кровотока по воротной вене умножают на площадь её поперечного сечения (рис. 10-24). Значения кровотока, получаемые разными операторами, могут различаться. Этот метод применим скорее для определения острых, значительных изменений кровотока, чем для наблюдения за хроническими изменениями портальной гемодинамики.

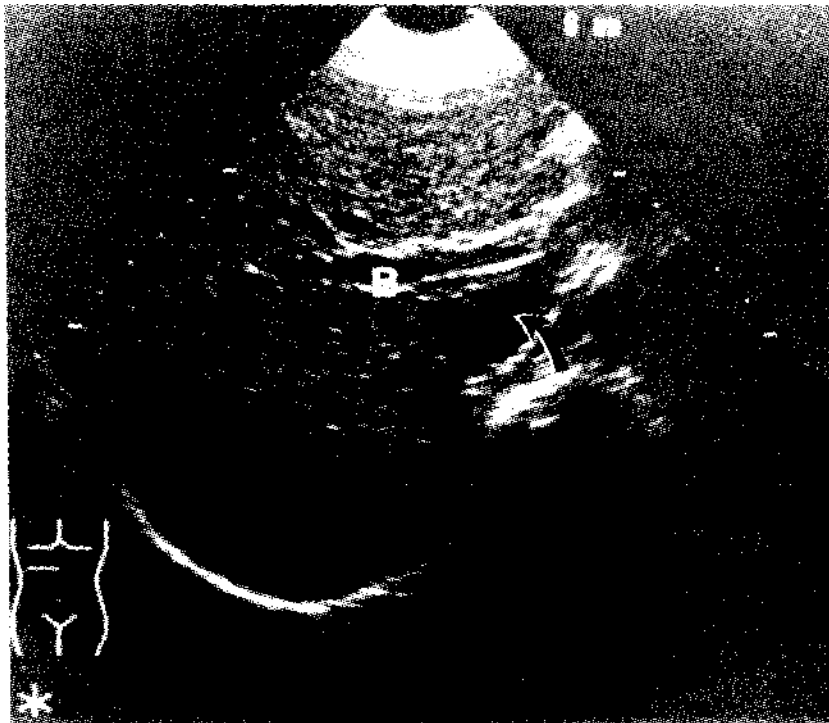


Рис. 10-22. УЗИ в поперечной плоскости. Виден просвет воротной вены (В); стрелкой указана нижняя полая вена.

Скорость кровотока по воротной вене коррелирует с наличием варикозно-расширенных вен пищевода и их размерами. При циррозе скорость кровотока по воротной вене обычно снижается; при её значении ниже 16 см/с вероятность развития портальной гипертензии значительно возрастает. Диаметр воротной вены обычно увеличивается; при этом можно вычислить *индекс застоя*, т.е. отношение площади поперечного сечения воротной вены к средней скорости кровотока по ней. Этот индекс повышен при варикозном расширении вен и коррелирует с функцией печени [144].

Компьютерная томография

После введения контрастного вещества появляется возможность определить просвет воротной вены и выявить варикозно-расширенные вены, расположенные в забрюшинном пространстве, а также перивисцеральные и параэзофагеальные (рис. 10-25). Варикозно-расширенные вены пищевода выбухают в его просвет, и это выбухание после введения контрастного вещества становится более заметным. Можно выявить пупочную вену (рис. 10-26). Варикозно-расширенные вены желудка визуализируются в виде кольцевидных структур, неотличимых от стенки желудка.

КТ с артериальной портографией позволяет выявить пути коллатерального кровотока и артериовенозные шунты.

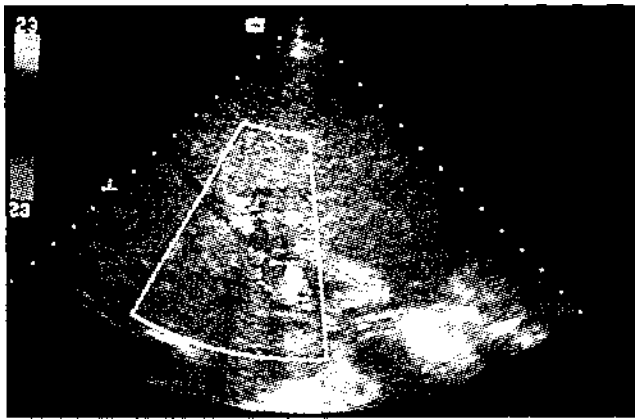


Рис. 10-23. Цветное доплеровское картирование ворот печени. Видны печёночная артерия (красный цвет) и воротная вена (голубой цвет). **См. также цветную иллюстрацию на с. 771.**

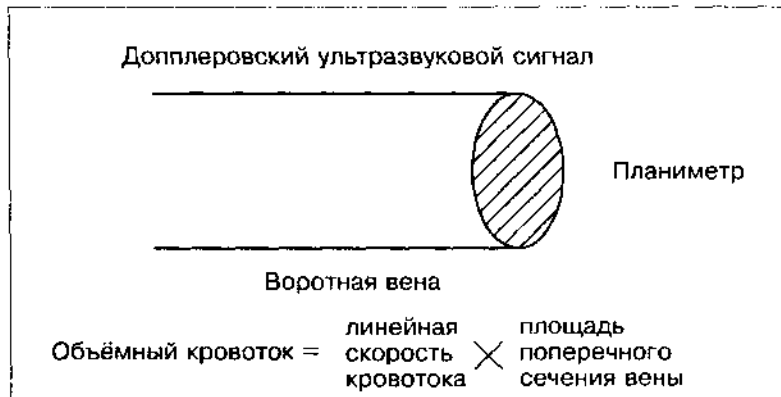


Рис. 10-24. Метод доплеровского УЗИ в реальном времени, позволяющий измерять объемный кровоток по воротной вене.

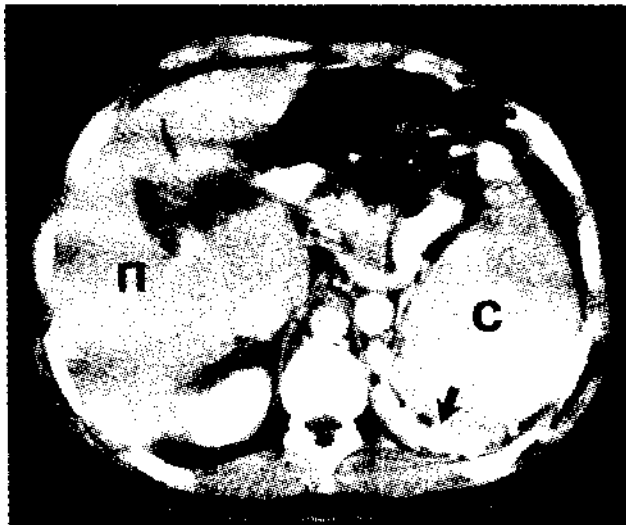


Рис. 10-25. Компьютерная томограмма с введением контрастного вещества при циррозе. Видны крупные коллатерали, проходящие в забрюшинном пространстве позади селезёнки (указаны стрелкой). С — селезёнка; П — печень.

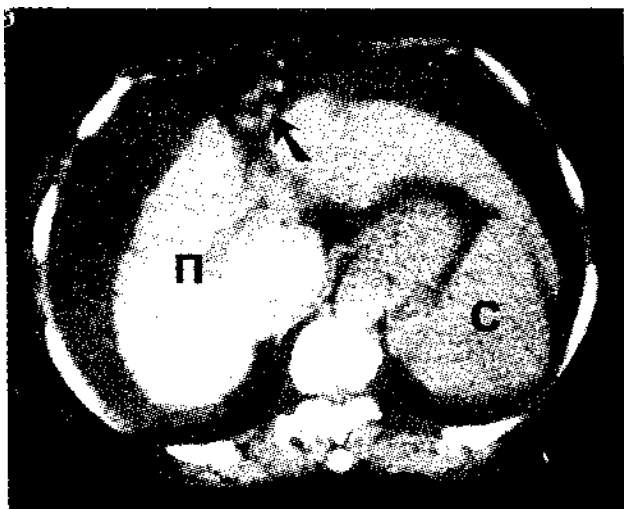


Рис. 10-26. Компьютерная томограмма (после усиления) при циррозе. Виден просвет пупочной вены (указан стрелкой). П — печень, С — селезёнка, а — асцит.

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет очень чётко визуализировать сосуды, так как они не участвуют в образовании сигнала (рис. 10-27), и изучить их. Её применяют для определения просвета шунтов, а также для оценки портального кровотока. Данные магнитно-резонансной ангиографии более надёжны, чем данные доплеровского УЗИ [40].

Венография

Если при циррозе печени каким-либо методом установлена проходимость воротной вены, подтверждение с помощью венографии не является обязательным; она показана при планировании трансплантации печени или операции на воротной вене. Если по данным сцинтиграфии предполагается тромбоз воротной вены, то для верификации диагноза необходима венография.

Проходимость воротной вены имеет большое значение в диагностике спленомегалии у детей и для исключения инвазии в воротную вену гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), развившейся на фоне цирроза.

Анатомическое строение системы воротной вены должно быть изучено перед такими операциями, как портосистемное шунтирование, резекция или трансплантация печени. Применение венографии может потребоваться для подтверждения проходимости наложенного портосистемного шунта.

В диагностике хронической печёночной энцефалопатии важное значение имеет выраженность коллатерального кровообращения в системе воротной вены (рис. 10-25 и 10-28). Отсутствие коллатерального кровообращения исключает этот диагноз.

Флебография может выявлять также дефект наполнения воротной вены или её ветвей, свидетельствующий о сдавлении объёмным образованием.

Воротная вена на венограммах

Если кровоток по воротной вене не нарушен, то контрастируются только селезёночная и воротная вены (рис. 10-29). В месте слияния селезёночной и верхней брыжеечной вен может выявляться дефект наполнения, обусловленный смешиванием контрастированной и обычной крови. Размеры и ход селезёночной и воротной вен

подвержены значительным колебаниям. Внутри печени воротная вена постепенно разветвляется и диаметр её ветвей уменьшается. Спустя некоторое время прозрачность ткани печени уменьшается вследствие заполнения синусоидов. На более поздних рентгенограммах печёночные вены обычно не видны.

При циррозе печени венографическая картина довольно изменчива. Она может сохраниться нормальной либо на ней могут быть видны многочисленные коллатеральные сосуды и значительное искажение рисунка внутрипеченочных сосудов (картина «деревя зимой»; рис. 10-30).

При внепеченочной обструкции воротной или обструкции селезёночной вены кровь начинает оттекать по многочисленным сосудам, соединяющим селезёнку и селезёночную вену с диафрагмой, грудной клеткой и брюшной стенкой (рис. 10-31).



Рис. 10-27. Магнитно-резонансная томограмма. Выявлен спонтанный спленоренальный шунт, впадающий в нижнюю полую вену. Видны почечная (указана чёрной стрелкой) и нижняя полая (указана светлой стрелкой) вены.

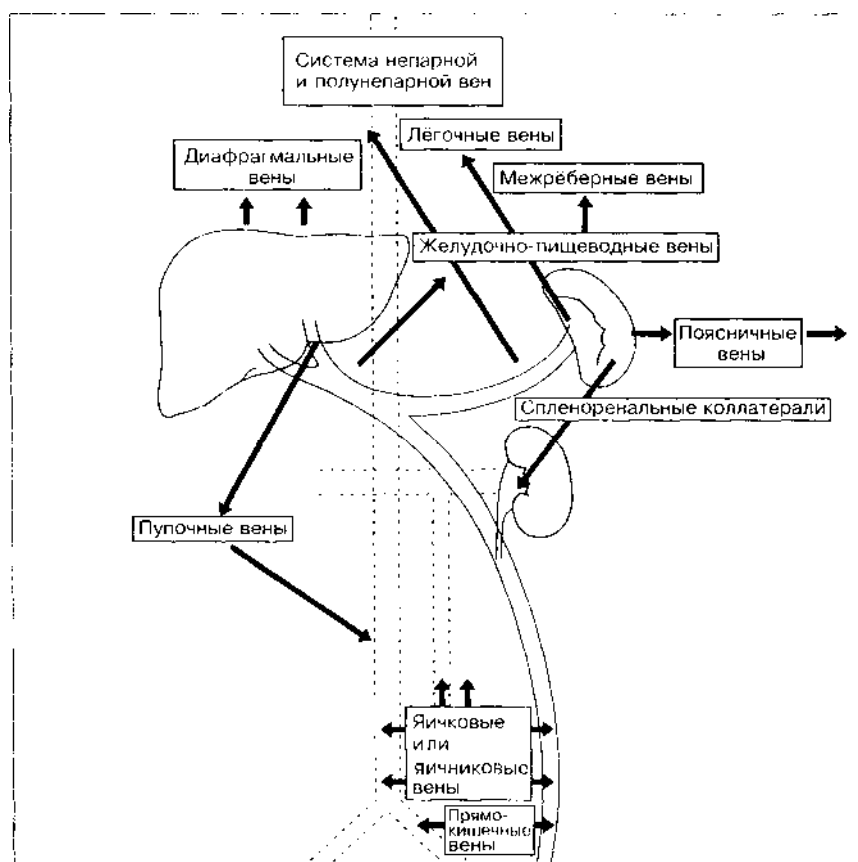


Рис. 10-28. Области развития коллатерального кровообращения при внутрипеченочной портальной гипертензии.

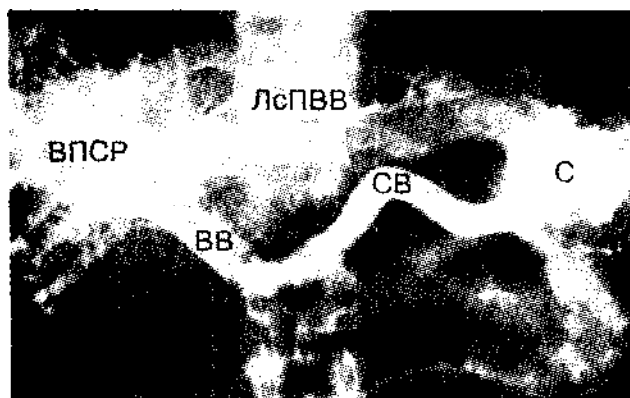


Рис. 10-29. Нормальная ангиографическая картина воротной вены при введении контрастного вещества с помощью чрескожной пункции селезенки. Всё введенное контрастное вещество проходит через селезеночную и воротную вены в печень. С — часть контрастного вещества, задержавшаяся в селезенке; СВ — селезеночная вена; ВВ — воротная вена; ЛСПВВ — левая сегментарная ветвь правой ветви воротной вены; ВПСР — внутрипеченочный сосудистый рисунок.

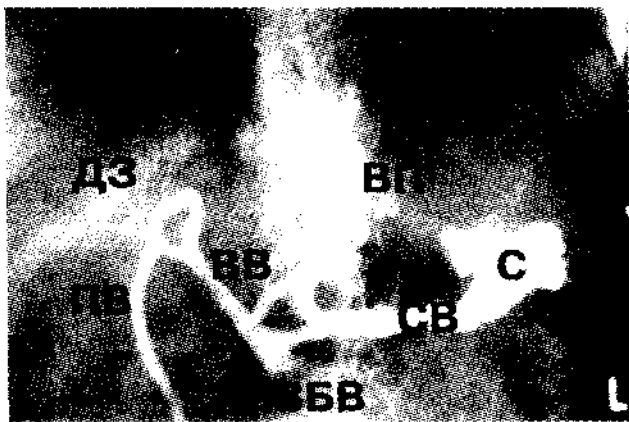


Рис. 10-30. Спленопортограмма при циррозе печени. Видно желудочно-пищеводное коллатеральное кровообращение, внутрипеченочный рисунок воротной вены нарушен (картина «дерева зимой»). С — пульпа селезенки; СВ — селезеночная вена; БВ — верхняя брыжеечная вена; ВВ — воротная вена; ВП — вены пищевода; ПВ — почечная вена, ДЗ — картина «дерева зимой».

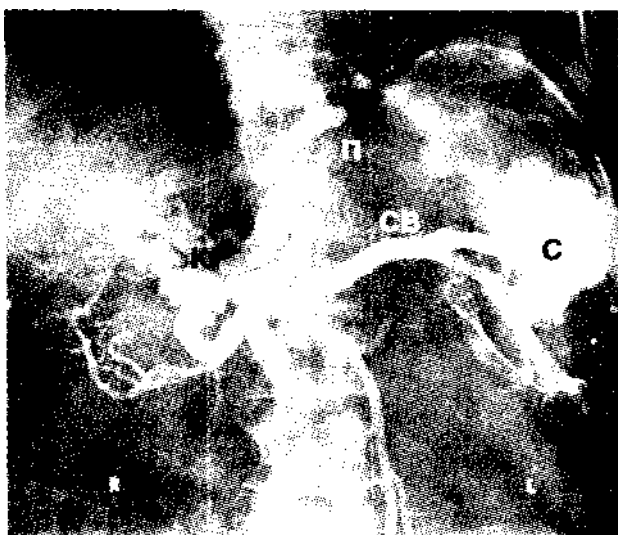


Рис. 10-31. Спленопортограмма при внепеченочной обструкции воротной вены. Вместо воротной вены выявляются многочисленные мелкие сосуды. С — селезенка; СВ — селезеночная вена; К — группа мелких коллатералей; П — венозные коллатерали пищевода.

Внутрипеченочные ветви обычно не выявляются, хотя при непротяженной блокаде воротной вены кровь может обтекать заблокированный участок по обходным сосудам, впадающим в дистальные отделы воротной вены; в этом случае внутрипеченочные вены визуализируются отчетливо, хотя и с некоторым запаздыванием.

Ангиография внутренних органов

Артериография — безопасный метод, который довольно часто используют для получения портограмм [34]. Безопасность его возрастает, если использовать артериальные катетеры малого диаметра (5F). Низкоосмолярное контрастное вещество не вызывает боли, поэтому достаточно провести местную анестезию. Современные контрастные вещества менее токсичны для почек и других органов, аллергические реакции на них развиваются редко.

Катетеризацию чревного ствола производят заранее отмоделированным рентгеноконтрастным катетером через бедренную артерию. Вводят 50–60 мл контрастного

вещества. Попад в селезёночную артерию, контрастное вещество оттекает по селезёночной и воротной венам, благодаря чему можно получить их рентгеновское изображение. Таким же образом введение контрастного вещества в верхнюю брыжеечную артерию, отток из которой происходит по верхней брыжеечной и воротной венам, обеспечивает их визуализацию на рентгенограммах, полученных через определённые интервалы времени (рис. 10-32 и 10-33).

При ангиографии внутренних органов визуализируется система печёночной артерии; это даёт возможность выявить в печени объёмные образования. Особенности кровообращения в опухоли позволяют выявить ГЦК и другие виды опухолей.

Значительное увеличение печёночной артерии при циррозе свидетельствует о более благоприятном прогнозе, чем уменьшение кровотока одновременно по ней и по воротной вене. Изучение анатомических особенностей селезёночной и печёночной артерий имеет большое значение при решении вопроса об операции. Ангиография позволяет обнаружить гемангиомы, аневризмы и другие объёмные образования. При этом методе исследования сосудистый рисунок воротной вены выявляется хуже, чем при селезёночной венографии.



Рис. 10-32. Селективная целиакограмма. Виден внутripеченочный сосудистый рисунок. Визуализируется доля Риделя.



Рис. 10-33. Венозная фаза при селективной целиакографии. Видны расширенная воротная (указана стрелкой) и селезёночная вены. К — катетер в чревном стволе.

При гепатофугальном кровотоке или его перераспределении в селезёнку или крупные коллатеральные сосуды воротная вена может не контрастироваться (рис. 10-34). В этом случае проходимость воротной вены можно подтвердить с помощью ангиографии верхней брыжеечной артерии.

Дигитальная субтракционная ангиография

При этом методе визуализации контрастное вещество обычно вводят в определённую артерию, хотя описано его введение непосредственно в селезёнку [17]. После введения контрастного вещества сразу же проводят серию снимков. В отличие от традиционной артериографии при этом методе можно вводить меньшее количество контрастного вещества и применять катетеры меньшего диаметра. Система воротной вены визуализируется очень чётко и не затеняется другими образованиями (рис. 10-35). Пространственная визуализация при этом оказывается не столь хорошей, как при традиционной ангиографии. Дигитальная субтракционная ангиография особенно информативна для оценки паренхиматозной фазы печёночной ангиографии и для диагностики сосудистых поражений, например гемангиом, или нарушений строения артерий и вен.

Спленопортография

Контрастное вещество вводят в пульпу селезёнки, после чего оно попадает в порталный кровоток с достаточной скоростью, чтобы можно было увидеть контуры селезёночной и воротной вен.

Особенно хорошо визуализируется коллатеральное кровообращение (см. рис. 10-30), поэтому спленопортография — метод выбора при подозрении на внепечёночную обструкцию воротной вены. Метод позволяет измерить давление в селезёночной вене внутри селезёнки [3].

Чреспечёночная портография [146]

Чреспечёночная портография позволяет получить качественное изображение воротной и селезёночной вен и портосистемного коллатерального кровообращения. Однако она технически сложна и связана с более высоким риском, чем другие методы исследования (рис. 10-36).

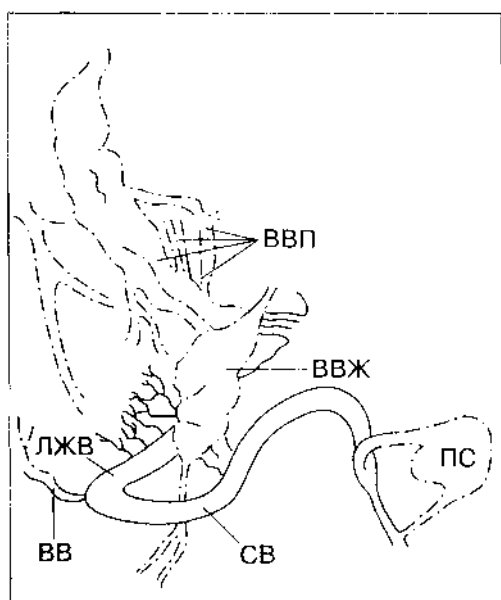


Рис. 10-34. Селезёночная венограмма у женщины с портальным циррозом. Основная часть контрастного вещества направляется в вены желудка и пищевода, и лишь незначительная часть его в виде тонкой струйки попадает в воротную вену, благодаря чему воротная вена визуализируется. ПС — пульпа селезёнки; СВ — селезёночная вена; ВВ — воротная вена; ЛЖВ — левая желудочная вена; ВВЖ, ВВП — варикозно-расширенные вены желудка и пищевода.



Рис. 10-35. Дигитальная субтракционная ангиограмма. Отсутствие патологических изменений в системе воротной вены.

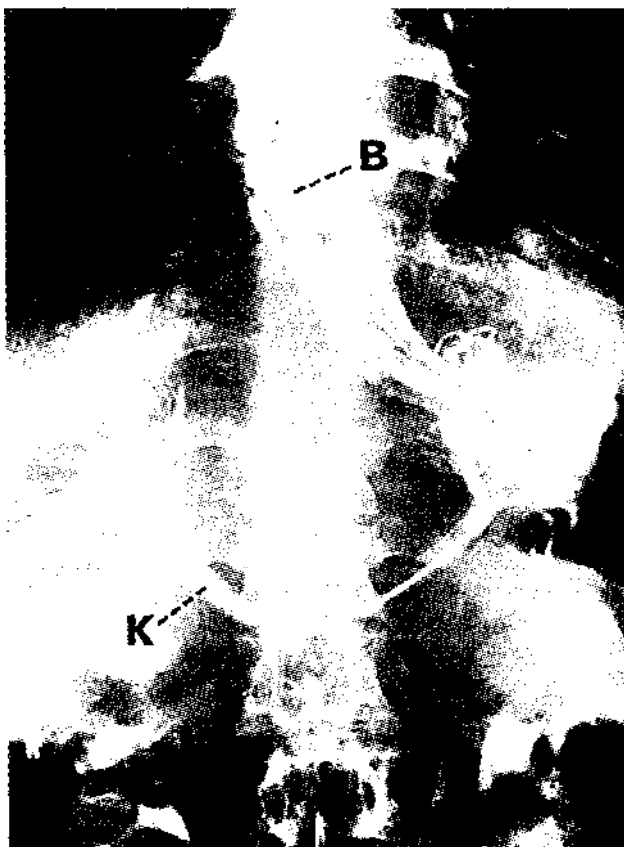


Рис. 10-36. Чреспечёночная портограмма. Видна канюля, проведённая через печень и воротную вену в левую желудочную вену. Введено контрастное вещество, заполнившее варикозно-расширенные вены пищевода. К — канюля; В — варикозно-расширенные вены.

Определение давления в воротной вене

Измерение по давлению заклинивания

При определении давления в воротной вене по давлению заклинивания вен печени через бедренную вену в одну из ветвей печёночной вены вводят до упора катетер с надувным баллоном на конце (рис. 10-37) [52]. Раздутый баллон препятствует оттоку крови через катетеризированную вену. Измеренное при этом давление соответствует давлению в синусоидах. О заклинивании катетера свидетельствуют регулярные колебания измеряемого давления, обусловленные распространением колебаний давления в печёночной артерии; кроме того, после введения небольшого количества контрастного вещества можно наблюдать его продвижение в направлении, противоположном преобладающему потоку в синусоиды. После измерения давления заклинивания баллон спускают и определяют давление в венах печени.

Разница между давлением заклинивания и давлением в печёночной вене равна портальному (синусоидальному) венозному давлению. В норме оно равно 5–6 мм рт.ст., при циррозе составляет около 20 мм рт.ст. При алкогольном циррозе варикозное расширение вен, а следовательно, и кровотечения возникают при градиенте давления 12 мм рт.ст, и более.

При пресинусоидальной портальной гипертензии, в том числе обусловленной алкогольным циррозом, давление заклинивания вен печени оказывается ниже, чем давление в воротной вене. Это может привести к неправильной оценке давления в системе воротной вены.

Этот метод исследования относительно несложен, безопасен, может применяться при угрозе кровотечения и асците. Он позволяет определять давление в воротной вене после спленэктомии. Его можно применять неоднократно для оценки влияния лекарств на систему воротной вены.

Чреспечёночное измерение давления

Метод безопасен, если пользоваться иглой №25 и вводить её под контролем ультразвука. После попадания иглы в ветвь воротной вены её заменяют катетером №5 F, который проводят в основной ствол воротной вены (рис. 10-36 и 10-38).

Интраоперационное измерение давления

Интраоперационное измерение давления в воротной вене не имеет практического значения, поскольку на давление влияют анестезия, кровопотеря, положение больного и продолжительность операции.



Рис. 10-37. В печёночную вену через бедренную вену проведен катетер. После введения небольшого количества контрастного вещества оно выявляется в синусоидах, что свидетельствует о заклинивании вены.

Измерение по давлению в варикозно-расширенных венах

Давление в варикозном узле можно измерить с помощью пневматического датчика, закреплённого на конце эндоскопа. Давление в варикозно-расширенных венах коррелирует с давлением в воротной вене и вероятностью кровотечения [123]. К сожалению, необходимое для его определения оборудование не всегда доступно.

Давление в воротной вене можно измерять непосредственно путём пункции варикозно-расширенных вен при проведении склеротерапии. При циррозе оно составляет около 15,5 мм рт.ст., что значительно ниже давления в основном стволе воротной вены, которое равно примерно 18,8 мм рт.ст.

Для измерения давления в варикозно-расширенных венах предложен специальный эндоскоп с баллоном, который позволяет получить результаты, сравнимые с результатами прямого измерения [44].

Оценка печёночного кровотока

Метод непрерывного введения красителя

Печёночный кровоток можно измерять, вводя с постоянной скоростью индоцианин зелёный и установив катетер в печёночной вене [16, 22]. Кровоток рассчитывают по методу Фика.



Рис. 10-38. Чреспечёночная катетеризация непарной вены (указана стрелкой) через воротную вену и варикозно-расширенные коллатеральные вены пищевода.

Для определения кровотока необходим краситель, удаляемый только печенью и с постоянной скоростью (доказательством чего является стабильное артериальное давление) и не участвующий в энтерогепатической циркуляции. С помощью этого метода было показано снижение печёночного кровотока в положении обследуемого лёжа, при обмороке, сердечной недостаточности, при циррозе и при физической нагрузке. Печёночный кровоток увеличивается при лихорадке, но не изменяется при увеличении сердечного выброса, наблюдающемся, например, при тиреотоксикозе и беременности.

Метод, основанный на определении экстракции из плазмы

Печёночный кровоток можно измерять после внутривенного введения индоцианина зелёного, анализируя кривые концентрации красителя в периферической артерии и печёночной вене.

Если вещество экстрагируется печенью почти на 100%, что наблюдается, например, при использовании коллоидного комплекса денатурированного нагреванием альбумина с ^{131}I , можно оценить печёночный кровоток по клиренсу вещества из периферических сосудов; в этом случае нет необходимости катетеризировать печёночную вену.

При циррозе до 20% крови, проходящей через печень, может направляться в обход нормального пути кровотока и выведение веществ печенью снижается. В этих случаях необходима катетеризация печёночной вены, чтобы измерить печёночную экстракцию и таким образом оценить печёночный кровоток.

Электромагнитные флоуметры

Электромагнитные флоуметры с прямоугольной формой импульса позволяют раздельно измерять кровоток по воротной вене и по печёночной артерии.

Кровоток по непарной вене

Основная часть крови, протекающей по варикозно-расширенным венам пищевода и желудка, попадает в непарную вену. Кровоток по непарной вене можно измерять методом термодилуции с помощью двойного катетера, устанавливаемого в непарную вену под флюороскопическим контролем (рис. 10-38) [15]. При алкогольном циррозе, осложнившимся кровотоком из варикозно-расширенных вен, кровоток составляет около 596 мл/мин. Кровоток по непарной вене значительно снижается после назначения пропранолола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОККЛЮЗИЯ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ И ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Выживаемость после острой окклюзии зависит от развития адекватного коллатерального кровообращения. У кроликов, кошек и собак оно не развивается, и животные быстро погибают. У обезьян и человека развивается достаточное коллатеральное кровообращение, и обычно острая окклюзия не приводит к смерти.

Острая окклюзия одной ветви воротной вены не угрожает жизни. Гепатоциты ишемизированной доли атрофируются, но жёлчные протоки, клетки Купффера и соединительная ткань сохраняются. Другая доля гипертрофируется.

В эксперименте портальную гипертензию можно вызвать окклюзией воротной вены введением в неё кварца, заражением мышей шистосомозом, индукцией цирроза любого типа или билиарной обструкцией. Развивается выраженное коллатеральное кровообращение, происходит увеличение селезёнки без формирования асцита.

Классификация портальной гипертензии

Портальная гипертензия обычно развивается в результате обструкции кровотока на любом участке воротной вены. Давление внутри селезёнки отражает давление в селезёночной вене. Измерить давление в самой воротной вене можно с помощью чреспечёночной пункции [146]. Давление заклинивания вен печени отражает давление в синусоидах. Венография или ангиография внутренних органов позволяет выявить участок обструкции и оценить коллатеральное кровообращение. По результатам биопсии печени можно определить локализацию и причину обструкции. Основываясь на результатах этих методов исследования, портальную гипертензию можно разделить на 2 группы: 1) *пресинусоидальную* (внепечёночную или внутрипеченочную) и 2) собственно внутрипеченочную, которая развивается при ряде заболеваний печени (рис. 10-39, табл. 10-3)¹. Эта классификация имеет практическое значение. Пресинусоидальная гипертензия, включая обструкцию синусоидов пролиферирующими клетками Купффера или другими клетками, не сопровождается значительным ухудшением функции печени, поэтому в случае кровотечения из варикозно-расширенных вен редко развивается печёночная недостаточность. Наоборот, при собственно внутрипеченочной портальной гипертензии печёночная недостаточность после кровотечения развивается часто.

Внепеченочная обструкция воротной вены

Внепеченочная обструкция воротной вены вызывает внепеченочную пресинусоидальную портальную гипертензию. Возможна обструкция любого участка воротной ве-

¹ В отечественной литературе, исходя из градиента между давлением заклинивания печёночных вен и портальным венозным давлением, принято различать 3 типа портальной гипертензии: пресинусоидальную, синусоидальную и постсинусоидальную или подпечёночную, внутрипеченочную и надпечёночную портальную гипертензию. — *Примеч. ред.*

ны. Соединительные вены — *venae comitantes* — увеличиваются, чтобы доставить кровь из воротной вены в печень, и приобретают вид кавернозного сосудистого образования. Воротная вена, превратившаяся в фиброзный тяж, распознаётся с трудом, среди множества мелких сосудов. Такая кавернозная трансформация развивается при любом нарушении кровотока в основном стволе вены (см. рис. 10-31).

Этиология

Инфекции

У новорождённых причиной внепеченочной пресинусоидальной гипертензии может служить омфалит, в том числе вызванный катетеризацией пупочной вены (рис. 10-40) [156]. Инфекция распространяется по пупочной вене на левую ветвь воротной вены, а затем на её основной ствол. У детей более старшего возраста причиной служат острый аппендицит и перитонит.

Таблица 10-3. Классификация портальной гипертензии

Пресинусоидальная	
Внепеченочная	Блокада воротной вены Увеличение кровотока через селезёнку
Внутрипеченочная	Инфильтрация портальной зоны Токсическая Печёчно-портальный склероз
Печёночная	
Внутрипеченочная	Цирроз
Постсинусоидальная	Другие заболевания, сопровождающиеся образованием узлов Блокада печёночной вены

Окклюзия воротной вены особенно часто встречается в Индии, обуславливая 20–30% всех случаев кровотечения из варикозно-расширенных вен. У новорождённых её причиной могут быть дегидратация и инфекции.

Обструкция воротной вены может развиваться при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона.

Она может быть также осложнением инфекции жёлчных путей, например вследствие желчнокаменной болезни или первичного склерозирующего холангита.

Хирургические вмешательства

Обструкция воротной и селезёночной вен часто развивается после спленэктомии, особенно если перед операцией количество тромбоцитов было нормальным. Тромбоз распространяется из селезёночной вены на основной ствол воротной вены. Особенно часто он развивается при миелоидной метаплазии [18]. Аналогичная последовательность событий наблюдается при тромбозе сформированного хирургическим путём портосистемного шунта.

Тромбоз воротной вены может развиваться как осложнение крупных и сложных операций на печени и желчных путях, например, при устранении стриктуры или при удалении кисты холедоха.

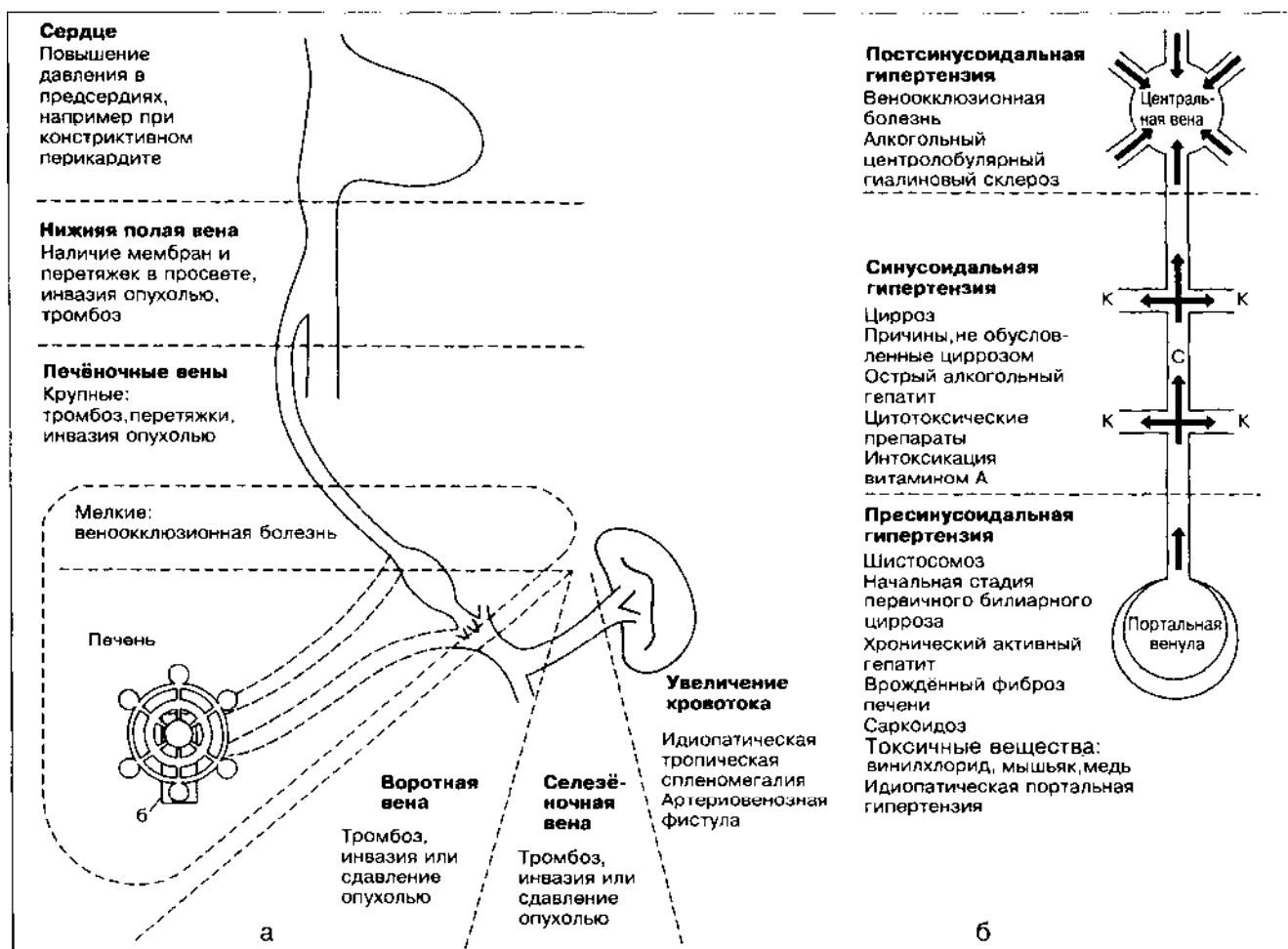


Рис. 10-39. Причины портальной гипертензии: а — под- и надпеченочные; б — внутрипеченочные. Эти виды портальной гипертензии могут иметь общие проявления: давление заклинивания вен печени при пресинусоидальной портальной гипертензии может быть высоким, особенно при прогрессировании заболевания, что указывает на вовлечение синусоидов или коллатералей. Синусоидальный компонент может отмечаться при надпечёночной портальной гипертензии [34]. С — синусоиды; К — коллатерали.

Травмы

Повреждение воротной вены иногда наблюдается при автомобильных травмах или проникающих ножевых ранениях. Разрыв воротной вены в 50% случаев приводит к смерти, единственным способом остановки кровотечения является перевязка вены.

Состояния, сопровождающиеся усиленным тромбообразованием

У взрослых состояние гиперкоагуляции нередко вызывает тромбоз воротной вены. Чаще оно наблюдается при миелопролиферативных заболеваниях, которые могут протекать латентно [159]. При аутопсии макроскопически и гистологически часто выявляют тромботические изменения у больных, страдавших портальной гипертензией и миелопролиферативным заболеванием [170]. Тромбоз воротной вены сопровождается асцитом и варикозным расширением вен пищевода.

Тромбоз воротной вены может осложнять течение врождённой недостаточности С-белка [159].

Инвазия и сдавление опухолью

Классический пример опухоли, которая может прорасти в воротную вену или сдавить её, — ГЦК. Блок воротной вены может вызвать также рак поджелудочной железы (обычно её тела) или других соседних с веной образований. При хроническом панкреатите часто происходит обструкция селезёночной вены, воротная вена поражается редко (5,6%) [8].

Врождённые аномалии

Возможна врождённая обструкция любого участка правой и левой желточных вен, из которых формируется воротная вена. Воротная вена может вообще отсутствовать, и кровь от внутренних органов оттекает в центральные вены, в основном в нижнюю полую [96]. В воротах печени венозные коллатерали не образуются.

Врождённые аномалии воротной вены обычно сочетаются с другими врождёнными пороками развития [96, 104, 172].

Цирроз печени

Цирроз печени очень редко осложняется тромбозом воротной вены [105]. Наиболее частой причиной при этом оказывается ГЦК, развившаяся на фоне цирроза. Другой механизм обструкции воротной вены — тромбоцитоз после спленэктомии. Пристеночные тромбы, обнаруживаемые в просвете воротной вены при аутопсии, по-видимому, образуются в терминальном состоянии. Существует опасность гипердиагностики тромбоза, поскольку при визуализационных методах исследования воротная вена иногда не заполняется, что связано с перераспределением крови в крупные коллатерали или в увеличенную селезёнку.

Другие причины

В очень редких случаях тромбоз воротной вены бывает связан с беременностью, а также с длительным приёмом пероральных контрацептивов, особенно женщинами старшего возраста [24].

Блок воротной вены может быть связан с системным заболеванием вен, особенно с мигрирующим тромбофлебитом.

При ретроперитонеальном фиброзе плотная фиброзная ткань может сдавливать воротную вену.

Неизвестные причины

Примерно у половины больных после тщательного обследования причина обструкции воротной вены остаётся неизвестной (рис. 10-40). У некоторых из них выявляют сопутствующие аутоиммунные заболевания, например гипотиреоз, сахарный диабет, пернициозную анемию, дерматомиозит, ревматоидный артрит [172]. В ряде случаев обструкция развивается после недиагностированных инфекций органов брюшной полости, например после аппендицита или дивертикулита.

Клинические проявления

Первые проявления могут быть связаны с основным заболеванием, например с эритремией или первичным раком печени.

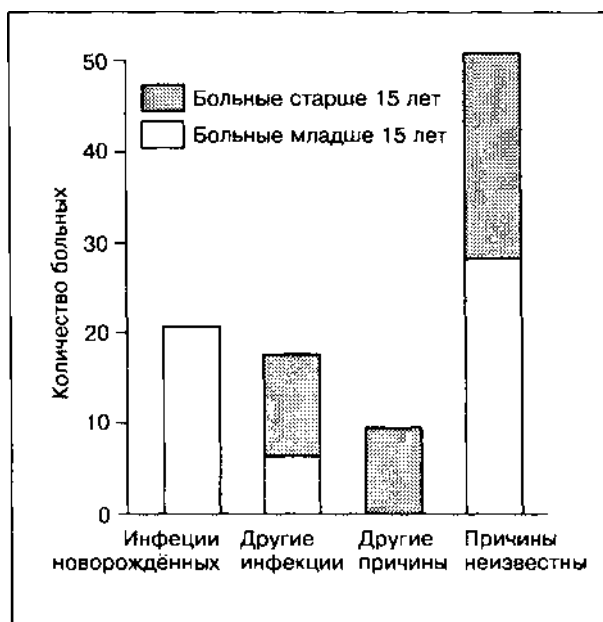


Рис. 10-40. Этиология окклюзии воротной вены у 97 больных в возрасте до 15 лет и старше 15 лет [172].

Наиболее часто первым проявлением обструкции воротной вены оказывается кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка. Если причина обструкции — неонатальная патология, то первые проявления портальной гипертензии отмечаются примерно к 4 годам (рис. 10-41). Частота их возрастает к 10–15 годам и снижается после полового созревания. В некоторых случаях блокады воротной вены кровотечение никогда не развивается, а в других оно бывает отсрочено и может возникнуть даже через 12 лет. При адекватном замещении кровопотери состояние больных улучшается в течение нескольких дней. Помимо профузного кровотечения, по-видимому, нередко имеют место эпизоды небольших кровотечений. Их можно выявить при многократном исследовании кала на скрытую кровь или на основании развития железодефицитной анемии.

Причиной кровотечения, особенно у детей, может быть интеркуррентная инфекция с лихорадкой. Механизм такого кровотечения неясен. Провоцирующим фактором может оказаться приём аспирина или аналогичных препаратов. Чрезмерные физические нагрузки или проглатывание слишком больших комков пищи, по-видимому, существенной роли в возникновении кровотечения не играют.

Селезёнка бывает увеличена во всех случаях; первым проявлением заболевания, особенно у детей, может быть бессимптомная спленомегалия. Околпупочные вены не видны, но на левой боковой стенке живота можно выявить расширенные вены.

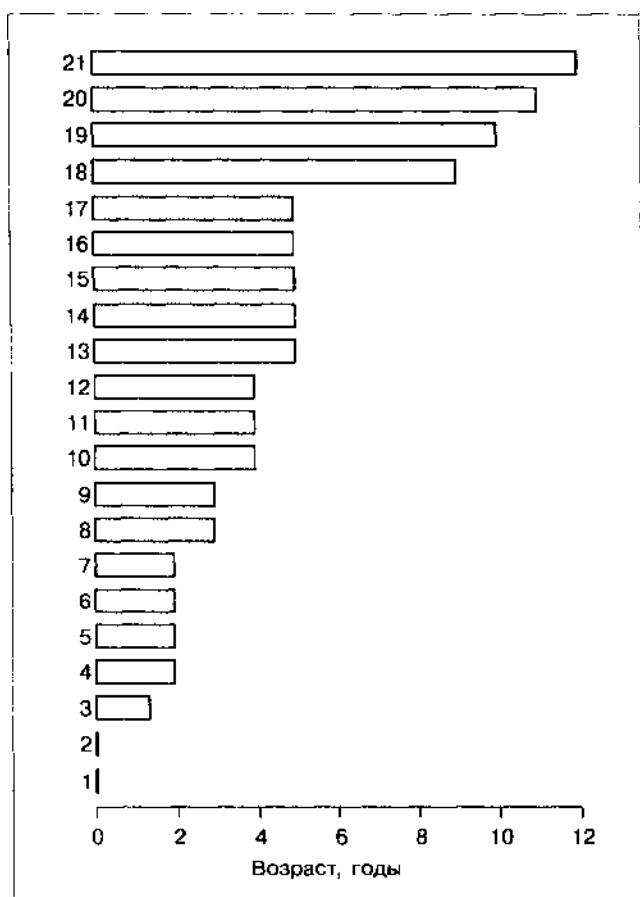


Рис. 10-41. Окклюзия воротной вены у новорождённых. Возраст к моменту появления первого эпизода кровотечения у 21 ребёнка с развитием блока воротной (портальной) вены в неонатальном периоде.

Печень имеет нормальные размеры и консистенцию. Признаки гепатоцеллюлярного поражения, например желтуха или сосудистые звёздочки, отсутствуют. При остром тромбозе воротной вены асцит появляется рано и исчезает по мере развития коллатерального кровообращения. Причиной асцита обычно является какой-либо дополнительный фактор, подавляющий функцию гепатоцитов, например кровотечение или хирургическое вмешательство. Асцит может наблюдаться у пожилых людей; в этом случае он связан с возрастным ухудшением функции печени [157].

Печёночная энцефалопатия у взрослых развивается довольно часто, обычно после каких-либо осложнений, например кровотечения, инфекции, или общего обезбоживания. У пожилых больных при значительной выраженности портосистемного коллатерального кровообращения может наблюдаться хроническая энцефалопатия.

Визуализационные методы исследования

При УЗИ в просвете воротной вены можно выявить эхогенный тромб, а при цветном доплеровском картировании сигнала от воротной вены получить не удаётся [ИЗ].

При КТ тромб выглядит как дефект наполнения в просвете воротной вены, не усиливающий сигнала, в воротах печени выявляются многочисленные расширенные мелкие вены (рис. 10-42).

При МРТ в просвете воротной вены выявляются участки патологического сигнала, не отличающиеся по интенсивности от окружающих тканей на T1-взвешенных изображениях и имеющие повышенную интенсивность на T2-взвешенных изображениях.

На ангиограммах, выполненных в венозной фазе, в воротной вене выявляют дефект наполнения либо воротная вена вообще не контрастируется. Воротная вена не

визуализируется и в том случае, когда кровь оттекает от неё через сильно развитые коллатерали.

Гематологические изменения

Уровень гемоглобина нормальный, если не происходит кровопотери. Лейкопения и тромбоцитопения обусловлены гиперспленизмом. Тромбоциты и лейкоциты периферической крови, несмотря на уменьшение их количества, полноценны и полностью выполняют свои функции.

Гиперспленизм не является показанием к спленэктомии. Свёртывание крови не нарушается.

Биохимическое исследование крови

Все общепринятые показатели функции печени в пределах нормальных значений. Повышение уровня глобулинов может быть следствием проникновения в системное русло антигенов кишечных бактерий, особенно *Escherichia coli*, обходящих печень по коллатералиям. Нарушение венозного оттока от поджелудочной железы приводит к небольшому снижению её функции.

Прогноз

Прогноз определяется основным заболеванием. Исход более благоприятен, чем при циррозе, поскольку функция печени не ухудшается. Прогноз у детей, как ни удивительно, благоприятный, и при соответствующем лечении рецидивов кровотечения больные доживают до взрослого возраста. По мере взросления частота эпизодов кровотечения уменьшается. У женщин кровотечение может развиваться при беременности, но это наблюдается нечасто; дети рождаются нормальными.

Лечение

Необходимо выявлять и устранять причину заболевания. Она может оказаться более серьёзной, чем портальная гипертензия. Например, ГЦК, прорастающая в воротную вену, является противопоказанием для активной терапии кровоточащих варикозно-расширенных вен пищевода. Если кровотечение из варикозно-расширенных вен развивается вследствие тромбоза воротной вены при эритремии, прежде чем проводить какое-либо хирургическое лечение, уменьшают количество тромбоцитов с помощью кровопусканий или назначения цитостатиков; может потребоваться введение антикоагулянтов.



Рис. 10-42. Компьютерная томограмма живота с контрастированием. Видна кавернозная трансформация воротной вены (указана стрелкой).

Профилактическое лечение варикозного расширения вен не показано. Разрыва этих вен может и не быть, так как с течением времени развиваются коллатерали.

При остром тромбозе воротной вены к моменту начала лечения тромб обычно успевает organizоваться, поэтому антикоагулянтная терапия оказывается нецелесообразной. При своевременной диагностике назначение антикоагулянтов может предотвратить продолженный тромбоз.

При адекватном лечении, в том числе гемотрансфузиями, дети после кровотечения обычно выживают. Нужно следить, чтобы переливаемая кровь была совместимой, и по возможности сохранять периферические вены. Следует избегать назначения аспирина. Инфекция верхних дыхательных путей подлежит серьезному лечению, поскольку она способствует развитию кровотечения.

Может потребоваться введение соматостатина, а иногда применение зонда Сентгестейкена-Блэйкмора.

Эндоскопическая склеротерапия является основным методом неотложной терапии.

При значительном или рецидивирующем кровотечении склеротерапию можно применить и в качестве отсроченной меры. К сожалению, она неприменима при крупных варикозно-расширенных венах дна желудка, поэтому застойная гастропатия у таких больных сохраняется.

Оперативное вмешательство с целью снижения давления в воротной вене обычно произвести не удаётся, поскольку подходящие для шунтирования вены отсутствуют. Даже вены, имеющие нормальный вид на венограммах, оказываются непригодными, что связано в основном с их тромбозом. У детей вены очень мелкие, их трудно анастомозировать. Выполнение операции затрудняет также наличие множества мелких коллатералей.

Результаты всех видов оперативных вмешательств крайне неудовлетворительны. Наименее успешна спленэктомия, после которой наблюдается самый большой процент осложнений. Наиболее благоприятные результаты даёт шунтирование (портокавальное, мезентерикокавальное, спленоренальное), но обычно выполнить его не удаётся.

Если, несмотря на массивные гемотрансфузии, кровопотеря прогрессирует, может потребоваться пересечение пищевода с последующим восстановлением с помощью

сшивающего аппарата. Этим методом не удаётся остановить кровотечение из варикозно-расширенных вен желудка. Кроме того, частота послеоперационных осложнений значительна. ТВПШ обычно выполнить не удаётся.

Обструкция селезёночной вены

Изолированная обструкция селезёночной вены вызывает левостороннюю портальную гипертензию. Её причиной может оказаться любой из факторов, вызывающих обструкцию воротной вены. Особенно большое значение имеют заболевания поджелудочной железы, например рак (18%), панкреатит (65%), псевдокисты, и панкреатэктомия [8].

Если обструкция развивается дистальнее места впадения левой желудочной вены, кровь по коллатералям, минуя селезёночную вену, попадает в короткие желудочные вены и затем в дно желудка и нижнюю часть пищевода, оттекая оттуда в левую желудочную и воротную вену. Это приводит к весьма значительному варикозному расширению вен дна желудка; вены нижней части пищевода при этом расширяются незначительно.

Диагноз можно поставить на основании данных чреспечёночной портографии, ангиографии внутренних органов (венозная фаза; рис. 10-43), КТ с контрастированием и МРТ. Лечение обычно заключается в спленэктомии, уменьшающей приток артериальной крови; однако при отсутствии кровотечения из варикозно-расширенных вен спленэктомия не показана [83].



Рис. 10-43. Чреспечёночная портограмма (верхняя стрелка) у мужчины 64 лет с эритроемией выявила тромбоз селезёночной вены (нижняя стрелка); верхняя брыжеечная и воротная вены проходимы. Этому больному после уменьшения количества эритроцитов и тромбоцитов с помощью радиоактивного фосфора была успешно произведена спленэктомия.

Печёночные артериопортальные фистулы

Увеличение кровотока по воротной вене, вызванное артериопортальной фистулой, приводит к портальной гипертензии. Большую роль в повышении портального давления играет вызванное возросшим кровотоком по воротной вене увеличение внутри-печёночного сопротивления. В портальных зонах печени происходит утолщение мелких ветвей воротной вены, сопровождающееся нерезко выраженным фиброзом и лимфоцитарной инфильтрацией. После облитерации фистулы повышение внутри-печёночного сопротивления может сохраняться.

Артериопортальные фистулы могут быть врождёнными или образуются в результате травм или злокачественных опухолей [142]. Острый ишемический колит может быть причиной артериовенозных фистул нижних брыжеечных сосудов.

При значительном размере фистул в правом верхнем квадранте живота выслушивается низкий артериальный шум. Возможны сильные боли. В других случаях фистула проявляется портальной гипертензией.

При УЗИ и КТ с контрастированием выявляют увеличенную печёночную артерию и расширенную внутripеченочную часть воротной вены. Диагноз подтверждают ангиографически.

Селективная эмболизация фистулы является методом выбора и вытесняет хирургическое лечение.

Шунты между воротной и печёночной веной

Шунты между воротной и печёночной веной являются врождённой аномалией развития, которая заключается в сохранении пупочно-брыжеечной венозной системы. Шунты могут связывать либо основные стволы воротной и печёночных вен, либо правую или левую ветви воротной вены и печёночные вены [26]. Выявить шунт можно с помощью УЗИ, КТ с контрастированием, МРТ или цветного доплеровского картирования. Ангиография позволяет верифицировать диагноз.

Внутripечёночная пресинуоидальная и синусоидальная портальная гипертензия

(рис. 10-44)

Поражение порталных трактов

При *шистосомозе* портальная гипертензия развивается в результате воспалительной реакции на яйца паразита мелких ветвей воротной вены.

При *врождённом фиброзе печени* причиной портальной гипертензии, вероятно, является недостаточное количество терминальных ветвей воротной вены, обусловленное фиброзом порталных зон.

Портальная гипертензия описана *при миелопролиферативных заболеваниях*, в том числе при миелосклерозе, миелоидном лейкозе и лимфогранулематозе [37]. Механизм её сложен. Частично она связана с инфильтрацией порталных зон гемопоэтическими клетками; определённая роль принадлежит тромбозу крупных и мелких ветвей воротной вены и узловой регенеративной гиперплазии [170].

При *системном мастоцитозе* портальная гипертензия обусловлена увеличением внутripеченочного сопротивления вследствие инфильтрации тучными клетками. Определённое значение имеет увеличение кровотока в селезёнке, вероятно вызванное открытием в ней артериовенозных шунтов в связи с высвобождением гистамина [53].

При *первичном билиарном циррозе* портальная гипертензия может быть первым проявлением заболевания задолго до развития узловой регенерации, характерной для цирроза (см. главу 14). Механизм её развития точно не известен; по-видимому, играет роль поражение порталных зон и сужение синусоидов, вызванное клеточной инфильтрацией. Аналогично может развиваться портальная гипертензия при *саркоидозе*. Обычно она сопровождается массивным фиброзом.

Действие токсичных веществ

Токсичное вещество захватывается эндотелиальными клетками, в основном липоцитами (*клетками Ито*) в пространстве Диссе; они обладают фиброгенными свойствами и вызывают обструкцию мелких ветвей воротной вены и развитие внутripеченочной портальной гипертензии.

Портальную гипертензию вызывают *неорганические препараты мышьяка*, применяемые для лечения псориаза.

Поражение печени у рабочих, опрыскивающих виноградники в Португалии, может быть обусловлено контактом с *медью*. Заболевание может осложняться развитием ангиосаркомы.

При вдыхании паров полимеризованного *винилхлорида* развивается склероз портальных венул с развитием портальной гипертензии, а также ангиосаркомы.

При *интоксикации витамином А* может возникнуть обратимая портальная гипертензия — витамин А накапливается в клетках Ито [54]. К пресинусоидальному фиброзу и портальной гипертензии может приводить длительное применение *цитостатиков*, например метотрексата, 6-меркаптопурина и азатиоприна.

Печёчно-портальный склероз

Для печёчно-портального склероза характерны спленомегалия, гиперспленизм и портальная гипертензия без окклюзии воротной и селезёночной вен и патологических изменений со стороны печени [84]. В патогенезе этого заболевания много неясного. Другие его названия: нецирротический портальный фиброз, нецирротическая портальная гипертензия, идиопатическая портальная гипертензия. *Синдром Банти* (термин, вышедший из употребления) также, вероятно, относится к этой группе заболеваний. В основе заболевания лежит повреждение внутрипеченочных ветвей воротной вены и эндотелиальных клеток синусоидов. Повышение внутрипеченочного сопротивления указывает на внутрипеченочную обструкцию портального русла. Причиной печёчно-портального склероза могут быть инфекции, интоксикации; во многих случаях причина остается неизвестной (рис. 10-45). У детей первым проявлением может быть внутрипеченочный тромбоз мелких ветвей воротной вены.

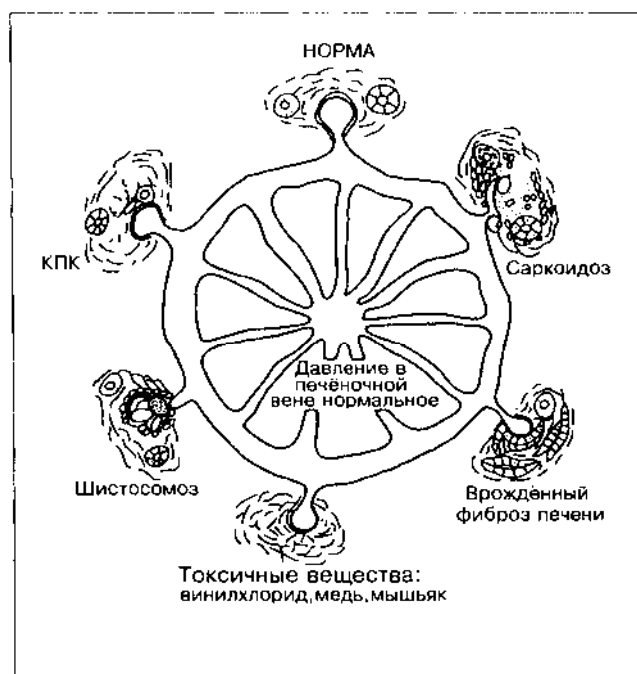


Рис. 10-44. Этиология пресинусоидальной внутрипеченочной портальной гипертензии. КПК — клетки периферической крови.

В Японии это заболевание встречается в основном у женщин среднего возраста и характеризуется окклюзией внутрипеченочных ветвей воротной вены. Его этиология неизвестна. Сходным заболеванием, называемым *нецирротическим портальным фиброзом*, в Индии болеют молодые мужчины [135]. Предполагается связь этого заболевания с наличием мышьяка в питьевой воде и в средствах народной медицины. Более вероятно, что оно развивается вследствие многолетнего влияния на печень рецидивирующих кишечных инфекций.

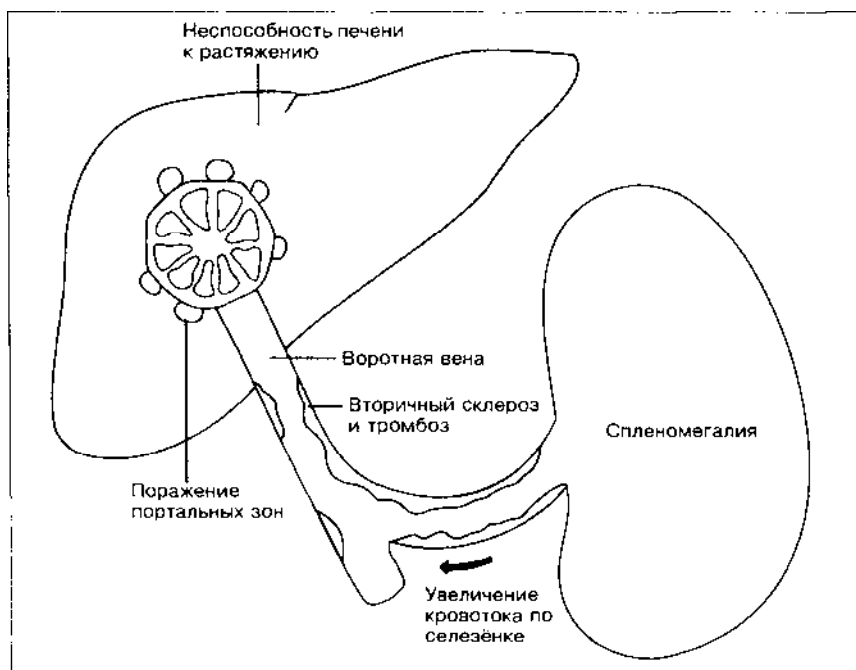


Рис. 10-45. Факторы, играющие роль в развитии так называемой идиопатической первичной портальной гипертензии.

Случаи во многом сходного заболевания описаны в США [93] и Великобритании [66].

При биопсии печени выявляют склероз, а иногда облитерацию внутripеченочного венозного русла, однако все эти изменения, особенно фиброз, могут быть выражены минимально. При аутопсии обнаруживают утолщение стенок крупных вен вблизи ворот печени и сужение их просвета. Некоторые изменения оказываются вторичными, вызванными частичным тромбозом мелких ветвей воротной вены с последующим восстановлением кровотока. Обычно имеется перисинусоидальный фиброз, но выявить его удаётся только при электронной микроскопии.

При портальной венографии выявляют сужение мелких ветвей воротной вены и уменьшение их количества. Периферические ветви имеют неровные контуры и отходят под острым углом. Некоторые крупные внутripеченочные ветви могут не заполняться контрастным веществом, одновременно вокруг них отмечается разрастание очень тонких сосудов. Контрастное исследование печёночных вен подтверждает изменения сосудов; при этом часто обнаруживают веновенозные анастомозы.

Синдром тропической спленомегалии

Этот синдром развивается у лиц, проживающих в эндемичных для малярии регионах, и проявляется спленомегалией, лимфоцитарной инфильтрацией синусоидов, гиперплазией клеток Купффера, повышением уровня IgM и титра сывороточных антител к малярийным плазмодиям. При длительной химиотерапии противомаларийными препаратами наступает улучшение. Портальная гипертензия незначительная, кровотечение из варикозно-расширенных вен развивается редко [135].

Собственно внутripеченочная портальная гипертензия

Цирроз печени

Все формы цирроза печени приводят к портальной гипертензии; начинается она с обструкции портального русла [88]. Кровь из воротной вены перераспределяется в коллатеральные сосуды, некоторая её часть направляется в обход гепатоцитов и попадает непосредственно в мелкие печёночные вены в фиброзных септах. Эти анастомозы между воротной и печёночной веной развиваются из синусоидов, находящихся внутри септ (рис. 10-46) [118]. Печёночная вена внутри фиброзной септы смещается все дальше кнаружи, пока не возникает сообщения с ветвью воротной вены через синусоид. Кровоснабжение узлов регенерации из воротной вены нарушается, кровь в них поступает из печёночной артерии. В печени при циррозе выявляют также более крупные межвенозные анастомозы. При этом около трети всей поступающей в печень крови проходит по этим шунтам в обход синусоидов, т.е. в обход функционирующей печёночной ткани [139].

Частично нарушение портального кровотока обусловлено узлами регенерации, сдавливающими ветви воротной вены (рис. 10-47) [64]. Это должно было бы приводить к постсинусоидальной портальной гипертензии. Однако при циррозе давление заклинивания печёночных вен (синусоидальное) и давление в основном стволе воротной вены практически одинаковы, а стаз распространяется на ветви воротной вены. Синусоиды, по-видимому, обуславливают основное сопротивление кровотоку. Вследствие изменений пространства Диссе, вызванных его коллагенизацией, синусоиды сужаются; особенно это может быть выражено при алкогольном поражении печени, при котором кровотоки в синусоидах может уменьшаться также из-за набухания гепатоцитов [12]. Следовательно, обструкция развивается на всем протяжении от портальных зон через синусоиды до печёночных вен (рис. 10-48).

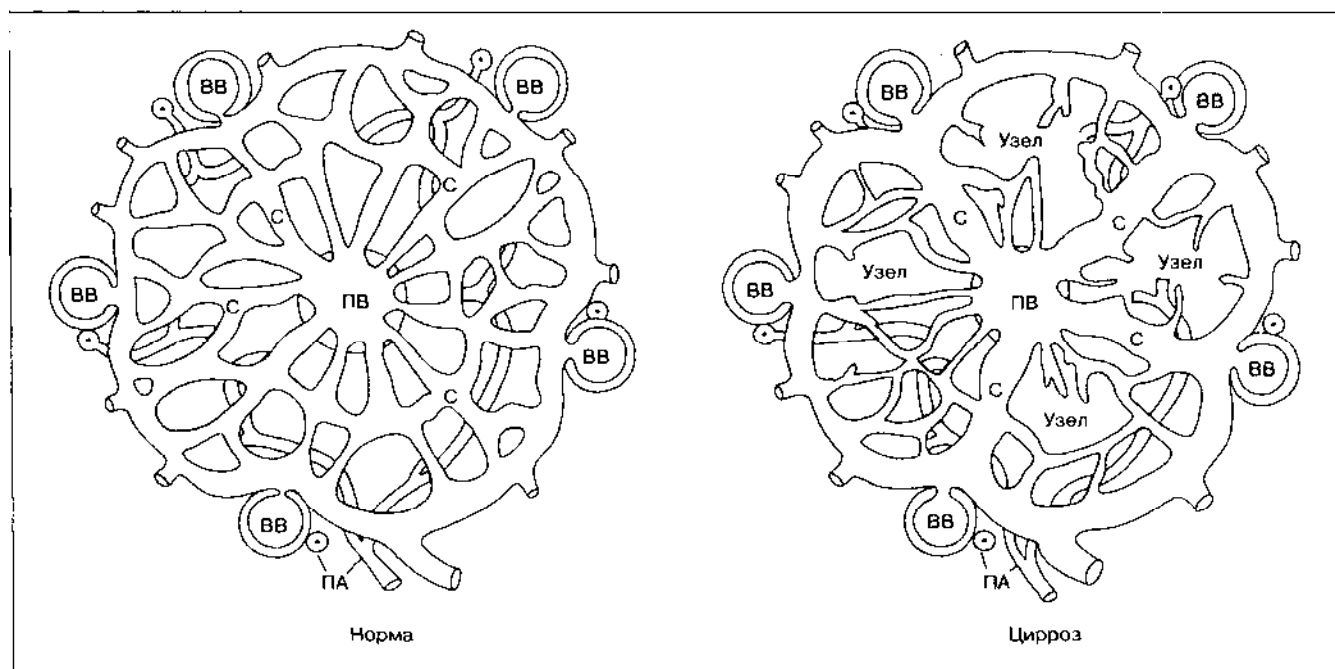


Рис. 10-46. Цирроз печени. Образование анастомозов между воротной (ВВ) и печёночной (ПВ) веной или внутренних «фистул Экка» на месте синусоидов (С). Следует обратить внимание на то, что кровоснабжение узлов регенерации происходит из печёночной артерии (ПА).

По печёночной артерии в печень поступает небольшое количество крови, находящейся под высоким давлением, по воротной вене — большое количество и под низким давлением (см. рис. 10-2). Давление в этих двух системах выравнивается в синусоидах. В норме печёночная артерия, вероятно, имеет небольшое значение для поддержания давления в воротной вене. При циррозе связь между этими системами сосудов становится более тесной вследствие артериопортальных шунтов. Компенсаторное расширение печёночной артерии и увеличение кровотока по ней способствуют поддержанию перфузии синусоидов.

Другие заболевания печени, протекающие с образованием узлов

К портальной гипертензии могут приводить различные нецирротические заболевания, сопровождающиеся образованием узлов в печени. Их трудно диагностировать, и обычно их смешивают с циррозом или с «идиопатической» портальной гипертензией. «Нормальная» картина при пункционной биопсии печени не исключает этого диагноза.

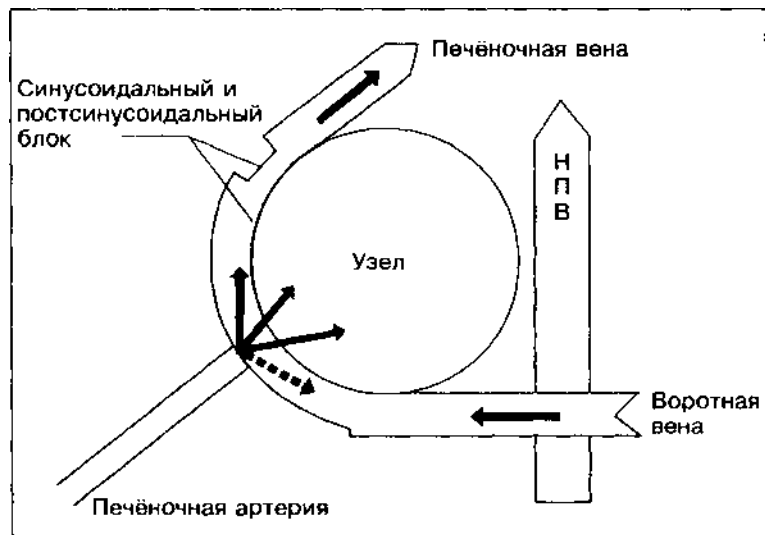


Рис. 10-47. Кровообращение при циррозе печени. Узел вызывает обструкцию синусоидов и печёночных вен. Кровоснабжение клеток узла происходит в основном за счёт печёночной артерии. НПВ — нижняя полая вена.

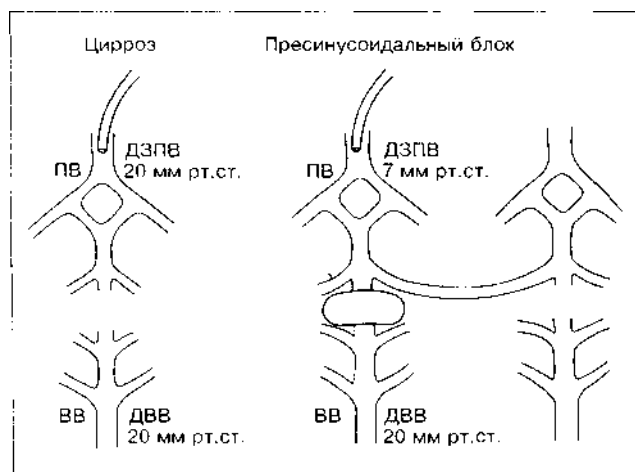


Рис. 10-48. При циррозе давление заклинивания печёночной вены (ДЗПВ; 20 мм рт.ст.) равно давлению в основном стволе воротной вены (ДВВ; 20 мм рт.ст. при измерении через пупочную вену). Сопротивление кровотоку передаётся от центральных вен печени через синусоиды на воротную вену. При пресинусоидальной портальной гипертензии существующие в норме анастомозы между мелкими сосудами предотвращают образование стаза на большой площади. Следовательно, ДЗПВ (7 мм рт.ст.) оказывается ниже, чем давление в основном стволе воротной вены (20 мм рт.ст.) [1122].

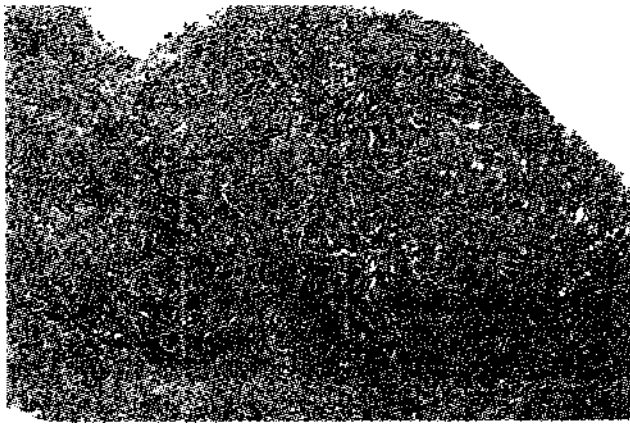


Рис. 10-49. Узловая регенеративная гиперплазия. При интраоперационной биопсии печени выявлены узлы различных размеров из гепатоцитов, мало отличающихся от нормальных. Окраска гематоксилином и эозином, х 25. **См. также цветную иллюстрацию на с. 771.**

Узловая регенеративная гиперплазия [30, 63]. По всей печени диффузно определяются моноацинарные узелки из клеток, похожих на нормальные гепатоциты (рис. 10-49). Появление этих узелков не сопровождается разрастанием соединительной ткани. Причиной их развития является облитерация мелких (менее 0,5 мм) ветвей воротной вены на уровне ацинусов. Облитерация приводит к атрофии поражённых ацинусов, в то время как соседние ацинусы, кровоснабжение которых не нарушено, подвергаются компенсаторной гиперплазии, вызывающей узелковое перерождение печени [171]. Портальная гипертензия выражена в значительной степени, иногда отмечаются кровоизлияния в узелки.

При кровоизлиянии УЗИ выявляет гипо- и изоэхогенные образования, имеющие анэхогенную центральную часть. При КТ плотность ткани снижена, при контрастировании она не увеличивается.

При биопсии печени выявляют две популяции гепатоцитов, различающихся по размерам. Диагностического значения биопсия не имеет.

Наиболее часто узловая регенеративная гиперплазия развивается при ревматоидном артрите и синдроме Фелти. Кроме того, узлы образуются при миелопролиферативных синдромах, синдромах повышенной вязкости крови и как реакция на лекарства, особенно анаболические стероиды и цитостатики.

Портокавальное шунтирование по поводу кровоточащих варикозно-расширенных вен пищевода обычно переносится хорошо.

Частичная узловая трансформация [141] — очень редкое заболевание. В области ворот печени образуются узлы. По периферии ткань печени имеет нормальное строение или атрофична (рис. 10-50). Узлы препятствуют нормальному кровотоку в печени, в результате чего развивается портальная гипертензия. Функция гепатоцитов не нарушается. Фиброз обычно отсутствует. Диагностика заболевания трудна, подтвердить диагноз часто удаётся только при аутопсии. Причина заболевания неизвестна.

Фокальная узловая гиперплазия и веноокклюзионная болезнь рассмотрены в главе 18, *обструкция печёночных вен (синдром Бадда—Киари)* — в главе 11.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода

Прогнозирование разрыва

В течение 2 лет после выявления цирроза печени кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода возникает у 35% больных; при первом эпизоде кровотечения погибают 50% больных.

Между видимыми при эндоскопии размерами варикозно-расширенных вен и вероятностью кровотечения существует отчётливая корреляция [23]. Давление внутри ва-

рикозно-расширенных вен имеет не столь большое значение, хотя известно, что для формирования варикозного расширения и возникновения в последующем кровотечения давление в воротной вене должно быть выше 12 мм рт.ст. [78].

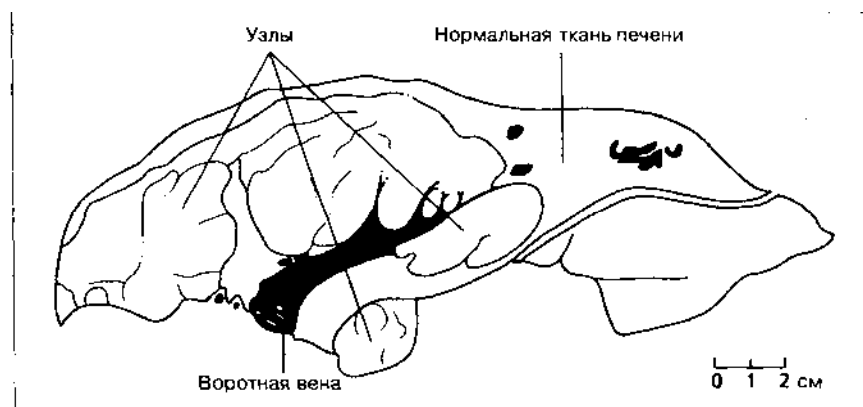


Рис. 10-50. Частичная узловая трансформация печени. Схематично представлен разрез печени в области ворот, где видны узлы, сдавливающие воротную вену. Остальная часть печени выглядит нормально.

Важным фактором, указывающим на большую вероятность кровотечения, являются красные пятна, которые можно увидеть при эндоскопии [117].

Для оценки функции гепатоцитов при циррозе используют *систему критериев Чайлда*, которая включает 3 группы — А, В, С (табл. 10-4). В зависимости от степени нарушения функции гепатоцитов больных относят к одной из групп. Группа по Чайлду — наиболее важный показатель для оценки вероятности кровотечения. Кроме того, эта группа коррелирует с размерами варикозно-расширенных вен, наличием красных пятен при эндоскопии и эффективностью лечения.

Три показателя — размеры варикозно-расширенных вен, наличие красных пятен и печёчно-клеточная функция — позволяют наиболее надёжно предсказывать кровотечение (рис. 10-51).

При алкогольном циррозе риск кровотечения наиболее высокий [68].

Вероятность кровотечения можно предсказать с помощью доплеровского УЗИ. При этом оценивают скорость кровотока по воротной вене, её диаметр, размеры селезёнки и наличие коллатералей [137]. При высоких значениях *индекса застоя* (отношения площади воротной вены к величине кровотока в ней) велика вероятность раннего развития кровотечения [144].

Профилактика кровотечения

Необходимо стремиться улучшить функцию печени, например путём воздержания от алкоголя. Следует избегать приёма аспирина и НПВП. Диетические ограничения, например исключение специй, а также приём H₂-блокаторов пролонгированного действия не позволяют предотвратить развитие комы.

Пропранолол — неселективный β -блокатор, снижающий давление в воротной вене путём констрикции сосудов внутренних органов и, в меньшей степени, уменьшения сердечного выброса. Снижает также кровоток по печёчной артерии [51, 91]. Препарат назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% через 12 ч после приёма. Степень снижения давления в воротной вене неодинакова у разных больных [42]. Приём даже высоких доз в 20–50% случаев не даёт ожидаемого эффекта, особенно при далеко зашедшем циррозе [42, 168]. Давление в воротной вене следует поддерживать на уровне не выше 12 мм рт.ст. [51]. Желателен мониторинг давления заклинивания печёчных вен и портального давления, определяемого эндоскопически.

Таблица 10-4. Классификация печёночно-клеточной функции при циррозе по Чайлду

Показатель	Группа по Чайлду		
	А	В	С
Уровень билирубина в сыворотке, мкмоль/л	Ниже 34,2	34,2-51,3	Выше 51,3
Уровень альбумина в сыворотке, г%	Выше 3,5	3,0-3,5	Ниже 3,0
Асцит	Нет	Легко поддаётся лечению	Плохо поддаётся лечению
Неврологические нарушения	Нет	Минимальные	Прекома, кома
Питание	Хорошее	Пониженное	Истощение
Больничная летальность, %	5	18	68
Однолетняя выживаемость, %	70	70	30

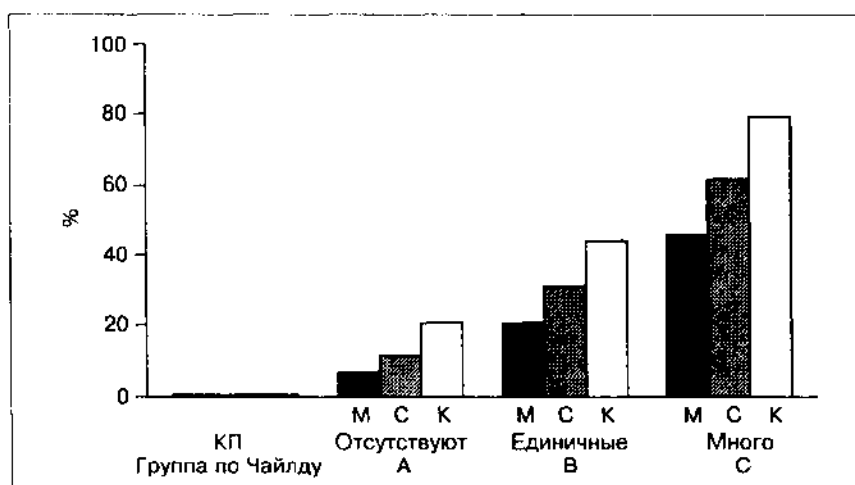


Рис. 10-51. Значение увеличения размеров варикозно-расширенных вен [мелкие (М), средних размеров (С) и крупные (К)] в сочетании с появлением красных пятен (КП) на их поверхности (отсутствуют, единичные, много) и группы по Чайлду (А, В, С) для определения вероятности развития кровотечения на протяжении 1 года.

Пропранолол не следует назначать при обструктивных заболеваниях лёгких. Это может затруднить реанимационные мероприятия при возникновении кровотечения. Кроме того, он способствует развитию энцефалопатии. У пропранолола значительно выражен эффект «первого прохождения», поэтому при далеко зашедшем циррозе, при котором выведение препарата печенью замедлено, возможны непредсказуемые реакции. В частности, пропранолол несколько подавляет умственную активность.

Метаанализ 6 исследований позволяет предположить достоверное снижение частоты кровотечений, но не летальности [119] (рис. 10-52). Последующий метаанализ 9 рандомизированных исследований выявил достоверное снижение частоты кровотечений при лечении пропранололом [108]. Отобрать больных, которым показано это лечение, нелегко, поскольку у 70% больных с варикозным расширением вен пищевода кровотечение из них не возникает [14]. Пропранолол рекомендуют при значительных размерах варикозно-расширенных вен и при выявлении красных пятен при эндоскопии [108]. При градиенте венозного давления более 12 мм рт.ст, больных следует лечить независимо от степени расширения вен. Аналогичные результаты получены при назначении *надолола*. Сходные показатели выживаемости и предотвращения первого эпизода кровотечения получены при лечении *изосорбид-5-мононитратом* [I]. Этот препарат может ухудшать функцию печени, поэтому его не следует применять при далеко зашедшем циррозе с асцитом [130, 167].

Метаанализ исследований по *профилактической склеротерапии* выявил в целом не-удовлетворительные результаты. Не получено данных об эффективности склеротерапии в предупреждении первого эпизода кровотечения или улучшении выживаемости [108, 161]. Профилактическую склеротерапию проводить не рекомендуется.

Диагностика кровотечения

В *клинической картине кровотечения* из варикозно-расширенных вен пищевода, помимо симптомов, наблюдающихся при других источниках желудочно-кишечного кровотечения, отмечаются симптомы портальной гипертензии.

Кровотечение может быть несильным и проявиться скорее меленой, чем кровавой рвотой. Кишечник может заполниться кровью прежде, чем будет распознано кровотечение, продолжавшееся несколько дней.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен при циррозе неблагоприятно влияет на гепатоциты. Причиной этого может быть снижение доставки кислорода вследствие анемии либо увеличение метаболических потребностей вследствие распада белка после кровотечения. Снижение артериального давления уменьшает кровоток в печёночной артерии, которая снабжает кровью узлы регенерации, вследствие чего возможен их некроз. Усиление поглощения азота из кишечника часто приводит к развитию печёночной комы (см. главу 7). Ухудшение функции гепатоцитов может спровоцировать желтуху или асцит.

Часто наблюдается также кровотечение, не связанное с варикозно-расширенными венами: из язвы двенадцатиперстной кишки, эрозий желудка или при синдроме Мэллори-Вейса.

Во всех случаях следует проводить эндоскопическое исследование для выявления источника кровотечения (рис. 10-53). Обязательно также УЗИ для определения просвета воротной и печёночной вен и для исключения объёмного образования, например ГЦК.

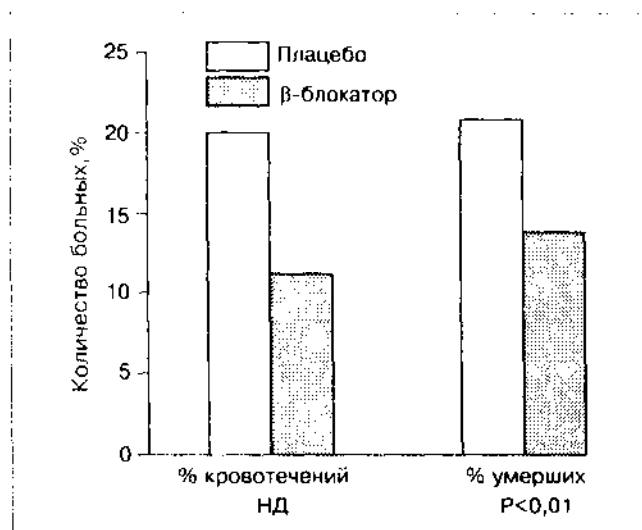


Рис. 10-52. Метаанализ 6 исследований по профилактическому назначению пропранолола (бета-блокатор). Данные о смертности ненадёжны из-за несопоставимости исследованных групп. Тем не менее выявлено недостоверное (НД) снижение частоты кровотечений [119].



Рис. 10-53. Лечение кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.

На основании биохимического анализа крови невозможно отдифференцировать кровотечение из варикозно-расширенных вен от язвенного.

Прогноз

При циррозе летальность от кровотечения из варикозно-расширенных вен составляет около 40% при каждом эпизоде. У 60% больных кровотечение рецидивирует до выписки из больницы; смертность в течение 2 лет составляет 60%.

Прогноз определяется выраженностью печёчно-клеточной недостаточности. Триада неблагоприятных признаков — желтуха, асцит и энцефалопатия — сопровождается 80% смертностью. Годичная выживаемость при низком риске (группы А и В по Чайлду) составляет около 70%, а при высоком риске (группа С по Чайлду) — около 30% (табл. 10-5). Определение выживаемости основывается на наличии энцефалопатии, протромбиновом времени и количестве доз крови, перелитых в течение предыдущих 72 ч [77J. Прогноз хуже при алкогольном поражении печени, поскольку при нём нарушение функции гепатоцитов более выражено. Воздержание от алкоголя значительно улучшает прогноз. При сохранении активности хронического гепатита прогноз также неблагоприятен. При первичном билиарном циррозе (ПБЦ) кровотечения переносятся относительно хорошо.

Выживаемость хуже при низкой скорости кровотока по воротной вене, определяемой доплеровским УЗИ [179].

Значение функции гепатоцитов подчёркивает тот факт, что при её относительной сохранности, например при шистосомозе, нецирротической портальной гипертензии в Индии и Японии и при тромбозе воротной вены, прогноз кровотечения оказывается относительно благоприятным.

Лечебные мероприятия общего характера

При госпитализации по поводу кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода у всех больных оценивают печёчно-клеточную функцию по Чайлду. Кровотечение может продолжаться, поэтому необходимо тщательное наблюдение. По воз-

возможности его должен проводить в блоке интенсивной терапии специально обученный персонал, обладающий углублённым знанием гепатологии. Больной с самого начала должен наблюдаться совместно терапевтом и хирургом, которые должны согласовывать тактику лечения.

Таблица 10-5. Классификация по Чайлду–Пью и госпитальная летальность от кровотечения

Группа	Число больных	Госпитальная летальность
A	65	3(5%)
B	68	12 (18%)
C	53	35 (68%)
Всего	186	50 (27%)

Могут потребоваться массивные гемотрансфузии. В среднем в течение первых 24 ч переливают 4 дозы, а за весь период госпитализации – до 10 доз. Следует избегать введения солевых растворов. Избыточный объём циркулирующей крови способствует возобновлению кровотечения. Исследования на животных показали, что это обусловлено повышением давления в воротной вене, вызванным увеличением сопротивления в коллатеральных сосудах после кровотечения.

Существует угроза недостаточности факторов свёртывания, поэтому следует по возможности переливать свежезаготовленную кровь, или свежезаготовленную эритроцитную массу, или свежемороженную плазму. Может потребоваться переливание тромбоцитарной массы. В обязательном порядке внутримышечно вводят витамин К, .

Назначают циметидин или ранитидин. Хотя их эффективность у больных с тяжёлой печёочно-клеточной недостаточностью не доказана в контролируемых исследованиях, у них часто развиваются стрессорные острые язвы. При желудочно-кишечном кровотечении на фоне цирроза высок риск инфекций, поэтому следует назначать антибиотики, например норфлоксацин, для подавления микрофлоры кишечника [148].

Следует избегать назначения седативных препаратов, а если они необходимы, рекомендуется оксазепам (нозепам, тазепам). У больных алкоголизмом с риском развития делирия могут быть эффективны хлордиазепоксид (хлорзепид, элениум) или геминефрин (клометиазол). Если портальная гипертензия вызвана пресинуоидальным блоком и функция печени сохранна, вероятность печёочной энцефалопатии невелика и седативные препараты можно назначать свободно.

Для предотвращения печёочной энцефалопатии при циррозе в обязательном порядке ограничивают приём белка с пищей, назначают лактулозу, неомидин 4 г/сут, аспирируют содержимое желудка и ставят фосфатные клизмы.

При напряжённом асците для уменьшения внутрибрюшного давления допустимо осторожное проведение парацентеза и назначение спиронолактона.

Для лечения кровотечения из варикозно-расширенных вен используются многочисленные методы или их комбинации (рис. 10-53). К ним относятся склеротерапия вен пищевода («золотой стандарт»), вазоактивные препараты, зонд Сентгейкена–Блэйкмора, ТВПШ и экстренное хирургическое вмешательство. В контролируемых исследованиях не удалось показать значительное преимущество какого-либо одного метода лечения, хотя все они могут остановить кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. Результаты склеротерапии варикозно-расширенных вен и применения вазоактивных препаратов оказываются на удивление сходными.

Вазоактивные препараты

Вазоактивные препараты применяют при остром кровотечении из варикозно-расширенных вен для снижения портального давления как перед склеротерапией, так и в дополнение к ней.

Вазопрессин. Механизм действия вазопрессина состоит в сокращении артериол внутренних органов, что вызывает увеличение сопротивления притоку крови в кишечник. Это позволяет уменьшить кровотечение из варикозно-расширенных вен за счёт снижения давления в воротной вене.

Внутривенно в течение 10 мин вводят 20 МЕ вазопрессина в 100 мл 5% раствора глюкозы. Давление в воротной вене снижается на 45–60 мин (рис. 10-54). Возможно также назначение вазопрессина в виде длительных внутривенных вливаний (0,4 МЕ/мл) в течение не более 2 ч.

Вазопрессин вызывает сокращение коронарных сосудов. Перед его введением следует снять ЭКГ. Во время вливания могут появиться коликообразные боли в животе, сопровождающиеся опорожнением кишечника, побледнением лица.

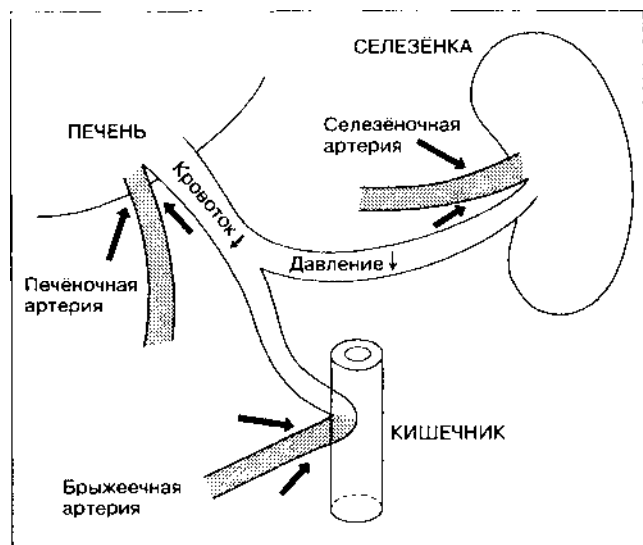


Рис. 10-54. Механизм действия вазопрессина на кровообращение во внутренних органах. Показаны печеночная, селезеночная и брыжеечная артерии. Кровоток во внутренних органах (в том числе в печени) и давление в воротной вене снижаются вследствие расширения артерий (указано стрелками).

Временное снижение кровотока в воротной вене и артериального давления способствует образованию сгустка в поврежденной вене и остановке кровотечения. Уменьшение артериального кровоснабжения печени при циррозе нежелательно.

При повторном применении эффективность препарата снижается. Вазопрессин может остановить кровотечение, но его следует применять только в качестве предварительного средства перед началом лечения другими методами. Если кровотечение вызвано нарушениями свертывания крови, вазопрессин менее эффективен [160].

Нитроглицерин — мощный венозный и умеренно активный артериальный вазодилататор. Его применение в сочетании с вазопрессином позволяет уменьшить количество гемотрансфузий и частоту применения тампонады пищевода, однако частота побочных эффектов и госпитальная летальность такие же, как и при использовании вазопрессина [47]. При лечении кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода нитроглицерин вводят внутривенно (40 мг/мин) или трансдермально в сочетании с вазопрессином в дозе 0,4 МЕ/мл. При необходимости дозы увеличивают, чтобы обеспечить систолическое артериальное давление на уровне более 100 мм рт.ст.

Терлипрессин — более стабильное и длительно действующее вещество, чем вазопрессин. Его назначают внутривенно струйно в дозе 2 мг, а затем по 1 мг каждые 4 ч в течение 24 ч. Давление в варикозно-расширенных венах пищевода снижается [25], что способствует прекращению кровотечения [169].

Соматостатин влияет на гладкие мышцы и повышает сопротивление в артериях внутренних органов, тем самым уменьшая давление в воротной вене. Кроме того, он подавляет действие ряда сосудорасширяющих пептидов, в том числе глюкагона. Он вызывает небольшое число серьезных побочных эффектов.

В контролируемом исследовании частота повторных кровотечений снижалась в 2 раза по сравнению с показателем в контрольной группе, получавшей плацебо, частота переливания крови и применения тампонады пищевода уменьшалась наполовину [20]. У больных группы С по Чайлду препарат был неэффективен. В одном из исследований соматостатин лучше, чем вазопрессин, останавливал кровотечение [129], в другом результаты оказались противоречивыми [71]. В целом лечение соматостатином безопасно и так же эффективно, как склеротерапия [117].

Внутривенное вливание препарата неблагоприятно влияет на кровообращение в почках и на водно-солевой обмен в канальцах, поэтому при асците его следует назначать с осторожностью [48].

Октреотид — синтетический аналог соматостатина, разделяющий с ним одинаковые 4 аминокислоты. Его $T^{\wedge}$ значительно больше (1–2 ч). Показано, что при лечении острых кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода октреотид столь же безопасен и эффективен, как и склеротерапия [151], но не снижает частоту ранних рецидивов кровотечения [120].

Зонд Сентгстейкена–Блэйкмора

(рис. 10-55 и 10-56)

Тампонаду пищевода с появлением вазоактивных препаратов, склеротерапии вен пищевода и ТВПШ используют значительно реже. Её проводят с помощью зонда Сентгстейкена–Блэйкмора. В четырёхпросветном зонде имеются баллоны для пищевода и желудка; один из просветов сообщается с желудком, через другой налаживают постоянное отсасывание содержимого пищевода, скапливающегося выше пищеводного баллона.

При зондировании требуется два, а лучше три помощника. Легче устанавливать зонд, замороженный во льду или в холодильнике, так как он становится более жёстким. Желудок опорожняют. Зонд проверяют и после смазывания проводят через рот в желудок. Желудочный баллон раздувают 250 мл воздуха и трубку пережимают двумя зажимами. Содержимое желудка постоянно отсасывают. Затем зонд по возможности вытягивают обратно, после чего надувают пищеводный баллон до давления 40 мм рт.ст., которое наверняка превышает давление в воротной вене. Подтянутый зонд надёжно фиксируют к лицу. Если нужно ещё более увеличить натяжение, сбоку от кровати подвешивают привязанный к зонду флакон с 500 мл физиологического раствора. При слишком слабом натяжении желудочный баллон опускается обратно в желудок. Чрезмерное натяжение вызывает неприятное ощущение и рвоту, а также способствует изъязвлению пищевода и желудка. Положение зонда контролируют рентгенологически (рис. 10-56). Головной конец кровати приподнимают.

Пищеводный зонд присоединяют к системе для постоянного отсасывания под небольшим давлением, время от времени прибегают к более энергичной аспирации содержимого пищевода. Каждый час следует проверять натяжение зонда и давление в пищеводном баллоне. Через 12 ч натяжение ослабляют и спускают пищеводный баллон, оставляя желудочный баллон надутым. Если кровотечение возобновляется, натяжение вновь усиливают и надувают пищеводный баллон; вслед за этим прибегают к экстренной склеротерапии, ТВПШ или хирургическому вмешательству.

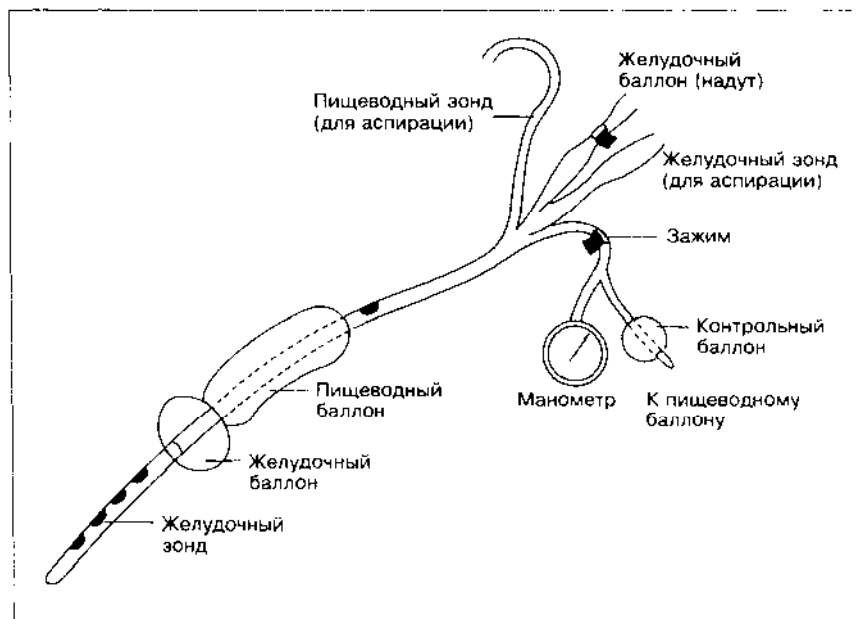


Рис. 10-55. Зонд Сенгстейкена—Блэйкмора для сдавления пищевода, модифицированный Питчером (1971). Следует обратить внимание на четвёртый просвет, позволяющий аспирировать содержимое пищевода выше места расположения пищевого баллона.

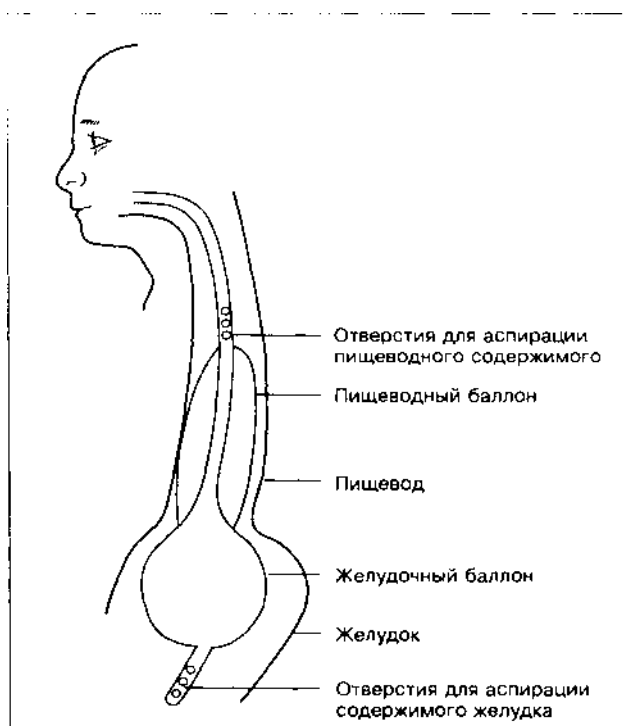


Рис. 10-56. Зонд Сенгстейкена—Блэйкмора, установленный в пищевод и желудок.

В целом тампонада зондом оказывается эффективной. Эффект отсутствует в 10% случаев, что обусловлено варикозным расширением вен дна желудка или кровотечением из другого источника [111]. В 50% случаев после удаления зонда кровотечение возобновляется.

Среди возможных осложнений — обструкция верхних дыхательных путей. Если желудочный баллон лопается или сдувается, пищеводный баллон может сместиться в

ротоглотку и вызвать асфиксию. В этом случае следует сдуть пищеводный баллон, а при необходимости перерезать зонд ножницами.

При длительном или неоднократном применении зонда возможно изъязвление слизистой оболочки нижних отделов пищевода. Хотя содержимое из просвета пищевода постоянно отсасывают, его аспирация в лёгкие наблюдается в 10% случаев [111].

Тампонада зондом Сентстейкена–Блэйкмора – наиболее надёжный способ длительной остановки пищеводного кровотечения (в течение многих часов). Осложнения развиваются нередко и отчасти зависят от опыта врачей. Процедура неприятна для больного. Применение зонда Сентстейкена–Блэйкмора особенно показано при необходимости транспортировки больного из одной клиники в другую, массивном кровотечении, отсутствии возможности экстренной склеротерапии варикозно-расширенных вен, ТВПШ или хирургического вмешательства. Пищеводный баллон не следует держать в надутом состоянии более 24 ч, а оптимальное время его нахождения в пищеводе – не более 10 ч.

Эндоскопическая склеротерапия

Этот метод считается «золотым стандартом» экстренного лечения кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода [175]. В умелых руках он позволяет остановить кровотечение, но обычно для улучшения обзора предварительно проводят тампонаду и назначают соматостатин. Тромбоз варикозно-расширенных вен добиваются, вводя в них через эндоскоп склерозирующий раствор (рис. 10-57). Данные об эффективности плановой склеротерапии при варикозном расширении вен пищевода противоречивы.

Методика (табл. 10-6)

Процедуру выполняют в асептических условиях с использованием стерильных игл, ротовую полость промывают, следят за её гигиеной. Чаще используют обычный фиброгастроскоп, проводят местную анестезию и премедикацию седативными препаратами. Игла №23 должна на 3–4 мм выступать за пределы катетера (рис. 10-57). Достаточный обзор и более безопасное введение препарата обеспечивает крупный (диаметр канала 3,7 мм) или двухпросветный эндоскоп. Это особенно важно при лечении острого кровотечения.

Склерозирующим веществом может быть 1% раствор тетрадецилсульфата натрия или 5% раствор этаноламина олеата для введения в варикозно-расширенные вены, а также полидоканол для введения в окружающие ткани. Инъекцию производят непосредственно выше желудочно-пищеводного соединения в объёме, не превышающем 4 мл на 1 варикозный узел. Препараты можно вводить также в варикозно-расширенные вены желудка, расположенные в пределах 3 см от желудочно-пищеводного соединения.

Склерозирующее вещество можно вводить либо непосредственно в варикозно-расширенную вену, чтобы облитерировать её просвет, либо в собственную пластинку, чтобы вызвать воспаление и последующий фиброз. Введение в просвет оказалось более эффективным для купирования острого кровотечения и реже сопровождалось рецидивом и. При введении вместе со склерозирующим веществом метиленового синего становится видно, что в большинстве случаев препарат попадает не только в просвет варикозно-расширенной вены, но и в окружающие ткани.

При экстренной склеротерапии может потребоваться повторная процедура. Если её приходится повторять трижды, то дальнейшие попытки нецелесообразны и следует прибегнуть к другим методам лечения [21].

Таблица 10 6. Алгоритм проведения склеротерапии, принятый в Королевском госпитале Велликобритании

Премедикация седативными препаратами (диазепам внутривенно)
Местная анестезия глотки

Введение эндоскопа с косой оптикой (Olympus K 10)

Введение в каждый узел 1–4 мл 5% раствора этаноламина или 5% раствора моруата натрия

Максимальное общее количество вводимого за процедуру склерозирующего вещества 15 мл

Омепразол при хронических язвах склерозированной области

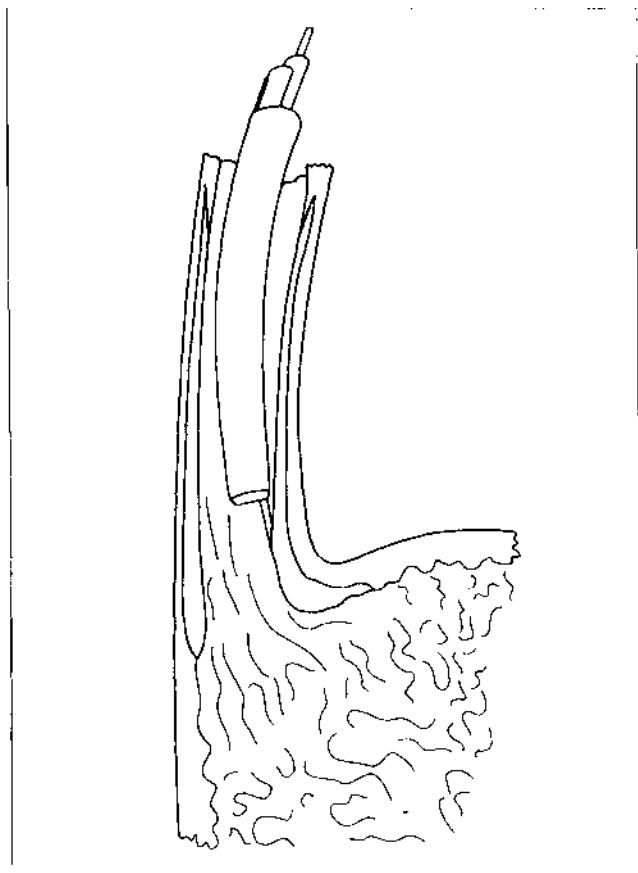


Рис. 10-57. Инъекция склерозирующего вещества в варикозно-расширенные вены пищевода с помощью обычного фиброгастроскопа.

Варикозно-расширенные вены желудка, расположенные дистальнее кардиального отдела, лечить труднее.

Результаты

В 71–88% случаев кровотечение удаётся остановить; частота рецидивов при этом достоверно снижается [175]. Лечение неэффективно в 6% случаев. У больных группы С выживаемость не улучшается [76]. Склеротерапия более эффективна, чем тампонада зондом [76] и введение нитроглицерина и вазопрессина, хотя частота рецидивов кровотечения и выживаемость могут быть одинаковыми [175]. Чем опытнее оператор, тем лучше результаты. При недостаточном опыте эндоскопическую склеротерапию лучше не проводить.

Результаты склеротерапии хуже у больных с крупными околопищеводными венозными коллатеральными, выявляемыми при КТ.

Осложнения

Осложнения чаще развиваются при инъекциях в ткани, окружающие варикозно-расширенную вену, чем в неё саму. Кроме того, имеют значение количество вводимого склерозирующего вещества и классификация цирроза по Чайлду. При повторной плановой склеротерапии осложнения развиваются чаще, чем при экстренной, выполняемой с целью остановки кровотечения.

Почти у всех больных развиваются лихорадка, дисфагия и боли в грудной клетке. Обычно они быстро проходят.

Кровотечение часто происходит не из места пункции, а из остающихся варикозно-расширенных вен или из глубоких язв, которые пенетрируют в вены подслизистого сплетения. Примерно в 30% случаев, прежде чем вены облитерируются, возникает повторное кровотечение. Если кровотечение происходит из варикозно-расширенных вен, показано повторное проведение склеротерапии, если же из язв, то препаратом выбора является омепразол [45].

Образование стриктур связано с химическим эзофагитом, изъязвлением и кислотным рефлюксом; имеет значение также нарушение глотания [147]. Дилатация пищевода обычно эффективна, хотя в некоторых случаях приходится прибегать к оперативному вмешательству [152].

Перфорацию (развивается в 0,5% случаев склеротерапии) обычно диагностируют через 5–7 дней; вероятно, она связана с прогрессированием язвы [114].

Осложнения со стороны лёгких включают боли в грудной клетке, аспирационную пневмонию и медиастинит [7]. В 50% случаев появляется плевральный выпот. Через 1 сут после склеротерапии развивается рестриктивное нарушение функции внешнего дыхания, вероятно связанное с эмболизацией лёгких склерозирующим веществом [131]. Часто наблюдается лихорадка, клинические проявления бактериемии развиваются в 13% случаев экстренных эндоскопических процедур [60].

Тромбоз воротной вены наблюдается в 36% случаев склеротерапии. Это осложнение может усложнить проведение в последующем портокавального шунтирования или трансплантации печени.

После склеротерапии прогрессирует варикозное расширение вен желудка, аноректальной области и брюшной стенки.

Описаны также другие осложнения: тампонада сердца [153], перикардит [69], абсцесс мозга.

Плановая склеротерапия вен пищевода

Плановая склеротерапия варикозно-расширенных вен пищевода менее эффективна, чем экстренная, предпринимаемая для остановки кровотечения. Инъекции производят с интервалом 1 нед до тех пор, пока все варикозно-расширенные вены не затромбируются. Частота повторных кровотечений снижается (табл. 10-7) [176].

От 30 до 40% варикозно-расширенных вен после склеротерапии ежегодно расширяются вновь. Повторные процедуры приводят к фиброзу эзофагиту, при котором варикозно-расширенные вены облитерируются, но варикозно-расширенные вены желудка увеличиваются и могут постоянно кровоточить.

Эндоскопическая перевязка варикозно-расширенных вен

Применяемый метод не отличается от лигирования геморроидальных вен. Вены перевязывают с помощью небольших эластических колец (рис. 10-58) [46, 75, 150]. В нижнюю часть пищевода вводят обычный гастроскоп с торцовым обзором и под его контролем проводят дополнительный зонд. Затем гастроскоп извлекают и фиксируют к его концу лигирующее устройство. После этого гастроскоп вновь вводят в дистальный отдел пищевода, выявляют варикозно-расширенную вену и аспирируют её в просвет лигирующего устройства. Затем, нажимая на присоединённый к нему проволочный рычаг, на вену надевают эластичное кольцо. Процесс повторяют, пока не будут лигированы все варикозно-расширенные вены. На каждую из них накладывают от 1 до 3 колец.

Таблица 10-7. Склеротерапия варикозно-расширенных вен

Профилактическая	Экстренная	Плановая
Эффективность не доказана	Необходим опыт Прекращает кровотечение Влияние на выживаемость (?)	Уменьшается смертность от кровотечений Многочисленные осложнения Важна приверженность больного лечению Выживаемость не изменяется

Метод несложен и даёт меньше осложнений, чем склеротерапия, хотя для лигирования варикозно-расширенных вен при этом требуется больше сеансов [75, 150]. Наиболее частое осложнение – преходящая дисфагия; описано также развитие бактериемии. Дополнительный зонд может вызывать перфорацию пищевода. В местах наложения колец впоследствии могут развиваться язвы. Кольца иногда соскальзывают, вызывая массивное кровотечение.

Лигирование с помощью колец позволяет останавливать острое кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода не менее эффективно, чем склеротерапия, однако его сложнее производить в условиях продолжающегося кровотечения. Оно предотвращает повторные эпизоды кровотечения, но не влияет на выживаемость [46]. Этот метод может заменить в целом более доступную эндоскопическую склеротерапию лишь в специализированных центрах. Его нельзя сочетать со склеротерапией.

Экстренные хирургические вмешательства

С внедрением склеротерапии, вазоактивных препаратов, баллонной тампонады и особенно ТВПШ к хирургическим вмешательствам прибегают значительно реже. Показанием к ним в основном является неэффективность всех перечисленных методов лечения. Кровотечение можно эффективно остановить с помощью экстренного портокавального шунтирования [107]. Летальность, а также частота развития энцефалопатии в послеоперационном периоде значительны среди больных группы С. Если кровотечение массивное и рецидивирует после 2 процедур склеротерапии, методом выбора является ТВПШ. Альтернативные методы лечения – экстренное формирование мезентерикокавального анастомоза, или наложение узкого (8 мм) портокавального шунта, или пересечение пищевода.

Экстренное пересечение пищевода с помощью сшивающего аппарата

Под общим обезболиванием производят переднюю гастротомию и вводят аппарат в нижнюю треть пищевода (рис. 10-59). Непосредственно выше кардии накладывают лигатуру, которая втягивает стенку пищевода между головкой и телом аппарата. Затем прошивают и пересекают стенку пищевода. Аппарат с иссечённой стенкой пищевода извлекают. Рану желудка и передней брюшной стенки ушивают. Пересечение пищевода с помощью аппарата всегда позволяет остановить кровотечение. Однако треть больных умирают в период госпитализации от печёночной недостаточности. Пересечение пищевода с помощью сшивающего аппарата стало признанным методом лечения кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода [87]. Время операции невелико, летальность низка, осложнения немногочисленны. Операция не показана в профилактических целях или в плановом порядке. В течение 2 лет после операции варикозное расширение вен обычно рецидивирует и часто осложняется кровотечением.



Рис. 10-58. Эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен. Вены стягивают эластическим кольцом, введённым через эндоскоп. **См. также цветную иллюстрацию на с. 771.**

Профилактика рецидивов кровотечения

Повторное кровотечение из варикозно-расширенных вен развивается в течение 1 года у 25% больных группы А, у 50% — группы В и у 75% — группы С. Один из возможных методов предупреждения рецидивов — назначение пропранолола. В первом контролируемом исследовании в группе больных с алкогольным циррозом печени с крупными варикозно-расширенными венами и удовлетворительным общим состоянием выявлено значительное уменьшение частоты рецидивов [80]. Данные других исследований оказались противоречивыми, что, вероятно, связано с типом цирроза и количеством включённых в исследование больных алкоголизмом [19]. При декомпенсированном циррозе терапия пропранололом неэффективна. Чем позже начато лечение, тем лучше результаты, поскольку больные из группы наиболее высокого риска к этому моменту уже погибают [49]. У больных с небольшим риском эффективность пропранолола не отличается от таковой склеротерапии [177]. Применение пропранолола уменьшает риск рецидива кровотечения, но, вероятно, мало влияет на выживаемость [108], оно оправдано при портальной гастропатии. Комбинация надолола и изосорбида мононитрата более эффективно, чем склеротерапия, снижает риск рецидивов кровотечения [165].

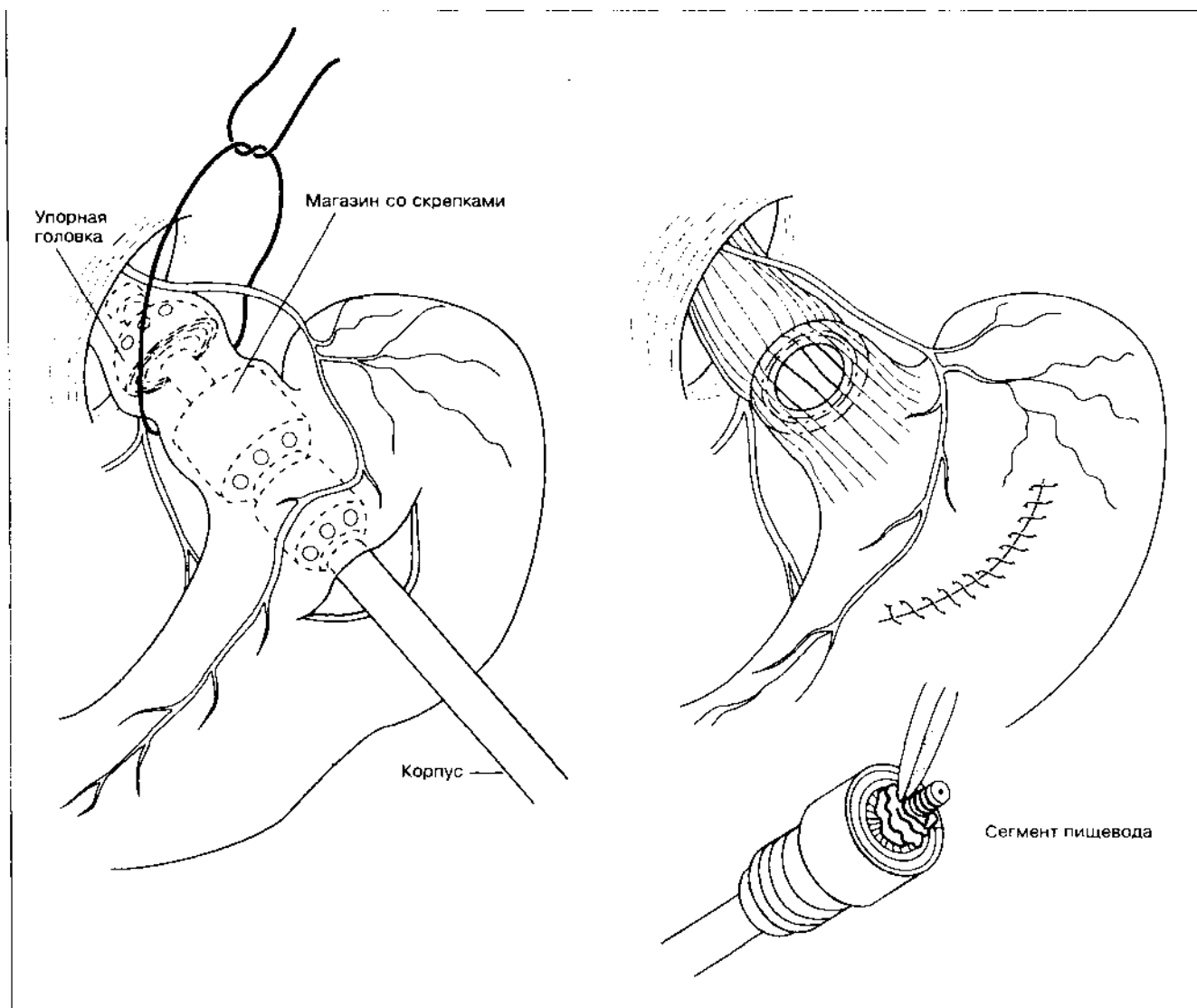


Рис. 10-59. Пересечение нижней части пищевода с помощью сшивающего аппарата. Аппарат вводят в нижнюю часть пищевода после гастротомии. Непосредственно выше кардии накладывают лигатуру, которая втягивает стенку пищевода между головкой и телом аппарата. После этого аппарат приводят в действие, пищевод пересекают и вновь сшивают скрепками.

Плановую склеротерапию варикозно-расширенных вен пищевода проводят с недельными интервалами до тех пор, пока не затромбируются все вены. Обычно требуется от 3 до 5 процедур, их можно проводить амбулаторно. После склерозирования частое эндоскопическое наблюдение и повторные инъекции препаратов не показаны, поскольку они не увеличивают выживаемость. Склеротерапию следует проводить только при рецидивах кровотечения [14]. Плановая склеротерапия вен пищевода уменьшает частоту рецидивов кровотечения и необходимость в гемотрансфузиях, но не влияет на выживаемость в отдалённом периоде [155, 162].

Если склеротерапия неэффективна, в качестве меры экстренной помощи прибегают к шунтированию — формированию портокавального или спленоренального шунта либо к ТВПШ [59].

Портосистемное шунтирование

(рис. 10-60)

Портосистемное шунтирование выполняют с целью снижения давления в воротной вене, поддержания общего печёночного и, в частности, портального кровотока и,

самое главное, для снижения риска печёночной энцефалопатии, осложняющей портальную гипертензию. Ни один из существующих в настоящее время методов шунтирования не позволяет полностью достичь этой цели. Выживаемость больных определяется функциональным резервом печени, так как после шунтирования печёочно-клеточная функция ухудшается.

Портокавальное шунтирование

В 1877 г. Экк [38] впервые выполнил портокавальное шунтирование на собаках; в настоящее время это наиболее эффективный метод уменьшения портальной гипертензии.

Воротную вену соединяют с нижней полой веной либо конец в бок с перевязкой воротной вены, либо бок в бок, не нарушая её непрерывности. Давление в воротной и печёочной венах снижается, а в печёочной артерии увеличивается кровоток.

Соединение конец в бок, вероятно, обеспечивает более выраженное снижение давления в воротной вене, составляющее примерно 10 мм рт.ст. Технически эту операцию выполнить проще.

В настоящее время портокавальный шунт накладывают редко, поскольку он часто осложняется энцефалопатией. Уменьшение печёочного кровотока ухудшает функцию печени. Это затрудняет в последующем трансплантацию этого органа. К наложению портокавального шунта по-прежнему прибегают после остановки кровотечения, при хорошем функциональном резерве печени, при отсутствии возможности наблюдать за больным в специализированном центре или если имеется риск кровотечения из варикозно-расширенных вен желудка. Оно показано также на начальных стадиях ПБЦ, при врождённом фиброзе печени с сохранной функцией гепатоцитов и обструкции воротной вены в области ворот печени.

После портокавального шунтирования уменьшается вероятность асцита, спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома.

При оценке показаний к шунтированию важное значение имеют указание в анамнезе на кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, наличие портальной гипертензии, сохранность воротной вены, возраст моложе 50 лет, отсутствие в анамнезе эпизодов печёочной энцефалопатии, принадлежность к группе А или В по Чайлду. У больных старше 40 лет выживаемость после операции ниже и в 2 раза повышается частота развития энцефалопатии.

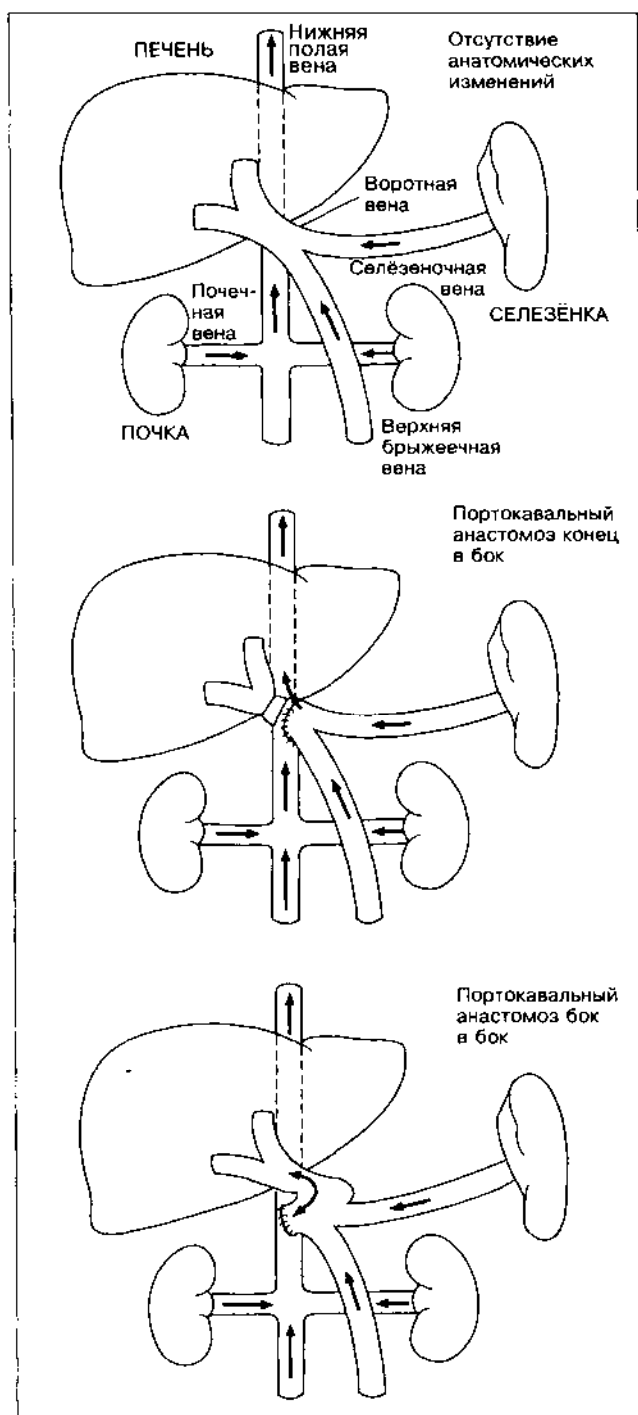


Рис. 10-60. Варианты портосистемного шунтирования для устранения портальной гипертензии.

Мезентерикокавальное шунтирование

При мезентерикокавальном шунтировании шунт из дакронового протеза вшивают между верхней брыжеечной и нижней полой веной (рис. 10-61).

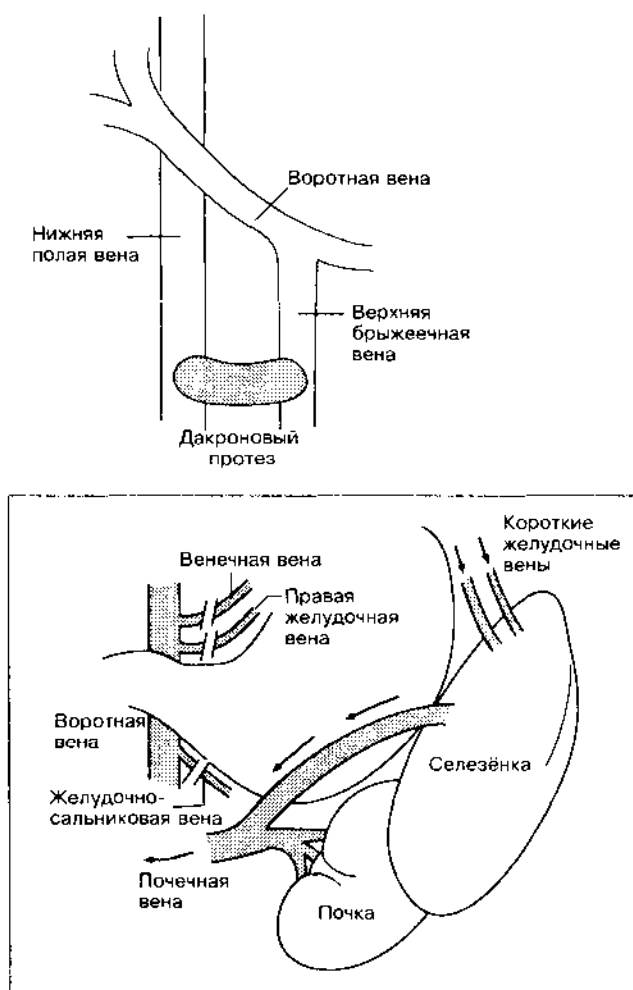


Рис. 10-62. Дистальный спленоренальный шунт. Перевязаны вены, через которые заполняются варикозно-расширенные вены пищевода: венечная вена желудка, правая желудочная вена, правая желудочно-сальниковая вена. Наложен спленоренальный шунт с сохранением селезёнки. Возможен ретроградный кровоток по коротким желудочным венам. Кровоток по воротной вене сохраняется.

Техника операции проста. Просвет воротной вены не закрывается, но кровоток по ней становится незначительным. Со временем часто происходит окклюзия шунта, после которой возможны рецидивы кровотечения [36]. Мезентерикокавальный шунт не усложняет трансплантацию печени в последующем.

Селективное «дистальное» спленоренальное шунтирование (рис. 10-62)

При селективном спленоренальном шунтировании пересекают варикозно-расширенные вены в области желудочно-пищеводного перехода, в результате кровь направляется через короткие желудочно-селезёночные вены в селезёночную вену, анастомозированную с левой почечной. Предполагалось, что кровообращение в воротной вене при этом сохранится, но, как оказалось, этого не происходит.

Предварительные результаты операции были удовлетворительными; смертность составляла 4,1%, частота развития энцефалопатии — 12%, 5-летняя выживаемость — 49%. В последующем в более крупном рандомизированном исследовании у больных с алкогольным циррозом печени установлено, что смертность и частота развития энцефалопатии при этом не отличаются от аналогичных показателей при неселективном спленоренальном шунтировании. При неалкогольном циррозе получены более благоприятные результаты, особенно в тех случаях, когда варикозное расширение вен желудка являлось основной проблемой [94]. Кроме того, применение этого метода оправдан при кровотечении из варикозно-расширенных вен при шистосомозе, нецирротичес-

кой портальной гипертензии с расширенной селезеночной веной. Операция не мешает проведению в последующем трансплантации печени.

Техника дистального спленоренального шунтирования сложна, и хирургов, владеющих ею, немного.

Общие результаты портосистемного шунтирования

В группе низкого риска операционная летальность составляет примерно 5%. В группе высокого риска она достигает 50%.

При операции на пораженной патологическим процессом воротной вене шунт часто закрывается; это осложнение нередко заканчивается смертью, причиной которой часто является печеночная недостаточность.

При нормальном функционировании портокавального анастомоза, наложенного конец в бок, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка удаётся предотвратить.

После шунтирования венозные коллатерали передней брюшной стенки исчезают, а размеры селезенки уменьшаются. При эндоскопии через 6–12 мес варикозное расширение вен не выявляют.

Если шунт неселективный, снижается как портальное давление, так и печеночный кровоток. В результате этого функция печени ухудшается.

В послеоперационном периоде часто развивается желтуха, обусловленная гемолизом и ухудшением функции печени.

Снижение давления в воротной вене на фоне сохранения низкого уровня альбумина вызывает отёк лодыжек. Увеличение сердечного выброса, сочетающееся с сердечной недостаточностью, также может играть роль в его развитии.

Пройодимость шунта контролируют с помощью УЗИ, КТ, МРТ, доплеровского УЗИ или ангиографии.

Печеночная энцефалопатия может быть преходящей. В 20–40% случаев развиваются хронические изменения и приблизительно в трети случаев – изменения личности (см. главу 7). Их частота тем выше, чем больше диаметр шунта. Наиболее вероятно их развитие при прогрессировании заболевания печени. Энцефалопатия чаще встречается у пожилых больных.

Кроме того, шунтирование может осложняться параплегией, обусловленной миелопатией, паркинсонизмом и симптомами поражения мозжечка (см. главу 7).

Трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование

Первые попытки создания внутripеченочных портосистемных шунтов у собак [126] и у человека [27] оказались неудачными, поскольку создаваемое с помощью баллона сообщение между печеночной и воротной веной быстро закрывалось. Сохранение проходимости шунта оказалось возможным при использовании расправляющегося стента Palmaz, который устанавливают между внутripеченочной ветвью воротной вены и ветвью печеночной вены (рис. 10–63 и 10–64) [28, 125, 128, 143, 178].

Обычно ТВПШ выполняют для остановки кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка. Однако, прежде чем прибегнуть к этому методу лечения, необходимо убедиться в безуспешности других методов, в частности склеротерапии и введения вазоактивных препаратов [58]. При продолжающемся кровотечении результаты оказываются неблагоприятными. Процедуру проводят под местной анестезией после премедикации седативными препаратами. Под контролем УЗИ выявляют бифуркацию воротной вены. Через яремную вену катетеризируют среднюю печеночную вену, и через этот катетер проводят иглу в ветвь воротной вены. Через иглу устанавливают проводник и по нему вводят катетер. Иглу извлекают и определяют градиент давления в воротной вене. Пункционный канал расширяют баллоном, после чего выполняют ангиографию. Затем вводят металлический баллонный расправляющийся стент Palmaz либо саморасправляющийся металлический стент Wallstent (42–68), имеющий диаметр 8–12 мм [73]. Диаметр стента подбирают таким образом, чтобы градиент портального давления оказался ниже 12 мм рт.ст. Если портальная гипертензия сохраняется, па-

раллельно первому можно установить второй стент [57]. Вся процедуру выполняют под контролем УЗИ. Она длится 1–2 ч. ТВПШ не мешает в последующем трансплантации печени.

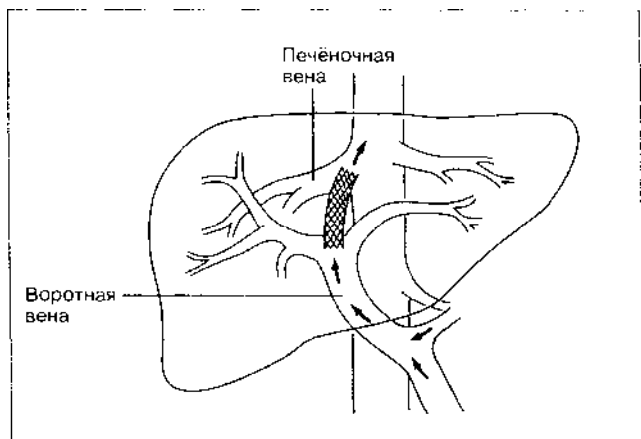


Рис. 10-63. ТВПШ. Между воротной и печеночной веной установлен расправляющийся металлический стент, создающий внутрипеченочный портосистемный шунт.



Рис. 10-64. ТВПШ. Портальная венография выявила порто-печеночный шунт, смещения стента нет (указано стрелкой).

ТВПШ — технически сложное вмешательство. При достаточном опыте персонала его удаётся выполнить в 95% случаев [127]. Тем не менее, по данным одного исследования, технические трудности, ранний рецидив кровотечения, стенозирование и тромбоз шунта потребовали повторного ТВПШ в период одной госпитализации больного в 30% случаев [58]. В 8% случаев даже после повторного вмешательства остановить кровотечение не удалось.

Летальность при установлении стента составляет менее 1%, а летальность за 30 сут — от 3% до 13% [74]. Вмешательство может осложниться кровотечением — внутрибрюшным, билиарным или под капсулу печени. Возможно смещение стента, а стент Wallstent приходится расправлять до прежнего состояния с помощью петли [132].

Часто развивается инфекция, которая может привести к смерти. Следует профилактически вводить антибиотики [11]. При нарушении функции почек и после внутривенного введения большого количества контрастного вещества может развиваться почечная недостаточность. Стальная сетка стента может повреждать эритроциты и вызывать внутрисосудистый гемолиз [134]. При ошибочной установке стента в правую печёночную артерию развивается инфаркт печени [81]. Гиперспленизм после шунтирования сохраняется [133].

Стеноз и окклюзия стента. Низкий градиент давления между воротной и печёночной веной способствует развитию окклюзии. Наиболее важная причина закрытия стента — низкий кровоток по нему. Важно контролировать проходимость стента в динамике. Это можно делать путём обычной портографии или доплеровского [82] и дуплексного УЗИ [56], которые дают полуколичественную оценку функционального состояния шунта. Окклюзия шунта часто приводит к рецидиву кровотечения из варикозно-расширенных вен.

Ранняя окклюзия стента наблюдается в 12% случаев, обычно бывает обусловлена тромбозом и связана с техническими трудностями при его установке [58]. Поздние окклюзии и стенозы связаны с чрезмерными изменениями интимы участка печёночной вены, соединённого со стентом [28]. Чаще они встречаются у больных группы С по Чайлду. Стеноз и окклюзия стента развиваются у трети больных в течение 1 года и у двух третей в течение 2 лет [82]. Частота этих осложнений зависит от эффективности диагностики. При окклюзии стента его ревизию производят под местной анестезией. Можно расширить просвет стента путём чрескожной катетеризации либо установить другой стент [74].

Остановка кровотечения. ТВПШ приводит к снижению портального давления приблизительно на 50%. Если кровотечение вызвано портальной гипертензией, то оно останавливается независимо от того, локализуется ли кровоточащая вена в пищеводе, желудке или кишечнике. Это особенно важно при кровотечениях, не останавливающихся после склеротерапии и возникающих на фоне сниженной функции печени. ТВПШ более эффективно снижает частоту рецидивов кровотечения, чем склеротерапия [21], однако его влияние на выживаемость незначительное [92, 127]. Частота рецидивов кровотечения через 6 мес составляет от 5% [134] до 19% [73], а через 1 год — 18% [127].

Энцефалопатия после ТВПШ. Наложение неселективного портосистемного шунта бок в бок вызывает уменьшение портального кровоснабжения печени, поэтому после ТВПШ функция печени ухудшается [85]. Неудивительно, что частота развития энцефалопатии после этого вмешательства почти такая же (25–30%), как после хирургического портокавального шунтирования [138]. У 9 из 30 больных с установленным стентом отмечено 24 эпизода печёночной энцефалопатии, и у 12% они возникли *de novo* [134]. Риск развития печёночной энцефалопатии зависит от возраста больного, группы по Чайлду и размеров шунта [124]. Энцефалопатия наиболее выражена в течение первого месяца после операции. При спонтанном закрытии стента она уменьшается. Её можно уменьшить установлением в функционирующий внутрипеченочный стент другого стента меньшего размера. Резистентная энцефалопатия является показанием к трансплантации печени [85].

Гипердинамический тип кровообращения, свойственный циррозу, после ТВПШ усугубляется. Увеличиваются сердечный выброс и объём циркулирующей крови [5]. Возможен застой крови во внутренних органах. Если больной страдает сопутствующим заболеванием сердца, возможно развитие сердечной недостаточности.

Другие показания. Внутрипеченочный стент, устанавливаемый при ТВПШ, представляющий собой портосистемный шунт, наложенный конец в бок, позволяет уменьшить асцит у больных группы В по Чайлду. В контролируемых исследованиях, однако, он оказался не более эффективным, чем традиционные методы лечения, и не увеличивал выживаемость [79].

При гепаторенальном синдроме ТВПШ улучшает состояние больных и повышает их шансы дождаться трансплантации печени [13, 102].

ТВПШ эффективно при асците и хроническом синдроме Бадда–Киари [103].

Выводы. ТВПШ — действенный метод остановки острого кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при неэффективности склеротерапии и вазоактивных препаратов. Его применение при рецидивирующем кровотечении из варикоз-

но-расширенных вен пищевода, вероятно, должно быть ограничено случаями печёчно-клеточной недостаточности, при которых планируется трансплантация печени.

Метод технически сложен и требует определённого опыта. Стойкому лечебному эффекту препятствуют такие осложнения, как окклюзия стента и развитие печёночной энцефалопатии. ТВПШ — более простой метод лечения и вызывает меньше осложнений, чем хирургическое наложение портосистемного шунта. Можно ожидать, что осложнения в отдалённом периоде после установки стента будут аналогичны наблюдаемым при хирургическом наложении шунтов.

Трансплантация печени

При циррозе печени и кровотечении из варикозно-расширенных вен причиной смерти может быть не сама кровопотеря, а печёчно-клеточная недостаточность. В этих случаях единственным выходом является трансплантация печени. Выживаемость после трансплантации не зависит от того, проводилась ли ранее склеротерапия или портосистемное шунтирование (61). Выживаемость после склеротерапии с последующей трансплантацией печени выше, чем только после склеротерапии (рис. 10-65) [3]. Это, возможно, объясняется тем, что в центры трансплантации направлялись больные с меньшей степенью риска. Неостанавливаемое кровотечение из варикозно-расширенных вен и терминальная стадия заболеваний печени являются показанием к трансплантации этого органа [39].

Наложённый ранее портокавальный шунт технически затрудняет трансплантацию, особенно если при этом проводились манипуляции на воротах печени. Спленоренальные и мезентерикокавальные шунты, а также ТВПШ не являются противопоказанием к трансплантации печени.

После трансплантации большинство гемодинамических и гуморальных изменений, вызванных циррозом, подвергается обратному развитию [99]. Кровоток по непарной вене нормализуется медленно, что свидетельствует о медленном закрытии коллатералей воротной вены.

Фармакологическое воздействие на кровоток в воротной вене

Синдром портальной гипертензии — одно из проявлений гипердинамического типа кровообращения с повышением сердечного выброса и уменьшением периферического сопротивления. При этом синдроме значительно изменяется активность вегетативной нервной системы. Вовлечение множества гормональных факторов указывает на возможность фармакологического воздействия на те или иные проявления портальной гипертензии. Теоретически давление (и кровоток) в воротной вене можно уменьшить путём снижения сердечного выброса, уменьшения притока крови путём вазоконстрикции внутренних органов, дилатации вен внутренних органов, снижения внутрипечёночного сосудистого сопротивления или, наконец, хирургического портокавального шунтирования (рис. 10-66). Следует стремиться сохранить кровоснабжение печени и её функцию, поэтому более предпочтительны методы снижения давления путём уменьшения сосудистого сопротивления, чем путём уменьшения кровотока.

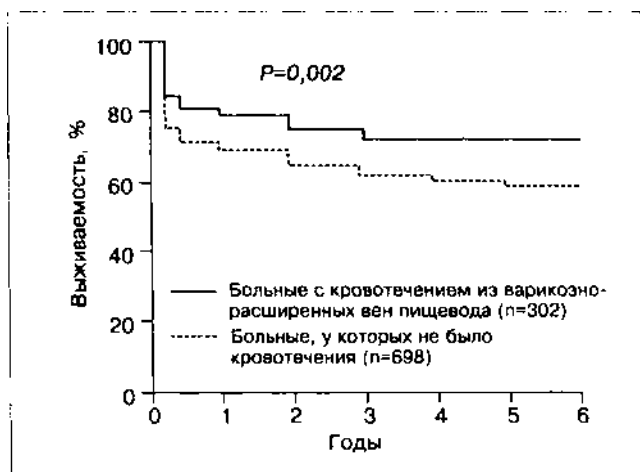


Рис. 10-65. Результаты трансплантации печени при циррозе в зависимости от наличия или отсутствия кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в анамнезе [43].

Снижение сердечного выброса

Снижения сердечного выброса можно достичь, блокируя β_1 -адренорецепторы миокарда. Частично такой эффект даёт пропранолол. Метопролол и атенолол — кардиоселективные блокаторы — уменьшают давление в воротной вене менее эффективно, чем пропранолол.

Снижение кровотока по воротной вене

Применение вазопрессина, терлипрессина, соматостатина и пропранолола, вызывающих сокращение сосудов во внутренних органах, уже обсуждалось.

Портальные и внутрипеченочные вазодилататоры

Гладкие мышцы воротной вены содержат α_1 -адренорецепторы. Вероятно, портосистемные коллатерали уже расширены максимально, мышечный слой в них развит слабо. Они слабее, чем крупные вены, реагируют на сосудорасширяющие стимулы. Значительное сокращение сосудов портальной системы вызывает серотонин, действуя через 5_2 -рецепторы. Чувствительность коллатералей к серотонину может быть повышена. Ингибитор серотонина кетансерин вызывает при циррозе снижение портального давления [166]. Его широкому применению в качестве гипотензивного препарата препятствуют побочные эффекты, в том числе энцефалопатия.

При циррозе печени можно воздействовать также на тонус мышц венозной стенки. На изолированной перфузируемой печени показано, что повышение сосудистого сопротивления в воротной вене можно снижать вазодилататорами, в том числе простагландином E_1 и изопреналином [9]. По-видимому, их действие направлено на сократительные миофибробласты. Снижение портального давления возможно при приёме нитроглицерина, 5-изосорбида динитрата или мононитрата и, вероятно, обусловлено системной вазодилатацией. Кроме того, эти препараты вызывают небольшое снижение внутрипеченочного сопротивления в изолированной печени [90] и при циррозе [98].

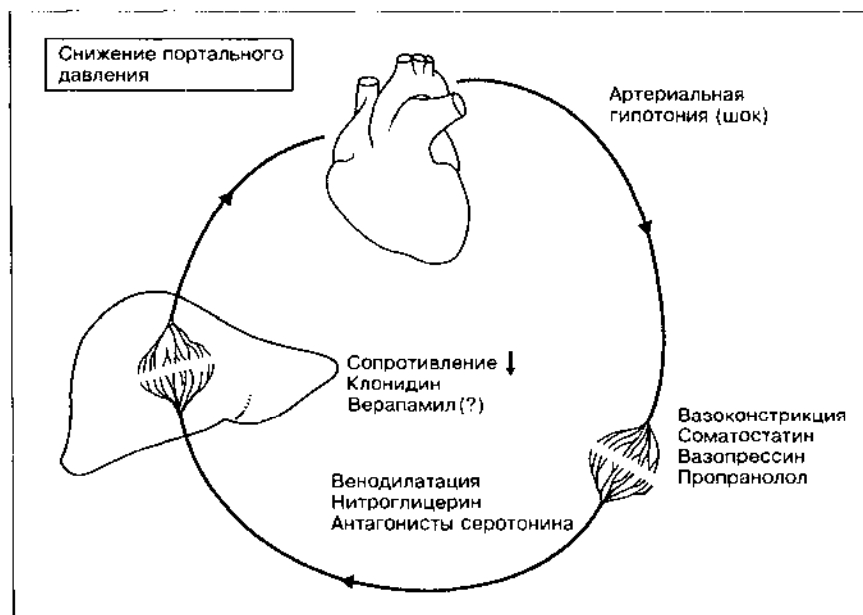


Рис. 10-66. Давление в воротной вене можно снижать путём снижения артериального давления, висцеральной вазоконстрикции, дилатации вен воротной системы и снижения внутрипеченочного сосудистого сопротивления.

Показано, что верапамил — блокатор кальциевых каналов — уменьшает градиент давления в воротной вене и внутрипеченочное сопротивление [70]. Однако это его действие не удалось доказать при назначении больным циррозом печени. При алкогольном циррозе повышена активность симпатической нервной системы. Внутривенное введение больным с алкогольным циррозом печени клонидина — агониста α -адренорецепторов центрального действия — приводило к снижению постсинусоидаального сосудистого сопротивления [95]. Снижение системного артериального давления ограничивает применение этого препарата.

Заключение: фармакологический контроль

Взаимосвязь сердечного выброса, системного сопротивления и кровотока и портального сопротивления и кровотока оценить нелегко. Между печёночным артериальным кровотоком и портальным кровотоком существуют реципрокные отношения — увеличение одного влечёт за собой уменьшение другого.

В будущем можно ожидать появления более подходящих лекарственных средств для лечения портальной гипертензии.

Выводы

Обычно новые методы лечения варикозного расширения вен пищевода и желудка являются по существу вариантами старых, как, например, метод ТВПШ или более совершенные методы облитерации варикозно-расширенных вен. Их сторонники вначале обычно полны энтузиазма, но окончательная оценка нового метода и его места среди других становится возможной лишь в течение последующих 10 лет. Данные клинических исследований следует оценивать с осторожностью, обращая особое внимание на группу обследованных больных, этиологию цирроза и портальной гипертензии, а также на степень печёочно-клеточной недостаточности (доля больных группы С по Чайлду). Очень большое значение имеет время проведения рандомизации. Если больной переживает первые несколько дней после кровотечения, то риск его возобновления и смерти больного в дальнейшем значительно снижается (рис. 10-67).

Острое кровотечение из варикозно-расширенных вен обычно удаётся остановить эндоскопической склеротерапией или лигированием варикозных вен, тампонадой пищевода, установлением внутрипеченочного стента или пересечением пищевода. В настоящее время смерть от кровотечения как такового наблюдается редко. Все перечисленные методы лечения чреваты осложнениями, после них возможны рецидив варикозного расширения вен и кровотечение из них.

Длительный контроль портальной гипертензии представляет сложную проблему. Все хирургические методы лечения и ТВПШ чреваты осложнениями, в частности энцефалопатией. Они могут оказаться весьма эффективными у больных с компенсированным циррозом, когда на первый план выступает портальная гипертензия.

Данные контролируемых исследований по длительному применению пропранолола противоречивы. Во многих случаях лечение не давало результатов, особенно у больных группы С по Чайлду. Большое значение имеет мониторинг давления в воротной вене. После эндоскопической склеротерапии варикозно-расширенных вен возможны различные осложнения, но частота эпизодов кровотечения уменьшается. Лечение пропранололом и склеротерапия не увеличивают выживаемость. Если эти методы неэффективны, следует рассмотреть возможность оперативного лечения, например мезентери-кокавального или дистального спленоренального шунтирования.

При внепеченочной обструкции воротной вены при условии адекватного восполнения кровопотери прогноз благоприятный даже без хирургического вмешательства.

Снижение портального давления может произойти и в результате назначения больным постельного режима и диеты, особенно при алкоголизме, когда уменьшаются запасы жира в печени. Это ещё более затрудняет оценку эффективности хирургического лечения.

Трансплантация печени — последняя альтернатива для больного [39]. Она показана больным с циррозом, перенесшим по крайней мере 2 эпизода кровотечения из варикозно-расширенных вен, при которых потребовались гемотрансфузии.

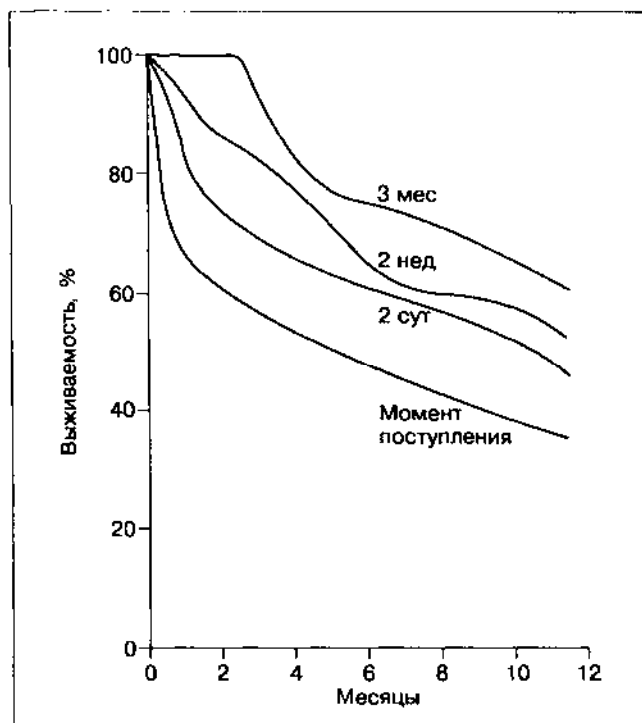


Рис. 10-67. Зависимость выживаемости от времени, прошедшего с момента кровотечения до включения в исследование [145].

ТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Печёночная артерия

Печёночная артерия является ветвью чревного ствола. Она проходит по верхнему краю поджелудочной железы к начальному отделу двенадцатиперстной кишки, затем направляется вверх между листками малого сальника, располагаясь спереди от воротной вены и медиальнее общего жёлчного протока, и в воротах печени делится на правую и левую ветви. Её ветвями также являются правая желудочная и гастродуоденальная артерии. Часто встречаются дополнительные ветви. Топографическая анатомия тщательно изучена на печени доноров [9]. Общая печёночная артерия обычно отходит от чревного ствола, образует гастродуоденальную и собственную печёночную артерии; последняя делится на правую и левую ветви. Возможен вариант отхождения правой печёочной артерии от верхней брыжеечной артерии, от неё же может отходить добавочная правая печёночная артерия. Аномально расположенная или добавочная левая печёночная артерия может быть ветвью левой желудочной артерии. Иногда общая печёночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии или непосредственно от аорты. Указанные особенности имеют большое значение при трансплантации печени.

Правая и левая ветви анастомозируют между собой, с субкапсулярными артериями печени и нижней диафрагмальной артерией.

Внутрипеченочные артерии

Печёночная артерия впадает в прилежащие к портальному тракту синусоиды [23]. Анастомозы артерий с венами воротной системы у человека не обнаружены [23].

Разветвления печёночной артерии формируют капиллярные сплетения, окружающие жёлчные протоки. Нарушение кровоснабжения жёлчных протоков во время операций, в том числе при трансплантации печени, или при введении цитостатиков в печёночную артерию ведёт к повреждению жёлчных путей (рис. 11-1) [18]. Поражение печёночной артерии, например у больных с узелковым периартериитом, может манифестировать образованием стриктур жёлчных путей [2].

Печёночная артерия также снабжает кровью соединительную ткань портальных зон.

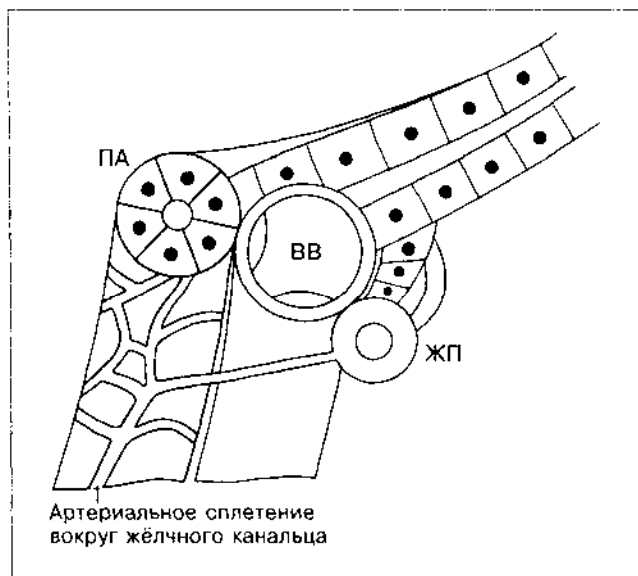


Рис. 11-1. Кровоснабжение жёлчного протока (ЖП) из ветвей печёночной артерии (ПА), образующих околопротоковое сплетение. ВВ — воротная вена.

Печёночный артериальный кровоток

При хирургических вмешательствах установлено, что из печёночной артерии печень получает 35% крови и 50% кислорода [21]. Печёночная артерия обеспечивает постоянство печёночного кровотока. Артериальный кровоток не зависит от метаболических потребностей печени, а скорее регулирует концентрацию питательных веществ и гормонов в крови путём сохранения стабильного кровоснабжения печени, а значит, печёночного клиренса [13].

У больных циррозом печени артериальный кровоток существенно возрастает и зависит от выраженности портокавального шунтирования. Печёночная артерия также служит основным источником кровоснабжения опухолей. При снижении системного артериального давления в результате кровопотери или в силу других причин содержание кислорода в крови воротной вены уменьшается, возрастает значение печёночной артерии в обеспечении органа кислородом. Печёночная артерия и воротная вена обеспечивают адекватное потребностям печени кровоснабжение и доставку кислорода [13].

Печёночная ангиография

Катетер проводят через аорту и чревный ствол в печёночную артерию. Печёночную ангиографию применяют для диагностики объёмных образований, в том числе кист, абсцессов, доброкачественных и злокачественных опухолей (см. главу 28), а также патологии сосудов, например при аневризмах (рис. 11-2) или артериовенозных свищах. У больных с опухолями или травмами печени возможна эмболизация артерии через введённый катетер, её применяют также при аневризмах печёночной артерии или артериовенозных свищах (рис. 11-3 и 11-4).

Катетеризацию печёночной артерии выполняют для введения цитостатических средств непосредственно в область гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также для длительной перфузии печени с помощью насоса у больных с метастазами опухолей в печень, особенно при колоректальном раке (см. главу 20).

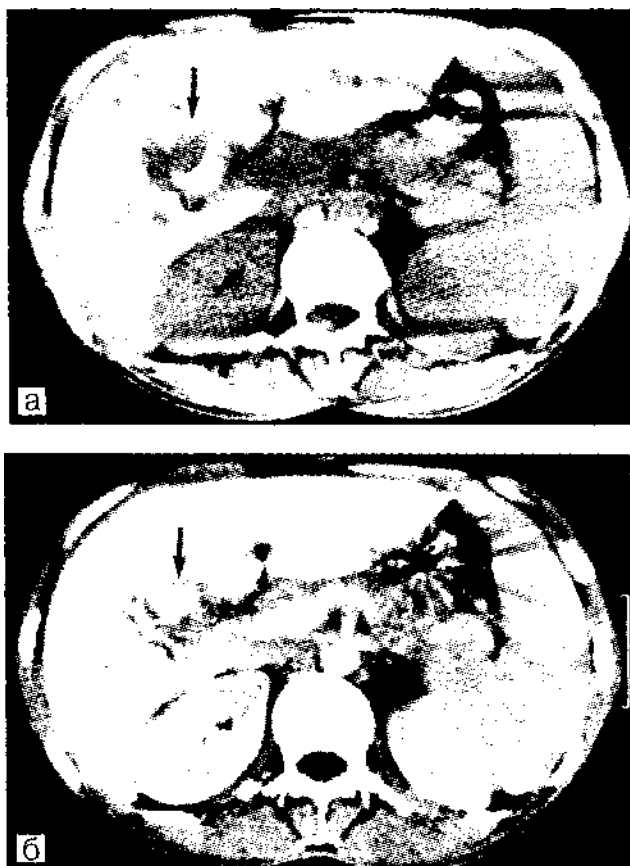


Рис. 11-2. Аневризма печёночной артерии у больного с подострым бактериальным эндокардитом. Компьютерные томограммы верхних отделов живота: а — исходная: б — с контрастированием. Аневризма определяется как дефект наполнения (указана стрелкой) и отчётливо видна после введения контрастного вещества.



Рис. 11-3. Подострый бактериальный эндокардит. При целиакографии выявляется ложная аневризма (указана стрелкой) внутриспеченочной ветви правой печеночной артерии на 2,5 см дистальнее места её основного разветвления. Диаметр аневризмы 3 см.

Спиральная компьютерная томография (КТ) играет большую роль в диагностике тромбоза печеночной артерии после трансплантации печени [14], а также для изучения особенностей её внутриспеченочной анатомии перед резекцией печени [20].

Окклюзия печеночной артерии

Проявления окклюзии печеночной артерии определяются её уровнем и возможностью развития коллатерального кровообращения. При окклюзии дистальнее устьев желудочной и гастродуоденальной артерий возможен летальный исход. У выживших больных развивается коллатеральное кровообращение. Медленное развитие тромбоза более благоприятно, чем острая блокада кровообращения. Сочетание окклюзии печеночной артерии с окклюзией воротной вены практически всегда ведёт к смерти больного.

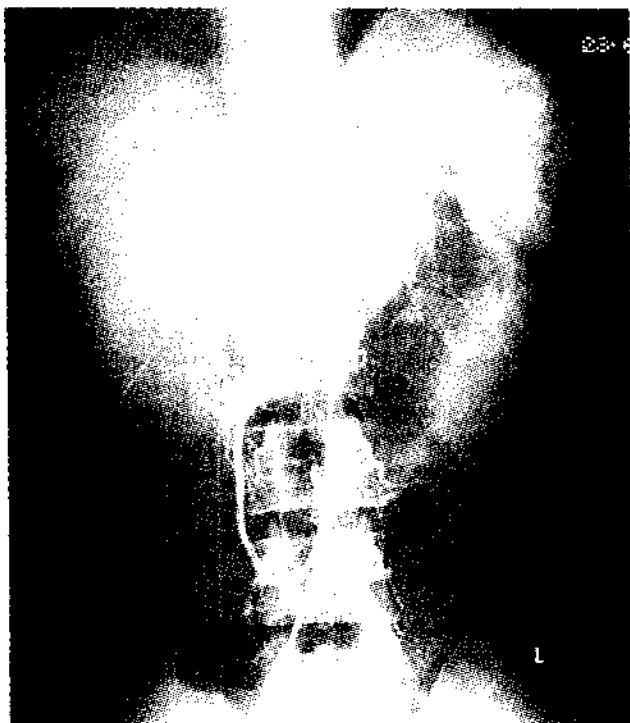


Рис. 11-4. Целиакография у той же больной (см. рис. 11-3) непосредственно после эмболизации артерии. Определяется облитерация аневризмы и ведущих к ней сосудов.

Размеры инфаркта определяются степенью развития коллатеральных сосудов и редко превышают 8 см. Инфаркт представляет собой очаг с бледным центральным участком и застойным геморрагическим венчиком на периферии. В зоне инфаркта определяются беспорядочно расположенные безъядерные гепатоциты с эозинофильной зернистой цитоплазмой, лишённой включений гликогена или ядрышек. Субкапсулярная область остаётся интактной благодаря двойному источнику кровоснабжения.

Инфаркт печени встречается и при отсутствии окклюзии печёночной артерии у больных с шоком, сердечной недостаточностью, диабетическим кетоацидозом, системной красной волчанкой [10], а также при гестозе [12]. При использовании методов визуализации инфаркты печени часто обнаруживают после чрескожной биопсии печени.

Этиология

Окклюзия печёночной артерии встречается чрезвычайно редко и, как считалось до недавнего времени, ведёт к летальному исходу. Однако появление печёночной артериографии позволило улучшить раннюю диагностику и прогноз у таких больных. Причинами окклюзии могут быть узелковый периартериит, гигантоклеточный артериит или эмболия у больных с острым бактериальным эндокардитом. Иногда ветвь печёночной артерии перевязывают во время холецистэктомии. Такие больные обычно выздоравливают. Повреждение правой печёночной или пузырной артерии может быть одним из осложнений лапароскопической холецистэктомии [1]. При травме живота или катетеризации печёночной артерии возможно её расслоение. Эмболизация печёночной артерии иногда ведёт к развитию гангренозного холецистита [19].

Клинические проявления

Диагноз редко ставится при жизни больного; работ с описанием клинической картины мало. Клинические проявления связаны с фоновым заболеванием, например с бактериальным эндокардитом, узелковым периартериитом, или определяются тяжестью перенесённой операции на верхних отделах брюшной полости. Боль в эпигастриальной

области справа возникает внезапно и сопровождается шоком и гипотензией. Отмечается болезненность при пальпации правого верхнего квадранта живота и края печени. Быстро нарастает желтуха. Обычно обнаруживаются лейкоцитоз, лихорадка, а при биохимическом исследовании крови – признаки цитолитического синдрома. Протромбиновое время резко возрастает, появляется кровоточивость. При окклюзии крупных ветвей артерии развивается коматозное состояние и больной умирает в течение 10 сут.

Необходимо проведение *печёночной артериографии*. С её помощью можно обнаружить обструкцию печёночной артерии. В портальных и субкапсулярных областях развиваются внутрипеченочные коллатерали. Внепеченочные коллатерали с соседними органами формируются в связочном аппарате печени [3].

Сканирование [15]. Инфаркты обычно округлой или овальной, изредка клиновидной формы, располагаются в центре органа. В раннем периоде они выявляются как гипоехогенные очаги при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или нечётко отграниченные области пониженной плотности на компьютерных томограммах, не изменяющиеся при введении контрастного вещества. Позднее инфаркты выглядят как сливные очаги с чёткими границами. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить инфаркты как участки с низкой интенсивностью сигнала на T1-взвешенных изображениях и с высокой интенсивностью на T2-взвешенных изображениях [12]. При больших размерах инфаркта возможно образование «озёрец» жёлчи, иногда содержащих газ.

Лечение должно быть направлено на устранение причины повреждения. Для профилактики вторичной инфекции при гипоксии печени используют антибиотики. Основной целью является лечение острой печёочно-клеточной недостаточности. В случае травмы артерии применяют чрескожную эмболизацию [22].

Повреждение печёночной артерии при трансплантации печени

При повреждении жёлчных протоков вследствие ишемии говорят об *ишемическом холангите* [16]. Он развивается у больных, перенёвших трансплантацию печени при тромбозе или стенозе печёночной артерии или окклюзии околопротоковых артерий [8]. Диагностика затрудняется тем, что картина при исследовании биоптатов может свидетельствовать об обструкции жёлчных путей без признаков ишемии.

После трансплантации печени тромбоз печёночной артерии обнаруживают с помощью артериографии. Допплеровское исследование не всегда позволяет выявить изменения, к тому же правильная оценка его результатов затруднительна [6]. Показана высокая достоверность спиральной КТ [14].

Аневризмы печёночной артерии

Аневризмы печёночной артерии встречаются редко и составляют пятую часть всех аневризм висцеральных сосудов. Они могут быть осложнением бактериального эндокардита, узелкового периартериита или артериосклероза. Среди причин возрастает роль механических повреждений, например вследствие дорожно-транспортных происшествий или врачебных вмешательств, таких как операции на жёлчных путях, биопсия печени и инвазивные рентгенологические исследования. Ложные аневризмы встречаются у больных с хроническим панкреатитом и образованием псевдокист [17]. Гемобилия часто связана с ложными аневризмами [5]. Аневризмы бывают врождёнными [4], внутри- и внепеченочными, размером от булавочной головки до грейпфрута. Аневризмы выявляют при ангиографии или случайно обнаруживают во время хирургической операции или при аутопсии.

Клинические проявления разнообразны. Только у трети больных отмечается классическая триада: желтуха [24], боли в животе и гемобилия. Частым симптомом являются боли в животе; период от их появления до разрыва аневризмы может достигать 5 мес.

У 60–80% больных причиной первичного обращения к врачу бывает разрыв изменённого сосуда с истечением крови в брюшную полость, жёлчные пути или желудочно-кишечный тракт и развитием гемоперитонеума, гемобилии или кровавой рвоты.

УЗИ позволяет поставить предварительный *диагноз*; его подтверждают с помощью печёночной артериографии и КТ с контрастированием (см. рис. 11-2) [II]. Импульсное доплеровское УЗИ позволяет выявить турбулентность кровотока в аневризме [7].

Лечение. При внутripеченочных аневризмах применяют эмболизацию сосуда под контролем ангиографии (см. рис. 11-3 и 11-4). У больных с аневризмами общей печёночной артерии необходимо хирургическое вмешательство. При этом артерию пере-вязывают выше и ниже места аневризмы.

Печёночные артериовенозные фистулы

Частыми причинами артериовенозных фистул являются тупая травма живота, биопсия печени или опухолей, как правило первичного рака печени. У больных с наследственной геморрагической телеангиэктазией (болезнь Рандю–Вебера–Ослера) обнаруживают множественные фистулы, которые могут привести к застойной сердечной недостаточности.

При больших размерах свища можно выслушать шум над правым верхним квадрантом живота. Печёночная артериография позволяет подтвердить диагноз. В качестве лечебного мероприятия обычно используют эмболизацию желатиновой пеной.

Печёночные вены

Печёночные вены берут начало в зоне 3 печёночной доли как центральные вены, затем переходят в собирательные вены. Из них образуются крупные вены печени, которые впадают в нижнюю полую вену, лежащую в одноименной борозде печени. Печёночные вены изменчивы по размерам, форме и количеству. Как правило, имеются три печёночные вены, одна из них обеспечивает отток крови от левой, две других – от правой доли печени (рис. 11-5). Кроме того, обнаруживают различное количество небольших добавочных вен, в частности от хвостатой доли печени [15].

В норме воротная и печёночная вены сообщаются только на уровне синусоидов, прямых анастомозов между ними не существует. Возникновение анастомозов между воротной и печёночной веной при циррозе печени приводит к появлению кровообращения в обход узлов регенерации гепатоцитов (см. главу 10, рис. 10-46). Анастомозы между печёночной артерией и венами в нормальной или изменённой печени не обнаружены.

Функции

Давление в печёночной вене составляет около 6 мм рт.ст. Насыщение кислородом венозной крови, оттекающей от печени, обычно не превышает 67%.

У собак развитый мышечный слой в стенках печёночных вен вблизи места впадения в нижнюю полую вену выполняет функции «шлюза». В печёночных венах человека мышечный слой развит слабо.

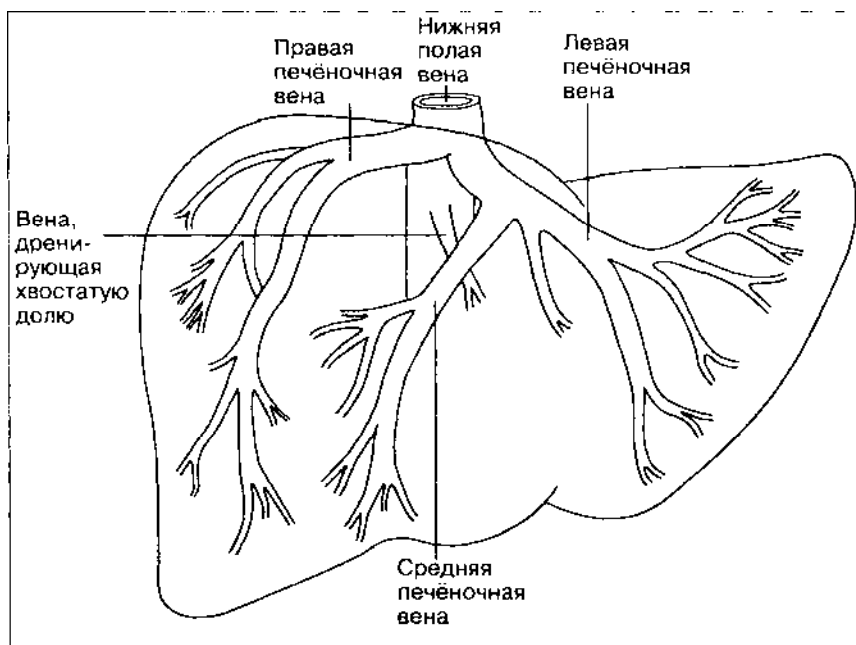


Рис. 11-5. Венозная система печени. Хвостатая доля имеет самостоятельный путь оттока.

Кровь из печёночных вен обычно стерильна, так как печень играет роль бактериального фильтра.

Методы визуализации печёночных вен

При *печёночной венографии* контрастное вещество медленно вводят в катетеризированную ветвь печёночной вены. При этом происходит заполнение синусоидов, а также, ретроградным путём, ветвей воротной вены соответствующей области. По воротной системе контрастное вещество поступает в различные отделы печени, что обеспечивает визуализацию других венозных сосудов. Могут выявляться узлы регенерации при циррозе и опухолевые очаги, окружённые анастомозирующими ветвями воротной и печёночных вен. У больных циррозом печени синусоиды имеют грубый чёткообразный извилистый рисунок, иногда определяются деформированные истоки печёночных вен. Степень заполнения основного ствола воротной вены позволяет оценить выраженность оттока от печени по системе воротной вены.

Иногда печёночные вены определяются при селективной целиакографии или печёночной артериографии, особенно при возрастании артериального печёночного кровотока.

Сканирование. Исследование крупных печёночных вен возможно с помощью УЗИ, цветного доплеровского картирования, КТ с контрастированием и МРТ (см. рис. 11-14). У больных с жировой печенью КТ без контрастирования позволяет получить хорошее изображение венозной системы печени (рис. 11-6).

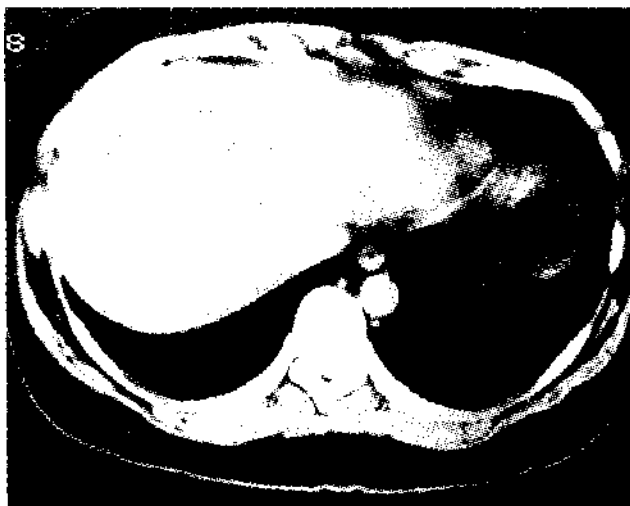


Рис. 11-6. У больного с жировой печенью на компьютерной томограмме без контрастирования хорошо видны печёночные вены.

Обструкция печёночных вен в эксперименте

Перевязка всех печёночных вен по отдельности невозможна. Обычно для создания препятствия венозному возврату от печени нижнюю полую вену перевязывают выше места впадения печёночных вен [4]. Возникают кровоизлияния и некроз в центре печёочной доли (зона 3) с последующим фиброзом.

Лимфатические сосуды печени расширяются, фильтрация лимфы через капсулу печени приводит к возникновению асцита с высоким содержанием белка в асцитической жидкости.

Синдром Бадда-Киари (синдром обструкции печёночных вен)

(рис. 11-7) [9, 42, 44]

Этот синдром связывают с именами Бадда и Киари, хотя описавший его Бадд [5] опустил клинические проявления, а приоритет в изучении симптомов не принадлежит Киари [8]. Синдром включает гепатомегалию, боли в животе, асцит, а также расширение и слияние синусоидов в зоне 3 при гистологическом исследовании. В основе синдрома лежит обструкция печёночных вен на любом уровне — от выносящей долевой вены до места впадения нижней полой вены в правое предсердие (рис. 11-7). Сходный синдром может наблюдаться при констриктивном перикардите или правожелудочковой недостаточности.

Признаки синдрома Бадда-Киари обнаруживают у 60% больных с эритремией [45], как клинически выраженной, так и выявляемой только при исследовании эритроцитарного ростка костного мозга. Он часто встречается у молодых женщин.

Синдром Бадда-Киари может развиваться у больных с системной красной волчанкой [14] или циркулирующим волчаночным антикоагулянтом [35], иногда в сочетании с ДВС-синдромом. Антифосфолипидный синдром бывает первичным и вторичным на фоне системной красной волчанки [34]. Синдром Бадда-Киари иногда обнаруживают при идиопатическом гранулематозном васкулите с преимущественным поражением венул. Это заболевание успешно лечат кортикостероидами [50].

Синдром Бадда-Киари разной степени тяжести, от бессимптомного до заканчивающегося летально, может развиваться также при пароксизмальной ночной гемоглобинурии [47].

Его обнаруживают у больных с недостаточностью естественных антикоагулянтов, например при дефиците протеинов S и C [7] или антитромбина III, как первичном, так и вторичном, вызванном тяжёлой протеинурией [10]. Синдром Бадда-Киари

может возникнуть при наследственной резистентности к активированному антикоагулянтом протеину С (дефектный фактор V лейденский) [12, 40].

При болезни Бехчета возможно внезапное развитие тромбоза печёночных вен в результате распространения тромба из нижней поллой вены на устья печёночных вен [1, 2].

При приёме пероральных контрацептивов риск развития синдрома Бадда—Киари возрастает в 2 раза. При этом его частота примерно соответствует частоте тромбозов другой локализации [46]. Возможно, пероральные контрацептивы усугубляют наследственную предрасположенность к тромбообразованию.

Имеются сообщения о тромбозе печёночных вен у беременных [23].

Наиболее частой причиной травм, приводящих к тромбозу печёночных вен, являются дорожно-транспортные происшествия (как правило, тупые травмы живота).

У больных с тяжёлым поликистозом печени возможно механическое сдавление печёночных вен [43].

При злокачественных опухолях, например у больных раком почки или надпочечника, обструкция нижней поллой вены развивается вследствие тромбоза. Она также может быть обусловлена инвазивным ростом ГЦК [41] или ангиосаркомы [37]. К причинам развития синдрома Бадда—Киари относятся такие редкие опухоли, как лейомиосаркома печёночных вен [27] и метастазы рака яичка в правое предсердие [16]. При опухоли Вильмса возможно метастазирование в нижнюю полую и печёночные вены [38].

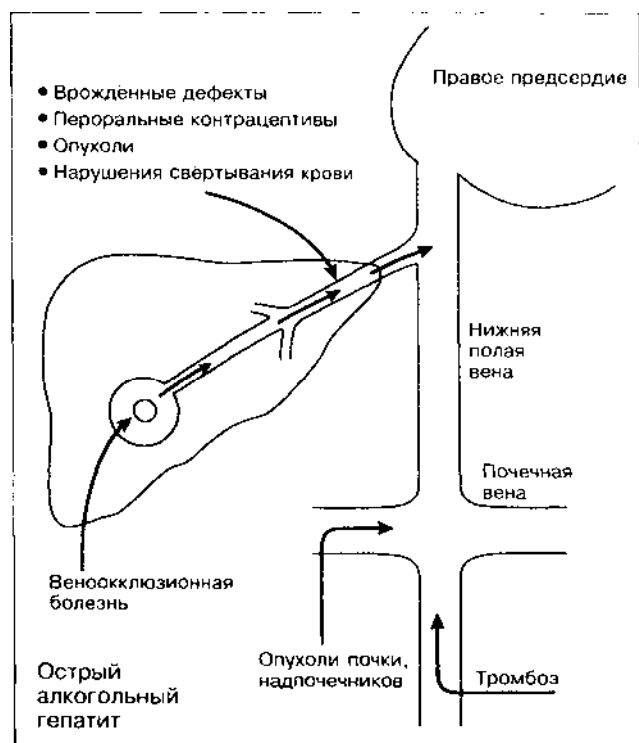


Рис. 11-7. Этиологические факторы синдрома Бадда—Киари.

Нарушение венозного оттока от печени может возникать вследствие миксомы правого предсердия. Имеются сообщения также о прорастающей в печёночные вены аспергиллеме.

Обструкция нижней поллой вены встречается у больных с соединительнотканными мембранами в её просвете выше места впадения печёночных вен. Это заболевание наиболее часто встречается в Японии и Южной Америке, реже — в Индии [44]; может выявляться также у детей [20]. Обнаруживают как тонкие мембраны, так и плотные фиброзные тяжи; при этом окклюзия и стеноз, вероятно, обусловлены тромбозом вены и его последствиями [22]. Врождённый характер заболевания представляется маловероятным, особенно если учесть, что первые симптомы появляются у взрослых.

Синдром Бадда–Киари может быть связан с изменением центральной вены печёночной доли при алкогольной болезни печени и веноокклюзионной болезни (ВОБ) (см. главу 18).

После трансплантации печени возможно сужение мелких печёночных вен с некоторыми чертами ВОБ. Как правило, это бывает при терапии азатиоприном и реакции отторжения трансплантата [13].

Приблизительно у четверти больных причины синдрома Бадда–Киари неизвестны [9]. В настоящее время частота его обнаружения возрастает, выявляются стёртые формы синдрома, что, возможно, обусловлено использованием в диагностике методов визуализации, особенно УЗИ.

Морфологические особенности

При морфологическом исследовании выявляют окклюзию печёночных вен на любом уровне — от устьев до мельчайших ветвей. Возможно также распространение тромбов из нижней полой вены. В зависимости от причины тромбоза тромбы могут содержать гной или опухолевые клетки. При длительном процессе стенки вены утолщены, возможно частичное восстановление кровотока (реканализация) или полное замещение сосуда фиброзным тяжом; иногда в просвете обнаруживают соединительнотканые мембраны.

Изменения крупных печёночных вен, как правило, вызваны тромбозом. Изолированная обструкция нижней полой вены или мелких вен печени обычно носит нетромбогенный характер [26].

Печень увеличена, цвет её багровый, поверхность гладкая. Вследствие выраженного венозного застоя на разрезе ткань печени имеет характерный «мускатный» вид. Печёночные вены проксимальнее места обструкции расширены, отчётливо определяются. В острой фазе определяются также расширенные субкапсулярные лимфатические сосуды.

При длительном процессе хвостатая доля увеличена (рис. 11-8), сдавливает проходящую позади печени нижнюю полую вену (см. рис. 11-12). В зонах с меньшей выраженностью обструкции определяются узелки регенеративной гиперплазии [11]. Возможно увеличение селезёнки с развитием портосистемных анастомозов. Иногда возникает тромбоз мезентериальных сосудов.

При гистологическом исследовании в зоне 3 обнаруживают расширение вен, признаки застоя с кровоизлияниями и некрозом (рис. 11-9 и 11-10). Клетки крови в пространстве Диссе могут свидетельствовать о наличии кровотока вне синусоидов, в обход венозной обструкции. Перипортальные зоны не изменены. Такую картину можно видеть при нарушении венозного оттока от печени независимо от этиологии, например у больных с сердечной недостаточностью или с констриктивным перикардитом.

В поздних стадиях развиваются фиброз зоны 3 и морфологические черты сердечного цирроза печени.

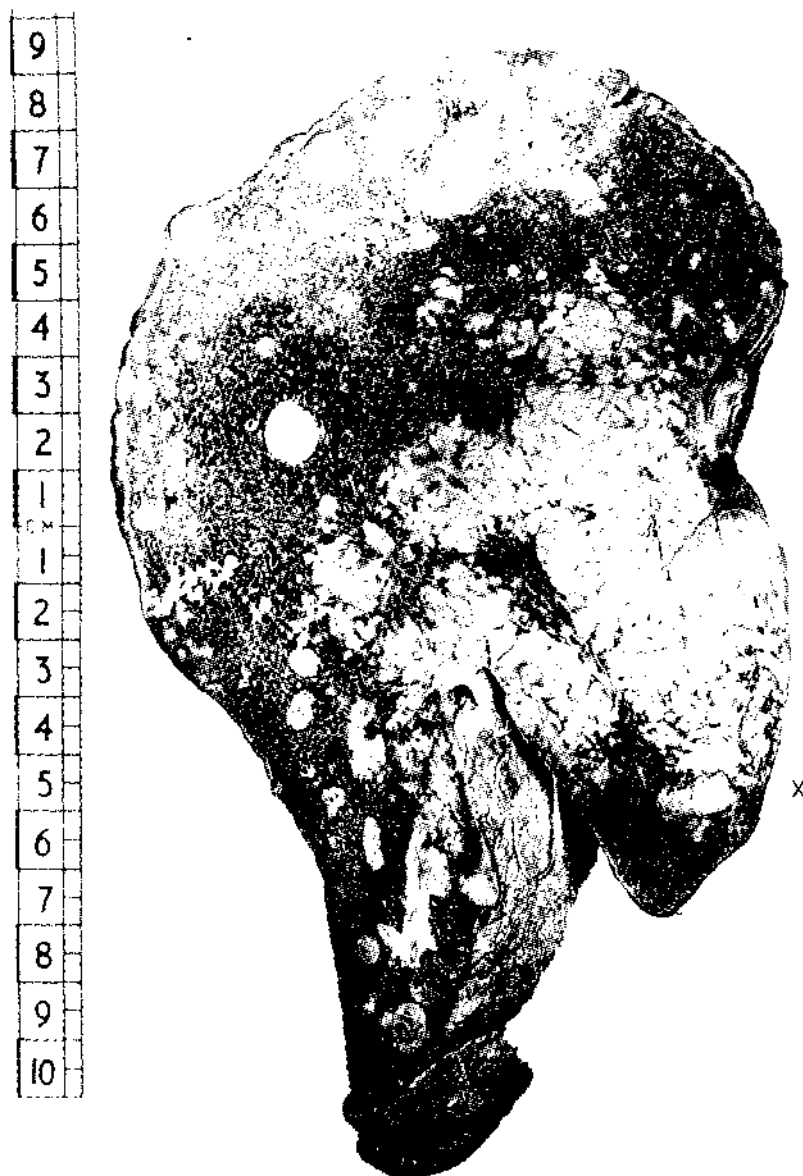


Рис. 11-8. Вертикальный разрез печени при хронической венозной обструкции. Видны светлые участки регенерации и темные зоны застоя. Отмечается гипертрофия хвостатой доли (X).

Клинические проявления

Клинические проявления зависят от быстроты развития обструкции и распространённости процесса в печёночных венах. Возможна различная выраженность синдрома — от злокачественного течения, при котором заболевание проявляется энцефалопатией и ведёт к гибели больного в течение 2-3 нед, до хронического, медленно прогрессирующего процесса в паренхиме печени, сходного с другими формами цирроза.

В большинстве случаев *острого течения* синдрома отмечается тяжёлое общее состояние больного и, как правило, наличие у него сопутствующего заболевания, например рака почки или печени, мигрирующего тромбофлебита или эритремии. Первыми проявлениями синдрома служат боли в животе, рвота, увеличение печени, асцит и умеренно выраженная желтуха. В терминальной стадии может возникать водянистый понос вследствие тромбоза брыжеечных вен. У больных с тотальной окклюзией печёночных вен развивается делирий, переходящий в кому, и в течение нескольких дней наступает смерть.

Хроническое течение встречается чаще. У больных отмечаются боли в области печени, которая увеличена, болезненна. В течение 1–6 мес развивается асцит. При отсутствии обширного некроза зоны 3 печёночной доли желтухи не наблюдается или она слабо выражена. При надавливании на печень яремные вены могут не набухать (отрицательный *гепатоюгулярный рефлюкс*). По мере развития портальной гипертензии начинается пальпироваться селезёнка. При пальпации в эпигастриальной области можно обнаружить увеличенную хвостатую долю печени, которую иногда принимают за опухоль.

Возможно *бессимптомное течение*, при котором у больных печень не увеличена, отсутствуют асцит и боли в животе [19]. Нарушение венозного оттока от печени обнаруживают случайно, с помощью методов визуализации или при обследовании больных с изменёнными лабораторными показателями функции печени. Отсутствие симптомов может объясняться проходимость одной из крупных печёочных вен или наличием хорошо развитой системы венозных коллатералей.

При обструкции нижней поллой вены появляются выраженные отёки ног, расширение вен передней и боковых поверхностей живота и спины, а также альбуминурия.

В течение нескольких месяцев развиваются асцит и истощение больного.

Биохимическое исследование. Уровень билирубина в сыворотке, как правило, не превышает 34 мкмоль/л (2 мг%). Возрастает активность ЩФ сыворотки, снижается уровень альбумина. Повышается активность печёочных трансаминаз, значительный её рост характерен для сопутствующей обструкции воротной вены. Выраженное увеличение протромбинового времени особенно часто встречается при остром течении синдрома. Гипопротеинемия может быть следствием экссудативной энтеропатии.

Теоретически асцитическая жидкость должна содержать большое количество белка. В действительности так бывает не всегда.

Необходима *пункционная биопсия печени*. Зона 3 имеет пятнистый вид и отличается от бледной портальной зоны. При гистологическом исследовании обнаруживается картина застоя в зоне 3 (см. рис. 11-9 и 11-10). Следует обратить внимание на признаки алкогольного гепатита или флебита печёочных вен.

Проведение *печёочной венографии* не всегда возможно, однако она позволяет увидеть узкие, непроходимые печёочные вены. Рядом с ними определяются вены с извилистым, «кружевным» рисунком, похожим на паутину (рис. 11-11) [9], возможно представляющие собой аномальные венозные коллатерали. Продвижение катетера по печёочной вене на обычное расстояние невозможно, точка его заклинивания отстоит от диафрагмы на 2–12 см.

Для определения проходимости нижней поллой вены прибегают к *нижней кавографии*. При этом катетер проводят сверху, через правое предсердие, или снизу, через бедренную вену, иногда используют сочетание обоих путей. Можно выявить боковое сужение печёочного сегмента нижней поллой вены вследствие сдавления увеличенной хвостатой долей (рис. 11-12). Измеряют давление на всем протяжении нижней поллой вены, чтобы подтвердить её проходимость и установить выраженность обструкции, обусловленной мембранами в её просвете или увеличением хвостатой доли.

Селективная целиакография. Печёочная артерия имеет небольшие размеры, калибр её ветвей уменьшен, они удлинены и смещены, создаётся впечатление о наличии множественных объёмных образований. Сходная картина отмечается при метастазах [21]. Опорожнение портальных сосудов в венозной фазе замедлено.

УЗИ представляет собой оптимальный метод неотложной диагностики. Он позволяет выявить изменения печёочных вен, гипертрофию хвостатой доли, повышенную эхогенность и сдавление нижней поллой вены. Ткань печени гипэхогенна в раннем периоде острого тромбоза и гиперэхогенна при наличии фиброза в отдалённом периоде. Метод используют для диагностики асцита.

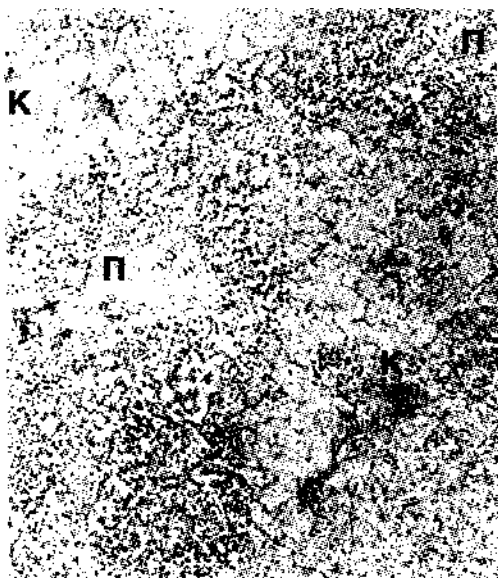


Рис. 11-9. Синдром Бадда—Киари. При гистологическом исследовании отчётливо определяется кровоизлияние в зоне 3 печёночной дольки (К). Гепатоциты вблизи портальных трактов (П) не изменены. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

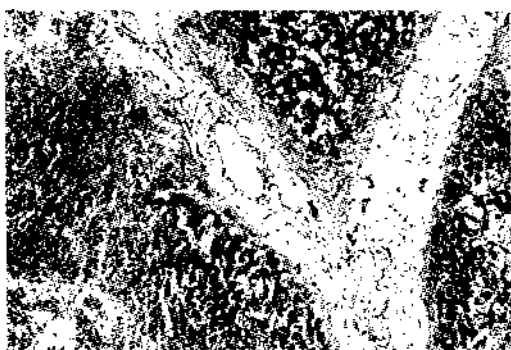


Рис. 11-10. Синдром Бадда—Киари. На продольном срезе через печёночную венулу определяются фиброзирование её просвета, утолщение стенки и уменьшение количества гепатоцитов вокруг сосуда. Окраска хромофобным анилиновым синим. **См. также цветную иллюстрацию на с. 772.**



Рис. 11-11. На печёночной венограмме при синдроме Бадда—Киари виден «кружевной», похожий на паутину сосудистый рисунок.



Рис. 11-12. Нижняя каваграфия. На снимках, сделанных в переднезадней проекции, определяется суженная с боков и изогнутая нижняя полая вена (указана стрелками). Давление слева обусловлено увеличенной хвостатой долей печени [42].

С помощью *импульсного доплеровского УЗИ* выявляют изменение направления кровотока по печёночным венам и печёночному сегменту нижней полой вены. Кровоток в нижней полой и печёночных венах может отсутствовать, становиться обратным, быть турбулентным или непрерывным. Цветное доплеровское картирование позволяет обнаружить нарушения тока крови по печёночным, воротной и нижней полой венам; его результаты соответствуют данным венографии [29].

В дифференциальной диагностике синдрома Бадда–Киари с циррозом печени важную роль играет обнаружение внутripеченочных коллатеральных сосудов. Метод также имеет значение при неудовлетворительной визуализации печёночных вен с помощью УЗИ [29].

На *компьютерных томограммах* печень увеличена, диффузно пониженной плотности, после введения контрастного вещества отмечается пятнистый характер его распределения. Неоднородность контрастирования печёночной паренхимы связана с очаговыми различиями в портальном кровотоке [48]. После введения контрастного вещества в участках с полной обструкцией печёночной вены сохраняется низкая плотность ткани, вероятно, из-за инверсии портального кровотока. При этом возможно контрастирование субкапсулярных областей.

На компьютерных томограммах без контрастирования плотность хвостатой доли повышена по сравнению с окружающей паренхимой с низким кровоснабжением (рис. 11-13).

Дефект наполнения в просвете сосуда, сохраняющийся после контрастирования, может указывать на тромбы в нижней полой или печёночных венах [30].

Сходство компьютерных томограмм при синдроме Бадда–Киари и метастазах печени служит источником диагностических ошибок.

MPT позволяет обнаружить нарушение венозного оттока в нижнюю полую вену, коллатеральные вены печени и сдавление нижней полой вены увеличенной хвостатой долей. Интенсивность сигнала от паренхимы печени изменяется (рис. 11-14) [17].

Диагноз

О синдроме Бадда–Киари следует думать прежде всего при появлении асцита в сочетании с увеличением печени и её болезненностью у больного со склонностью к тромбозу, страдающего раком печени или прилежащих к ней органов, а также у женщин, принимающих пероральные контрацептивы. Установление диагноза и определение прогноза, выбор правильной тактики лечения возможны только в случае правильно установленного уровня обструкции сосуда. С этой целью используют рентгенологический и другие методы визуализации.

Необходимо исключить сердечную недостаточность и констриктивный перикардит. Наличие напряжённого асцита само по себе может вызвать повышение давления в яремных венах и смещение верхушки сердца. Миксома предсердий также служит источником диагностических ошибок.

Для исключения цирроза печени прибегают к её биопсии. Содержание белка в асцитической жидкости при циррозе ниже, чем при синдроме Бадда–Киари.

Редкой причиной асцита является тромбоз воротной вены; при этом отсутствуют желтуха и выраженное увеличение печени.



Рис. 11-13. На компьютерной томограмме без контрастирования определяются хвостатая доля печени (указана стрелкой) и соседние участки паренхимы со сниженным кровоснабжением.



Рис. 11-14. На МР-томограмме при синдроме Бадда-Киари видны неомогенная печень (П), аорта (А) и нижняя полая вена (В). Увеличенная хвостатая доля (указана стрел кон) сдавливает с боков нижнюю полую вену.

У больных с тромбозом нижней полой вены определяется расширение вен брюшной стенки без признаков асцита. При окклюзии почечной вены обнаруживают выраженную альбуминурию. Тем не менее возможно сочетание тромбоза нижней полой и печёночных вен.

Дифференциальный диагноз с метастазами в печень проводят на основании клинической картины и данных биопсии печени.

Прогноз

Острая форма синдрома обычно приводит к печёночной коме и смерти больного. Возможно распространение тромбоза на воротную и брыжеечные вены с развитием инфаркта кишечника. Продолжительность жизни больных с длительно текущим ограниченным процессом при проведении симптоматической терапии достигает нескольких лет [9].

Прогноз определяется этиологией синдрома, распространённостью окклюзии и возможностью её устранения. Множественный тромбоз сосудов разного калибра обычно обнаруживают у больных с тромбофилией, например вследствие эритромии. При этом могут поражаться нижняя полая и воротная вены.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода обычно приводит к смерти больного.

Продолжительность жизни больных с хроническим течением синдрома составляет месяцы и даже годы (до 22 лет).

Эффект медикаментозной терапии непродолжительный.

Лечение

В раннем периоде роль фибринолитической терапии не установлена. В отдалённые сроки у больных со склонностью к тромбозу можно применять антикоагулянты.

У больных с эритроемией или тромбоцитозом для снижения концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов используют кровопускания или цитостатические препараты.

Лечение асцита включает диету с ограничением натрия, диуретики и парацентез. В тяжёлых случаях необходимость неуклонного повышения доз сильных диуретиков в конечном счёте приводит к гибели больного от истощения или почечной недостаточности. При наблюдении за 19 такими больными, несмотря на лечение диуретиками и диетой, в течение 3,5 лет погибли 17 больных [42]. Однако при более лёгком течении эффект терапии может развиваться постепенно и со временем интенсивность лечения уменьшается. У некоторых больных проводят перитонеовенозное шунтирование по Ле Вину, хотя шунт часто закрывается.

Определение сроков хирургического лечения представляет немалые трудности. С одной стороны, возможно дальнейшее развитие системы коллатеральных сосудов, а с другой — отдалённые результаты терапии настолько неудовлетворительны, что с течением времени шансы больного на благополучный исход операции снижаются.

Искусственные портокавальные анастомозы

Портокавальные анастомозы формируют у больных с клинически выраженным синдромом Бадда—Киари и нормальной проходимостью воротной вены. Их накладывают с целью снижения давления в сосудах печени. При этом изменяется направление кровотока по воротной вене, которая становится путём оттока крови от печени.

Наложение анастомозов оправдано только у больных с сохранённой синтетической функцией печени [39]. В целом её результаты неудовлетворительны, что объясняется тромбозом шунтов, особенно у больных с нарушениями в системе крови. По статистическим данным, у больных с нормальной проходимостью анастомозов 5-летняя выживаемость составляет 87%, при тромбозе шунта она снижается до 39% [33]. Вероятность тромбоза возрастает при длительно текущем процессе.

При портокавальных анастомозах отмечается постепенное ухудшение функции печени, в связи с чем становится необходимой трансплантация печени [39].

Вследствие увеличения хвостатой доли печени давление в подпечёночном отделе нижней поллой вены начинает расти и может превысить давление в воротной вене. Давление в нижней поллой вене более 20 мм рт.ст, является препятствием для операции наложения анастомоза. Массивная хвостатая доля печени создаёт анатомическую преграду, затрудняя доступ к воротной вене. Чрескожная установка металлического расправляющегося стента в нижнюю полую вену и уменьшение таким образом её

сдавления хвостатой долей печени в предоперационном периоде способствуют более длительному сохранению проходимости наложенного анастомоза [18].

При одновременной окклюзии нижней полый и воротной вен функционирование шунтов невозможно; при этом трансплантация печени возможна только у больных с проходимой брыжеечной веной.

Наложение *портокавального анастомоза бок в бок* — эффективный и надёжный, хотя технически сложный метод [32].

Наложение *мезентериокавального шунта*. Некоторым хирургам удаётся достигнуть хороших результатов. Такой шунт не препятствует трансплантации печени в дальнейшем.

Мезентериоатриальный анастомоз накладывают у больных с обструкцией нижней полой вены. Анастомоз между верхней брыжеечной веной и правым предсердием накладывают с помощью сосудистого трансплантата (рис. 11-15) [24].

Чреспредсердная мембранотомия. Возможно хирургическое устранение соединительнотканых перегородок в просвете нижней полой вены путём их рассечения или разрыва пальцем.

Трансюгулярное внутripечечное портокавальное шунтирование с помощью стентов (ТВПШ) применяют при остром тромбозе печёчных вен и у больных, у которых возможно введение катетера в печёчную вену [31]. У больных с синдромом Бадда—Киари в отдалённом периоде существует высокая вероятность тромбоза шунта.

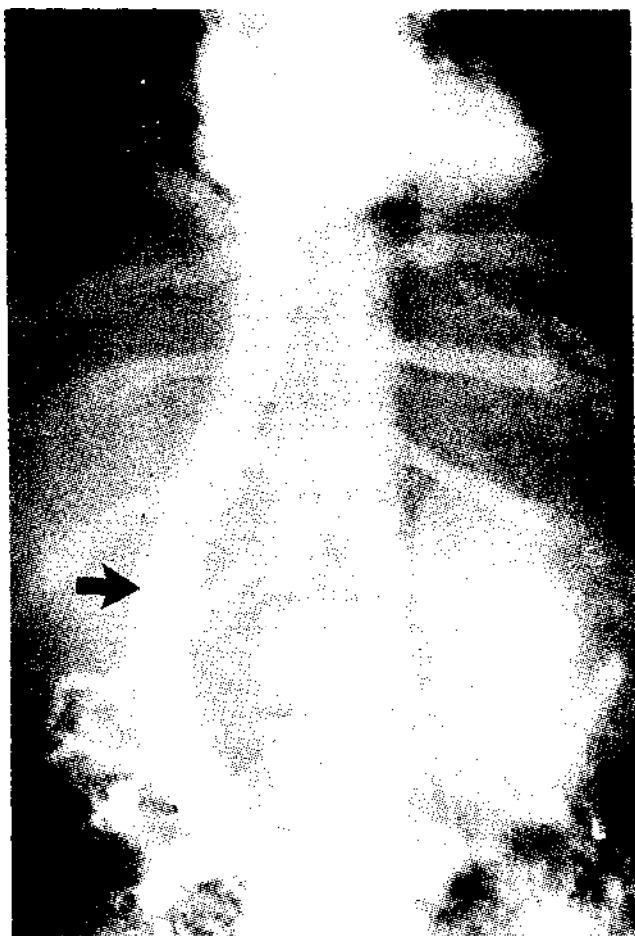


Рис. 11-15. Ангиограмма при синдроме Бадда—Киари. Декомпрессия портального русла с помощью мезентериоатриального шунтирования (указано стрелкой).

Чрескожную баллонную ангиопластику применяют у больных с соединительнотканными мембранами в просвете нижней полой вены (рис. 11-16– 11-18), а также при обструкции печёночных вен после трансплантации печени [51]. Баллонная ангиопластика играет особенно важную роль у больных с изменённым надпечёночным отделом нижней полой вены. Как правило, проводят многократные дилатации [28], после которых возможна установка металлических стентов [49]. Обычно стентирование выполняют при неудачной ангиопластике.

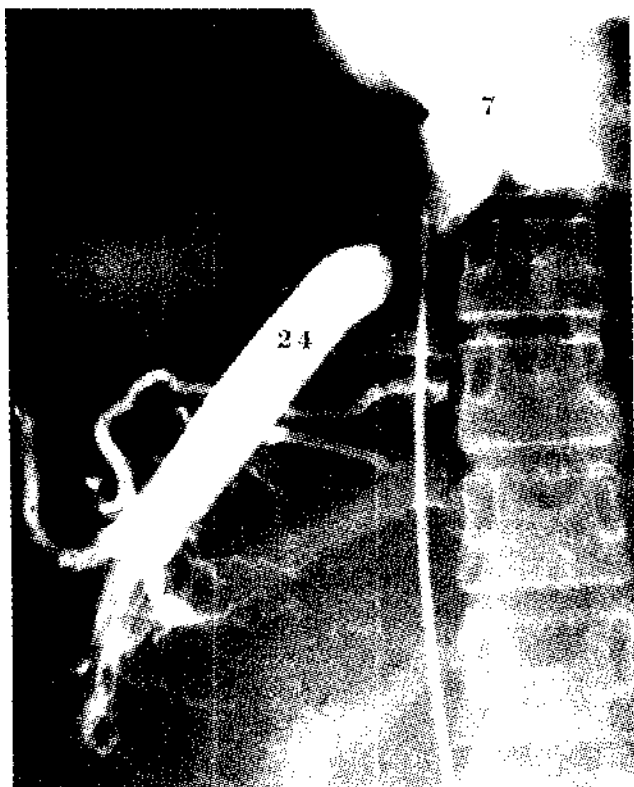


Рис. 11-16. Печёночная венограмма при синдроме Бадда— Киари, развившемся вследствие обструкции правой печёночной вены. Давление в правой печёночной вене составляет 24 мм рт.ст, дистальнее и 7 мм рт.ст, проксимальнее места обструкции.

Баллонная ангиопластика имеет большое значение при обструкции нижней полой вены [25].

Трансплантация печени

Трансплантация печени показана больным в терминальной стадии заболевания печени при неэффективности лекарственного лечения и ангиопластики. В связи со склонностью таких больных к тромбозу синдром Бадда—Киари часто рецидивирует. Необходимо назначение антикоагулянтов в ранние сроки после операции [3, 6]. Исходы операции такие же, как при наложении портокавальных анастомозов при других заболеваниях. К концу первого года после операции в живых остаются 86% больных, через 3 года — 76% [39]. Выбор метода хирургического лечения следует проводить в соответствии с ведущим в картине болезни симптомом. У больных с преобладанием признаков портальной гипертензии показаны вмешательства по снижению давления в венозной системе печени. При преобладании печёочно-клеточной недостаточности показана трансплантация печени [36].

Веноокклюзионная болезнь описана в главе 18.



Рис. 11-17. Рентгенограмма того же больного (см. рис. 11-16). Баллон, раздутый в суженном участке правой печёночной вены, расправляет его.

Роль печёночных вен в распространении патологического процесса

Печёночные вены являются связующим звеном между системами нижней поллой и воротной вен. По печёночным венам опухолевые клетки из печени попадают в лёгкие и оттуда в другие органы. При прорыве абсцесса печени в печёночные вены возможно образование метастатических абсцессов. Этим же путём происходит распространение возбудителей при таких паразитарных инвазиях, как амёбиаз, эхинококкоз, шистосомоз. Развитие портокавальных анастомозов у больных циррозом печени может привести к септицемии, вызванной кишечной микрофлорой.

Недостаточность кровообращения

Повышение давления в правом предсердии ведёт к росту давления в печёночных венах. Гепатоциты высокочувствительны к гипоксии. Сердечная недостаточность, артериальная гипотензия или уменьшение печёночного кровотока обуславливают нарушение функции печени. Преобладает поражение левой доли.

Изменения печени при острой сердечной недостаточности и шоке

У больных с сердечной недостаточностью, а также при шоке различной этиологии — травматическом, ожоговом, геморрагическом, септическом, шоке вследствие перитонита или малярии — закономерно выявляют изменения в печени. Сходное ишемическое повреждение отмечается после трансплантации печени или резекции печени в результате временного прекращения печёночного кровотока [13].

У некоторых больных появляется лёгкая желтуха. Желтуха возможна при тяжёлых травмах. Отмечаются значительное повышение активности трансаминаз сыворотки и увеличение протромбинового времени.

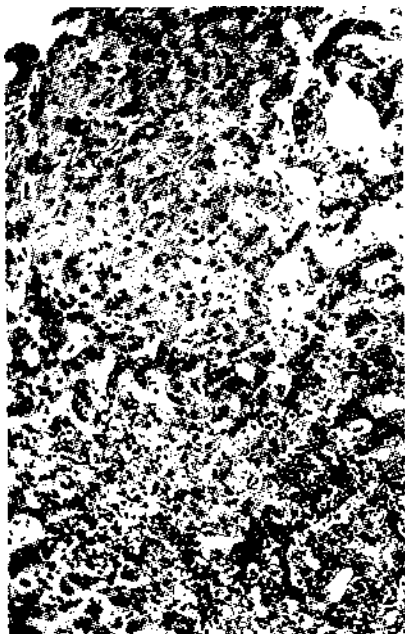


Рис. 11-19. Тромбоз коронарных артерий. Концентрация билирубина в сыворотке 36 мкмоль/л (2,1 мг%). Исчезновение гепатоцитов из зоны 3 печёночной долики. На их месте — обширное кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$.

С помощью *световой микроскопии* в зоне 3 печёночной долики определяются признаки застоя с участками кровоизлияний (рис. 11-19). Обычно выявляют эозинофильные гепатоциты, отёк и скопление нейтрофилов в области некроза. Некротические изменения в средней зоне могут быть следствием тангенциального среза, но иногда их происхождение не вполне ясно. В зоне некроза сохраняется сеть ретикулярных волокон. В фазе выздоровления, особенно после травмы, обнаруживают большое количество митозов. У больных, перенёсших шок, иногда обнаруживают диффузное обызвествление печени [33], причиной которого может служить нарушение обмена внутриклеточного кальция при ишемическом повреждении органа. Такие изменения отмечались у больного с ишемией миокарда и хронической почечной недостаточностью, у которого был повышен уровень кальция и фосфата в сыворотке [25].

Патогенез поражения печени

Выраженность патологических изменений может определяться продолжительностью шока. Вследствие снижения артериального давления печёночный кровоток уменьшается, возникает спазм артерий печени. Насыщение крови кислородом при этом снижено. Парциальное давление кислорода в зоне 3 ниже, чем на периферии печёночной долики. Этим объясняется большая уязвимость центральных гепатоцитов по отношению к гипоксии, часто приводящей к некрозу. Впоследствии во внутренних органах развивается выраженная вазоконстрикция, возможно, обусловленная эндогенным выбросом ангиотензина II [4].

Основной причиной повреждения печени является гипоксия. Дополнительное влияние оказывают недостаточность субстратов и накопление продуктов метаболизма. В развитие повреждения вносят вклад различные механизмы, в том числе прекращение окислительного фосфорилирования в митохондриях в условиях дефицита кислорода, нарушение функции мембран и синтеза белка [13], а также ионного баланса гепатоцитов [2]. Реперфузия существенно усугубляет возникшие изменения, приводя к появлению в тканях большого количества свободных радикалов кислорода [36]. Они играют большую роль в окислении липидов с нарушением целостности клеточных мембран. В эксперименте показано, что образующийся при реперфузии супероксидный ион способен связываться с оксидом азота (NO) и вызывать повреждение гепатоцитов [21]. Повреждающим фактором, вероятно, является пероксинитратный свободный радикал. При окислении мембран лизосом их ферменты могут высвобождаться в цитоплаз-

му. Лечение неэффективно. Изучается роль витамина Е, глутатиона, аскорбиновой кислоты и других веществ, связывающих свободные радикалы.

Ишемический гепатит

Термин нашёл применение у больных с резким и выраженным повышением активности сывороточных трансаминаз при быстро развивающемся снижении сердечного выброса [10]. Это состояние обозначается также как *острый инфаркт печени* или *гипоксический гепатит*. Картина напоминает острый вирусный гепатит.

Фоновым состоянием обычно служит заболевание сердца, обычно ишемическая болезнь сердца (ИБС) или кардиомиопатия. Ишемический гепатит особенно часто встречается в отделении коронарной патологии, его обнаруживают у 22% больных со сниженным сердечным выбросом и печёночным кровотоком, при пассивном венозном застое [14]. Развивается некроз зоны 3 без признаков воспаления. Отсутствуют симптомы печёночной недостаточности, застойная недостаточность кровообращения не выражена. Иногда при этом обнаруживают гипергликемию и почечную недостаточность [11].

Одной из причин ишемического гепатита является тяжёлая артериальная гипоксемия, возникающая при синдроме сонных апноэ [24].

Уровень билирубина и активность ЩФ слегка повышаются, однако активность трансаминаз и ЛДГ сыворотки повышается быстро и значительно [15]. Показатели возвращаются к норме менее чем за неделю. При ишемическом гепатите высокая летальность (58,6%) определяется не повреждением печени, а вызвавшей его причиной [15]. У больных с изменениями печени вследствие хронической застойной сердечной недостаточности острая недостаточность кровообращения может привести к развитию фульминантной печёночной недостаточности [27].

Желтуха в послеоперационном периоде

Появление желтухи непосредственно после операции может иметь различные причины [17]. Уровень билирубина в сыворотке повышается после переливания крови, особенно при длительных сроках её хранения. Другой причиной гипербилирубинемии служит кровоизлияние в ткани.

Оперативное вмешательство, наркоз и шок ведут к нарушению функции печени. Выраженная желтуха отмечается приблизительно у 2% больных с шоком в результате травмы [28]. На начальных стадиях недостаточности кровообращения снижение сердечного выброса приводит к значительному уменьшению кровоснабжения печени. Одновременно снижается почечный кровоток.

Следует учитывать роль галотанового наркоза и других препаратов, применяемых в ходе операции. К выраженной желтухе с холестазом может приводить и сепсис.

В редких случаях в 1–2-е сутки после операции возможно появление холестатической желтухи, которая достигает максимальной интенсивности на 4–10-е сутки и исчезает на 14–18-е сутки. Отмечаются разнообразные изменения биохимических показателей. Иногда повышается активность ЩФ и трансаминаз. Концентрация билирубина в сыворотке может достигать 23–39 мг%. Сходная картина наблюдается при внепечёночной обструкции жёлчных путей. Такие изменения наблюдаются у больных, перенёвших шок, у которых проводились переливания крови. Однако при гистологическом исследовании выраженные изменения и признаки некроза в зоне 3 отсутствуют. Механизм холестаза не изучен [17]. Его появление должно быть своевременно распознано. При необходимости производят пункционную биопсию печени.

У больных, находящихся в отделении интенсивной терапии, желтуха вследствие тяжёлой травмы или послеоперационного перитонита свидетельствует о тяжести полиорганного поражения и неблагоприятном прогнозе [34]. При этом развивается желтуха холестатического типа с повышением уровня конъюгированного билирубина и активности ЩФ; активность трансаминаз повышается незначительно.

В эксперименте геморрагический шок приводит к снижению секреции жёлчи. Выброс медиаторов воспаления при эндотоксическом шоке или сепсисе приводит к по-

вреждению сосудов, увеличению проницаемости сосудистой стенки с развитием отёка и нарушению транспорта кислорода [5].

Желтуха после операций на сердце

Желтуха после операций на сердце встречается часто. Она развивается у 20% больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения [6, 7], и указывает на неблагоприятный прогноз. Желтуху обнаруживают на 2-й день после операции. Повышение уровня билирубина в сыворотке происходит за счёт конъюгированной фракции, что свидетельствует о нарушении канальцевой экскреции жёлчи. У выживших больных концентрация билирубина снижается до нормальной в течение 2–4 нед. Активность ЩФ сыворотки может повышаться лишь незначительно при выраженном росте активности трансаминаз. Риск такого осложнения особенно велик у пожилых больных. Обнаружена достоверная связь желтухи с множественным протезированием клапанов сердца, массивным переливанием крови и длительным искусственным кровообращением.

Патогенез желтухи сложен. На фоне длительно существующей сердечной недостаточности дополнительное повреждающее воздействие оказывают артериальная гипотензия во время операции, гипотермия и шок. Следует также учитывать роль инфекции, лекарственных препаратов (в том числе антикоагулянтов) и наркоза.

Снижение кровотока в печени может достигать 20% [12]. Вследствие переливания крови повышается уровень билирубина. Срок жизни эритроцитов в условиях искусственного кровообращения уменьшается; при этом появляются газовые микроэмболы, разрушенные и агрегированные тромбоциты.

С введением обязательного скрининга доноров частота вирусного гепатита В и С существенно снизилась, однако возможно развитие цитомегаловирусной инфекции.

Тампонада сердца после кардиохирургических операций может напоминать картину острого гепатита [29].

Печень при застойной сердечной недостаточности

Морфологические изменения [20]

У умерших от сердечной недостаточности процесс аутолиза в печени протекает особенно быстро [31]. Таким образом, полученный при аутопсии материал не даёт возможности достоверно оценить прижизненные изменения печени при сердечной недостаточности.

Макроскопическая картина. Печень, как правило, увеличена, с закруглённым краем, цвет её багровый, дольковая структура сохранена. Иногда могут определяться узловые скопления гепатоцитов (узловая регенераторная гиперплазия). На разрезе (рис. 11–20) обнаруживают расширение печёчных вен, стенки их могут быть утолщены. Печень полнокровна. Отчётливо определяется зона 3 печёчной доли с чередованием жёлтых (жировые изменения) и красных (кровоизлияние) участков.

Микроскопическая картина. Как правило, венулы расширены, впадающие в них синусоиды полнокровны на участках различной протяжённости — от центра к периферии (рис. 11–21). В тяжёлых случаях определяются выраженные кровоизлияния и очаговый некроз гепатоцитов. В них обнаруживают различные дегенеративные изменения. В области порталных трактов гепатоциты относительно сохранены. Количество неизменённых гепатоцитов находится в обратной зависимости от степени атрофии зоны 3. При биопсии выраженную жировую инфильтрацию выявляют в трети случаев, что не соответствует обычной картине при аутопсии. Клеточная инфильтрация незначительна.



Рис. 11-20. Печень больного, умершего от сердечной недостаточности. На разрезе видны расширенные печёночные вены. Светлые участки жировых изменений на периферии печёночной дольки чередуются с тёмными участками застоя и кровоизлияния в зоне 3.

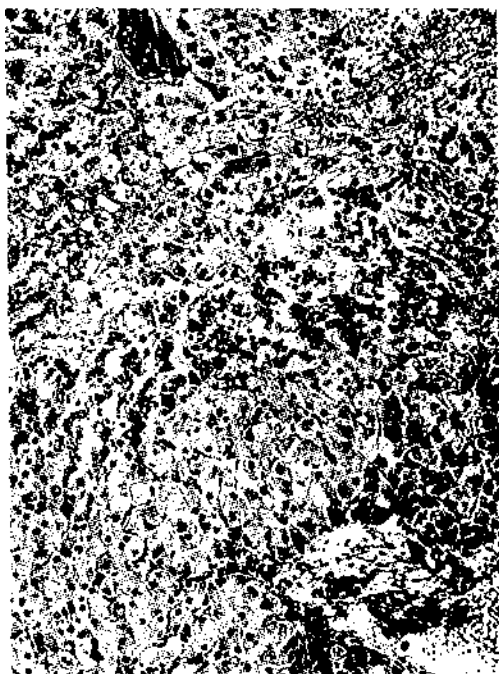


Рис. 11-21. Лёгочное сердце. Концентрация билирубина в сыворотке 58 мкмоль/л (3,4 мг%). Выраженные застойные изменения и некроз гепатоцитов зоны 3. В дегенеративно-изменённых гепатоцитах увеличено количество пигмента. Гепатоциты зоны 1 относительно сохранены. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$.

В цитоплазме дегенеративно-изменённых клеток зоны 3 часто обнаруживают коричневатый пигмент липофусцин. При разрушении гепатоцитов он может располагаться вне клеток. У больных с выраженной желтухой в зоне 1 определяются жёлчные тромбы. В зоне 3 с помощью ШИК-реакции выявляют гиалиновые тельца, устойчивые к диастазе [18].

Ретикулярные волокна в зоне 3 уплотнены. Количество коллагена увеличено, определяется склероз центральной вены (рис. 11-22). Эксцентрическое утолщение венозной стенки или окклюзия вен зоны 3 и перивенулярный склероз распространяются в глубь печёночной дольки [20]. При длительно существующей или рецидивирующей сердечной недостаточности образование «мостов» между центральными венами ведёт к формированию кольца фиброза вокруг неизменённой зоны портального тракта («обратное дольковое строение»; рис. 11-23). Впоследствии по мере распространения патологического процесса на портальную зону развивается смешанный цирроз. Истинный сердечный цирроз печени встречается крайне редко.

Патогенез (рис. 11-24)

Гипоксия вызывает дегенерацию гепатоцитов зоны 3, расширение синусоидов и замедление секреции жёлчи. Эндотоксины, поступающие в систему воротной вены через кишечную стенку, могут усугублять эти изменения [32]. Компенсаторно увеличивается поглощение кислорода из крови синусоидов. Небольшое нарушение диффузии кислорода может возникать в результате склероза пространства Диссе.

Снижение артериального давления при низком сердечном выбросе приводит к некрозу гепатоцитов [1]. Рост давления в печёночных венах и связанный с ним застой в зоне 3 определяются уровнем центрального венозного давления [1].

Возникающий в синусоидах тромбоз может распространяться на печёочные вены с развитием вторичного местного тромбоза воротной вены и ишемии, утратой паренхиматозной ткани и фиброзом [35].



Рис. 11-22. Тот же срез, что и на рис. 11-21. При специальной окраске выявляется уплотнение ретикулярных волокон в зоне 3. х120.

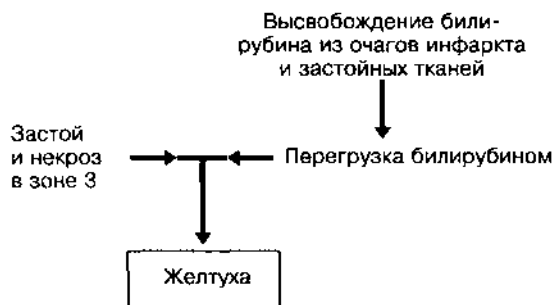


Рис. 11-24. Патогенез желтухи у больных с сердечной недостаточностью.

Клинические проявления

Больные обычно слегка желтушны. Выраженная желтуха наблюдается редко и обнаруживается у больных с хронической застойной недостаточностью на фоне ИБС или митрального стеноза. У госпитализированных больных наиболее частой причиной повышения концентрации билирубина в сыворотке служат заболевания сердца и лёгких. Длительно существующая или рецидивирующая сердечная недостаточность ведёт к усилению желтухи. На отёчных участках желтухи не отмечается, так как билирубин связан с белками и не поступает в отёчную жидкость с низким содержанием белка.

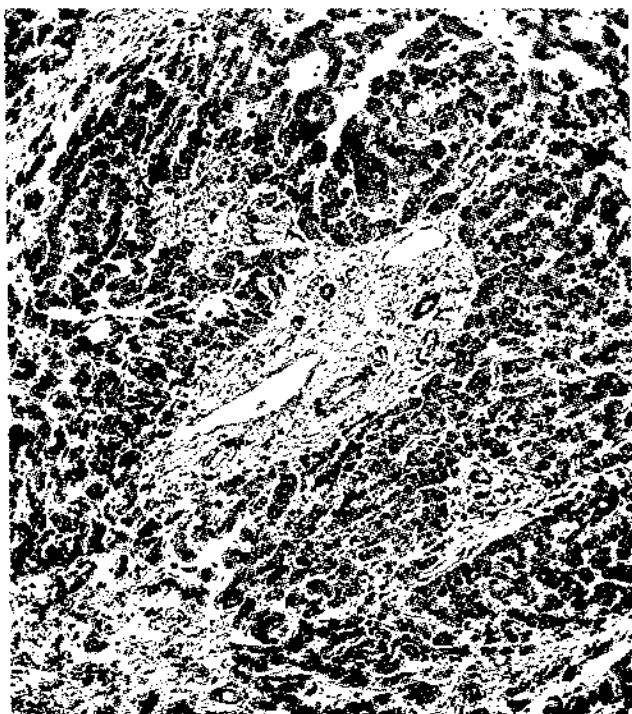


Рис. 11-23. Фиброзные септы между центральными венами. Картина «обратного долькового строения» при сформировавшемся сердечном циррозе печени. Отмечается незначительный фиброз портальных трактов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$.

Желтуха имеет отчасти печёночное происхождение, и чем больше распространённость некроза зоны 3, тем больше выраженность желтухи (рис. 11-25) [31].

Гипербилирубинемия вследствие инфаркта лёгкого или застоя крови в лёгких создаёт повышенную функциональную нагрузку на печень в условиях гипоксии. У больного с сердечной недостаточностью появление желтухи в сочетании с минималь-

ными признаками повреждения печени характерно для инфаркта лёгкого [31]. В крови обнаруживают повышение уровня неконъюгированного билирубина.

Больной может жаловаться на боли в правых отделах живота, вызванные, вероятнее всего, растяжением капсулы увеличенной печени. Край печени плотный гладкий болезненный, может определяться на уровне пупка.

Повышение давления в правом предсердии передаётся на печёночные вены, особенно при недостаточности трёхстворчатого клапана. При использовании инвазивных методов кривые изменения давления в печёночных венах у таких больных напоминают кривые давления в правом предсердии. Пальпаторно определяемое расширение печени во время систолы также может объясняться передачей давления. У больных с трикуспидальным стенозом обнаруживают пресистолическую пульсацию печени. Набухание печени выявляют путём бимануальной пальпации. При этом одну руку располагают в проекции печени спереди, а вторую — на области задних отрезков правых нижних рёбер. Увеличение размеров позволит отличить пульсацию печени от пульсации в эпигастриальной области, передающейся от аорты или гипертрофированного правого желудочка. Важно установление связи пульсации с фазой сердечного цикла.

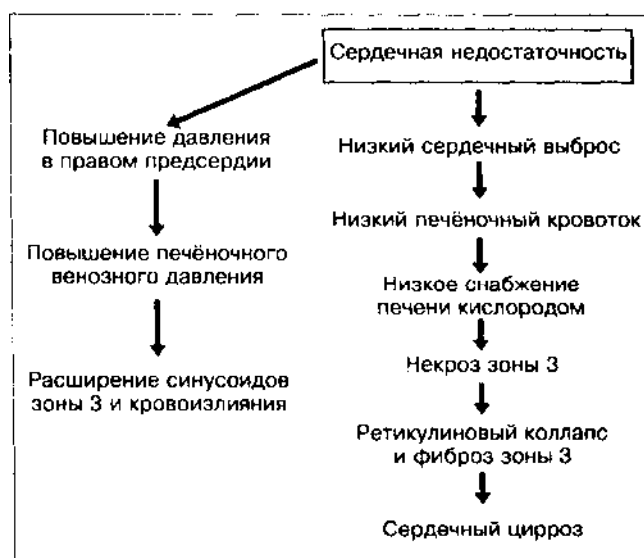


Рис. 11-25. Возможные механизмы гистологических изменений печени при сердечной недостаточности.

У больных с сердечной недостаточностью давление на область печени приводит к увеличению венозного возврата. Нарушенные функциональные возможности правого желудочка не позволяют справиться с возросшей преднагрузкой, что обуславливает повышение давления в яремных венах. Гепатокюлярный рефлюкс используют для выявления пульса на яремных венах, а также с целью определения проходимости венозных сосудов, связывающих печёночные и яремные вены. У больных с окклюзией или блоком печёночных, яремных или магистральных вен средостения рефлюкс отсутствует. Его используют в диагностике трикуспидальной регургитации [23].

Давление в правом предсердии передаётся на сосуды вплоть до портальной системы. С помощью импульсного дуплексного доплеровского исследования можно определить усиление пульсации воротной вены; при этом амплитуда пульсации определяется выраженностью сердечной недостаточности [16]. Однако фазные колебания кровотока обнаруживают не у всех больных с высоким давлением в правом предсердии [9].

Установлена связь асцита со значительно повышенным венозным давлением, низким сердечным выбросом и выраженным некрозом гепатоцитов зоны 3. Это сочетание обнаруживают у больных с митральным стенозом, недостаточностью трёхстворчатого клапана или констриктивным перикардитом. При этом выраженность асцита может не соответствовать тяжести отёков и клиническим проявлениям застойной сердечной недостаточности. Высокое содержание белка в асцитической жидкости (до 2,5 г%) соответствует таковому при синдроме Бадда-Киари [30].

Гипоксия мозга приводит к сонливости, ступору. Иногда наблюдается развёрнутая картина печёночной комы. Часто встречается спленомегалия. Остальные признаки портальной гипертензии обычно отсутствуют, за исключением больных с тяжёлым сердечным циррозом в сочетании с констриктивным перикардитом. В то же время у 6,7% из 74 больных с застойной сердечной недостаточностью при аутопсии обнаружены варикозно-расширенные вены пищевода, из них только у одного больного отмечался эпизод кровотечения.

При КТ непосредственно после внутривенного введения контрастного вещества отмечается ретроградное заполнение печёчных вен, а в сосудистой фазе – диффузное неравномерное распределение контрастного вещества [26].

У больных с констриктивным перикардитом или длительно существующим декомпенсированным митральным пороком сердца с формированием трикуспидальной недостаточности следует предполагать развитие *сердечного цирроза печени*. С внедрением хирургических методов лечения этих заболеваний частота сердечного цирроза печени значительно снизилась.

Изменения биохимических показателей

Биохимические сдвиги обычно умеренно выражены и определяются степенью тяжести сердечной недостаточности [19].

Концентрация билирубина в сыворотке у больных с застойной сердечной недостаточностью обычно превышает 17,1 мкмоль/л (1 мг%), а в трети случаев составляет более 34,2 мкмоль/л (2 мг%) [31]. Желтуха может быть выраженной, с уровнем билирубина более 5 мг% (до 26,9 мг%). Концентрация билирубина зависит от тяжести сердечной недостаточности. У больных с далеко зашедшим митральным пороком сердца нормальный уровень билирубина в сыворотке при его нормальном захвате печенью объясняется сниженной способностью органа к выделению конъюгированного билирубина из-за уменьшения печёночного кровотока. Последнее является одним из факторов развития желтухи после операции.

Активность ЩФ может быть незначительно повышенной или нормальной. Возможно небольшое снижение концентрации альбумина в сыворотке, чему способствуют потери белка через кишечник.

Прогноз

Прогноз определяется основным заболеванием сердца. Желтуха, особенно выраженная, при болезни сердца всегда является неблагоприятным признаком.

Сам по себе сердечный цирроз печени не является плохим прогностическим признаком. При эффективном лечении сердечной недостаточности можно добиться компенсации цирроза.

Нарушение функции печени и аномалии сердечно-сосудистой системы в детском возрасте

У детей с сердечной недостаточностью и «синими» пороками сердца выявляют нарушение функции печени [22]. Гипоксемия, венозный застой и сниженный сердечный выброс приводят к увеличению протромбинового времени, повышению уровня билирубина и активности трансаминаз сыворотки. Наиболее выраженные изменения обнаруживают при сниженном сердечном выбросе. Функция печени тесно связана с состоянием сердечно-сосудистой системы.

Печень при констриктивном перикардите

У больных с констриктивным перикардитом обнаруживают клинические и морфологические признаки синдрома Бадда–Киари.

Из-за значительного уплотнения печёночная капсула приобретает сходство с сахарной глазурью {«глазурная печень» — «Zuckergussleber»). При микроскопическом исследовании выявляют картину сердечного цирроза.

Желтуха отсутствует. Печень увеличена, уплотнена, иногда определяется её пульсация [8]. Имеется выраженный асцит.

Необходимо исключить цирроз печени и обструкцию печёночных вен в качестве причины асцита. Диагностику облегчает наличие у больного парадоксального пульса, пульсации вен, обызвествлений перикарда, характерных изменений при эхокардиографии, электрокардиографии и катетеризации сердца.

Лечение направлено на устранение сердечной патологии. У больных, перенёсших перикардэктомию, прогноз благоприятный, однако восстановление функции печени происходит медленно. В течение 6 мес после успешной операции отмечается постепенное улучшение функциональных показателей и уменьшение размеров печени. Нельзя ожидать полного обратного развития сердечного цирроза, однако фиброзные септы в печени истончаются и становятся аваскулярными.

Глава 12. ЖЕЛТУХА

Обмен билирубина

Билирубин представляет собой конечный продукт распада гема. Основная часть (80–85%) билирубина образуется из гемоглобина и лишь небольшая часть — из других гемсодержащих белков, например цитохрома P450 (рис. 12-1). Образование билирубина происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Ежедневно образуется около 300 мг билирубина.

Преобразование гема в билирубин происходит с участием микросомального фермента гемоксигеназы, для работы которого требуются кислород и НАДФН. Расщепление порфиринового кольца происходит селективно в области метановой группы в положении а (рис. 12-2). Атом углерода, входящий в состав а-метанового мостика, окисляется до монооксида углерода, и вместо мостика образуются 2 двойные связи с молекулами кислорода, поступающими извне. Образующийся в результате этого линейный тетрапиррол по структуре является IX-альфа-биливердином. Далее он преобразуется биливердинредуктазой, цитозольным ферментом, в IX-альфа-билирубин. Линейный тетрапиррол такой структуры должен растворяться в воде, в то время как билирубин является жирорастворимым веществом. Растворимость в липидах определяется структурой IX-альфа-билирубина — наличием 6 стабильных внутримолекулярных водородных связей [5]. Эти связи можно разрушить спиртом в диазореакции (Ван ден Берга), в которой неконъюгированный (непрямой) билирубин превращается в конъюгированный (прямой). *In vivo* стабильные водородные связи разрушаются этерификацией с помощью глюкуроновой кислоты.

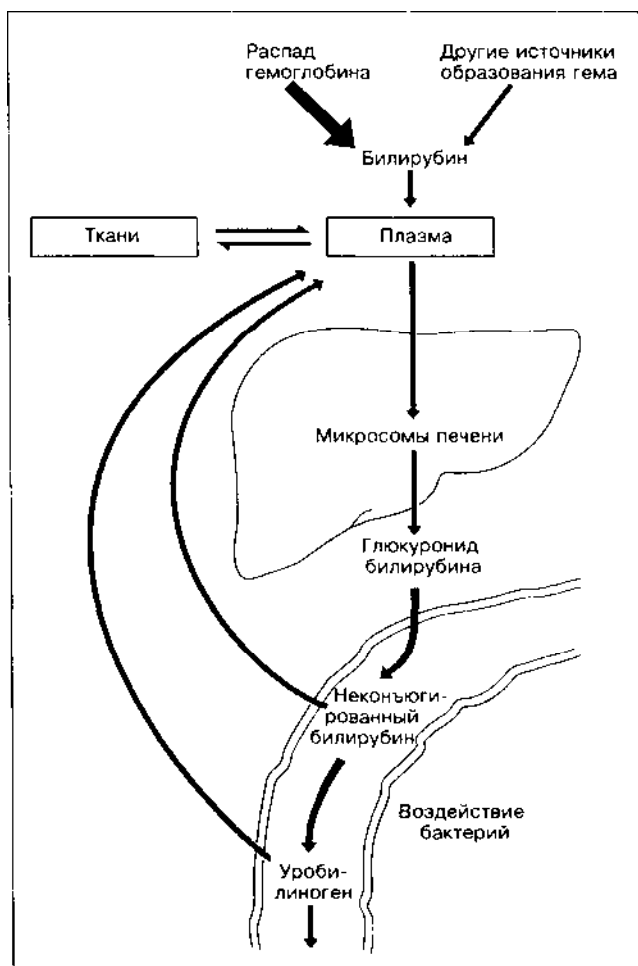


Рис. 12-1. Обмен билирубина.

Около 20% циркулирующего билирубина образуется не из гема зрелых эритроцитов, а из других источников. Небольшое количество поступает из незрелых клеток селезёнки и костного мозга. При гемолизе это количество увеличивается. Остальной билирубин образуется в печени из гемсодержащих белков, например миоглобина, цитохромов, и из других неустановленных источников. Эта фракция увеличивается при пернициозной анемии, эритропоэтической уропорфирии и при синдроме Криглера-Найяра.

Транспорт и конъюгация билирубина в печени

(рис. 12-3)

Неконъюгированный билирубин в плазме прочно связан с альбумином. Только очень небольшая часть билирубина способна подвергаться диализу, однако под влиянием веществ, конкурирующих с билирубином за связывание с альбумином (например, жирных кислот или органических анионов), она может увеличиваться. Это имеет важное значение у новорождённых, у которых ряд лекарств (например, сульфаниламиды и салицилаты) может облегчать диффузию билирубина в головной мозг и таким образом способствовать развитию ядерной желтухи.

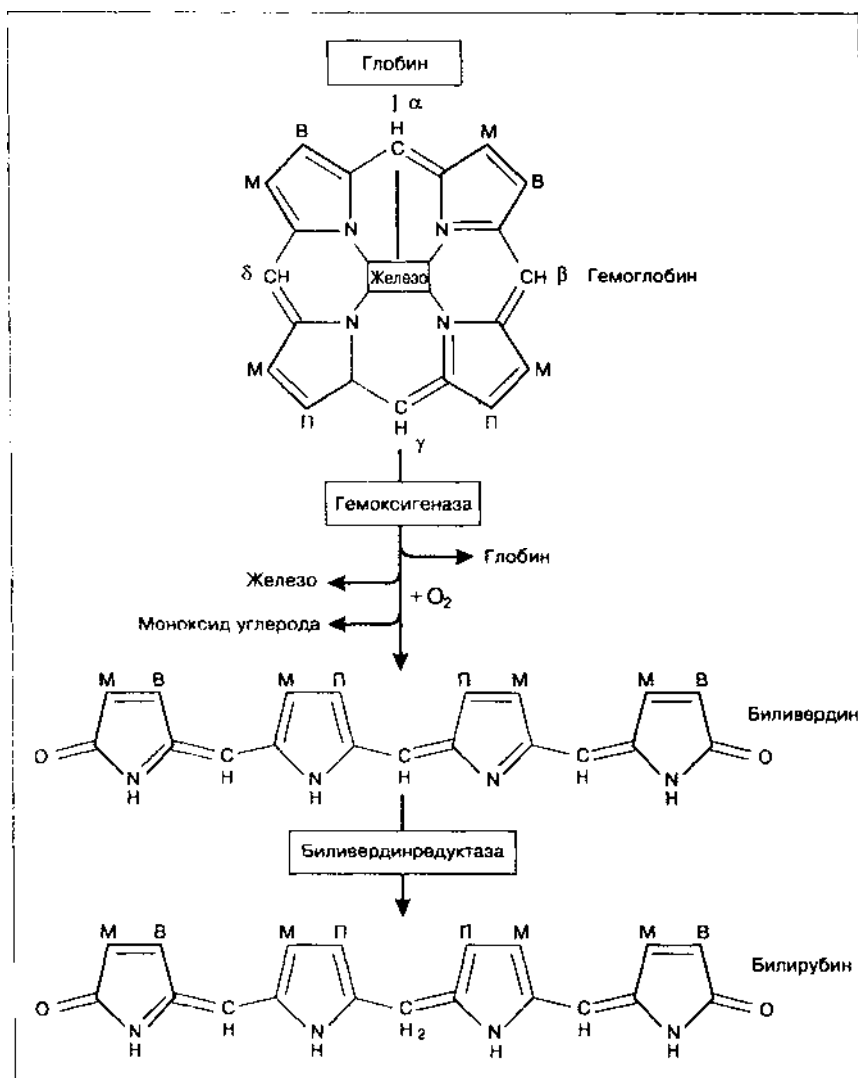


Рис. 12-2. Превращение гемоглобина в билирубин. М — метильная группа; В — винильная группа; П — пропионат.

Печенью выделяются многие органические анионы, в том числе жирные кислоты, жёлчные кислоты и другие компоненты жёлчи, не относящиеся к жёлчным кислотам, такие как билирубин (несмотря на его прочную связь с альбумином). Исследования показали, что билирубин отделяется от альбумина в синусоидах, диффундирует через слой воды на поверхности гепатоцита [55]. Высказанные ранее предположения о наличии рецепторов альбумина не подтвердились. Перенос билирубина через плазматическую мембрану внутрь гепатоцита осуществляется с помощью транспортных белков, например транспортного белка органических анионов [50], и/или по механизму «флип-флоп» [55]. Захват билирубина высокоэффективен благодаря его быстрому метаболизму в печени в реакции глюкуронидизации и выделению в жёлчь, а также вследствие наличия в цитозоле связывающих белков, таких как лигандины (глутатион-8-трансфераза).

Неконъюгированный билирубин представляет собой неполярное (жирорастворимое) вещество. В реакции конъюгации он превращается в полярное (водорастворимое) вещество) и может благодаря этому выделяться в жёлчь. Эта реакция протекает с помощью микросомального фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ), превращающего неконъюгированный билирубин в конъюгированный моно- и диглюкуронид билирубина. УДФГТ является одной из нескольких изоформ фермента, обеспечивающих конъюгацию эндогенных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров.

Ген УДФГТ билирубина находится на 2-й паре хромосом. Структура гена сложная (рис. 12-4) [2, 54]. У всех изоформ УДФГТ постоянными компонентами являются

экзоны 2–5 на 3'-конце ДНК гена. Для экспрессии гена необходимо вовлечение одного из нескольких первых экзонов. Так, для образования изоферментов билирубин-УДФГТ1*1 и 1*2 необходимо вовлечение соответственно экзонов 1A и ID. Изофермент 1*1 участвует в конъюгации практически всего билирубина, а изофермент 1*2 почти или вовсе не участвует в этом [25]. Другие экзоны (1F и 1G) кодируют изоформы фенол-УДФГТ. Таким образом, выбор одной из последовательностей экзона 1 определяет субстратную специфичность и свойства ферментов.

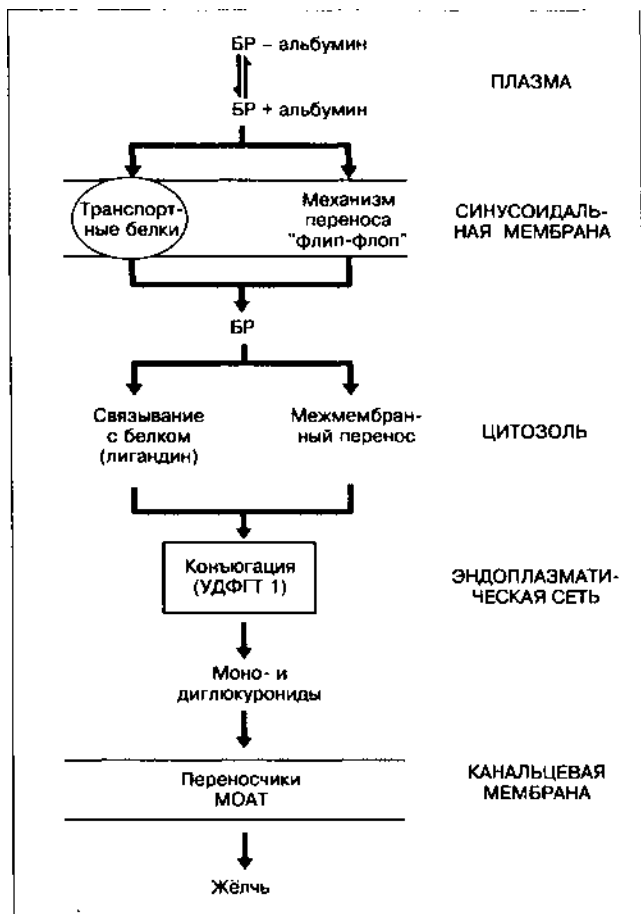


Рис. 12-3. Захват, метаболизм и секреция билирубина (БР). МОАТ — мультиспецифичный транспортный белок для органических анионов.

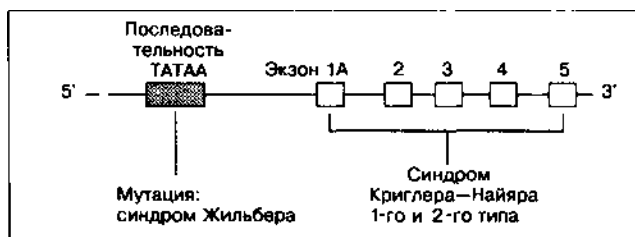


Рис. 12-4. Строение гена УДФГТ 1*1, содержащего 5 экзонов и промоторный участок (последовательность ТАТАА). Всего может быть 10 экзонов (показан только 1). Экзон 1A (называемый также экзон 1*1) участвует в экспрессии УДФГТ 1*1 (основного активного фермента), экзон ID (или 1*4) — в экспрессии УДФГТ 1*2.

Дальнейшая экспрессия УДФГТ 1*1 зависит также от промоторного участка на 5'-конце, связанного с каждым из первых экзонов [6]. Промоторный участок содержит последовательность ТАТАА.

Детали строения гена важны для понимания патогенеза неконъюгированной гипербилирубинемии (синдромы Жильбера и Криглера–Найяра; см. соответствующие разделы), когда в печени содержание ферментов, ответственных за конъюгацию, снижено или они отсутствуют.

Активность УДФГТ при печёчно-клеточной желтухе поддерживается на достаточном уровне, а при холестазе даже увеличивается. У новорождённых активность УДФГТ низкая.

У человека в жёлчи билирубин представлен в основном д и глюкуронидом. Превращение билирубина в моноглюкуронид, а также в диглюкуронид происходит в одной и той же микросомальной системе глюкуронилтрансферазы [37]. При перегрузке билирубином, например при гемолизе, образуется преимущественно моноглюкуронид, а при уменьшении поступления билирубина или при индукции фермента возрастает содержание диглюкуронида.

Наиболее важное значение имеет конъюгация с глюкуроновой кислотой, однако небольшое количество билирубина конъюгируется с сульфатами, ксилозой и глюкозой; при холестазе эти процессы усиливаются [II].

В поздних стадиях холестатической или печёчно-клеточной желтухи, несмотря на высокое содержание в плазме, билирубин в моче не выявляется. Очевидно, причиной этого является образование билирубина типа III, моноконъюгированного, который ковалентно связан с альбумином [54]. Он не фильтруется в клубочках и, следовательно, не появляется в моче. Это снижает практическую значимость проб, применяемых для определения содержания билирубина в моче.

Экскреция билирубина в канальцы происходит с помощью семейства АТФ-зависимых мультиспецифичных транспортных белков для органических анионов [27]. Скорость транспорта билирубина из плазмы в жёлчь определяется этапом экскреции глюкуронида билирубина.

Жёлчные кислоты переносятся в жёлчь с помощью другого транспортного белка. Наличие разных механизмов транспорта билирубина и жёлчных кислот можно проиллюстрировать на примере синдрома Дубина–Джонсона, при котором нарушается экскреция конъюгированного билирубина, но сохраняется нормальная экскреция жёлчных кислот. Большая часть конъюгированного билирубина в жёлчи находится в смешанных мицеллах, содержащих холестерин, фосфолипиды и жёлчные кислоты. Значение аппарата Гольджи и микрофиламентов цитоскелета гепатоцитов для внутриклеточного транспорта конъюгированного билирубина пока не установлено.

Диглюкуронид билирубина, находящийся в жёлчи, водорастворим (полярная молекула), поэтому в тонкой кишке не всасывается. В толстой кишке конъюгированный билирубин подвергается гидролизу β -глюкуронидазами бактерий с образованием уробилиногенов. При бактериальном холангите часть диглюкуронида билирубина гидролизуется уже в жёлчных путях с последующей преципитацией билирубина. Этот процесс может иметь важное значение для образования билирубиновых жёлчных камней.

Уробилиноген, имея неполярную молекулу, хорошо всасывается в тонкой кишке и в минимальном количестве — в толстой. Небольшое количество уробилиногена, которое в норме всасывается, вновь экскретируется печенью и почками (*энтерогепатическая циркуляция*). При нарушении функции гепатоцитов печёчная реэскреция уробилиногена нарушается и увеличивается почечная экскреция. Данный механизм объясняет уробилиногению при алкогольной болезни печени, при лихорадке, сердечной недостаточности, а также на ранних стадиях вирусного гепатита.

Распределение билирубина в тканях при желтухе

Циркулирующий билирубин, связанный с белком, с трудом проникает в тканевые жидкости с низким содержанием белка. Если количество белка в них увеличивается, желтуха становится более выраженной. Поэтому экссудаты обычно более желтушны, чем транссудаты.

Ксантохромия цереброспинальной жидкости более вероятна при менингите; классическим примером этому может служить болезнь Вейля (желтушный лептоспироз) с сочетанием желтухи и менингита.

У новорождённых может наблюдаться желтушное прокрашивание базальных ганглиев головного мозга (ядерная желтуха), обусловленное высоким уровнем неконъюгированного билирубина в крови, имеющего сродство к нервной ткани.

При желтухе содержание билирубинам цереброспинальной жидкости небольшое: одна десятая или одна сотая от уровня билирубина в сыворотке.

При выраженной желтухе внутриглазная жидкость может окрашиваться в жёлтый цвет, чем объясняется чрезвычайно редкий симптом – ксантопсия (больные видят окрашенные предметы в жёлтом цвете).

При выраженной желтухе жёлчный пигмент появляется в моче, поте, семенной жидкости, молоке. Билирубин является нормальным компонентом синовиальной жидкости, может содержаться и в норме.

Цвет кожи парализованных и отёчных участков тела обычно не изменяется.

Билирубин легко связывается с эластической тканью. Она в большом количестве содержится в коже, склерах, стенке кровеносных сосудов, поэтому эти образования легко становятся желтушными. Этим же объясняется несоответствие выраженности желтухи и уровня билирубина в сыворотке в периоде выздоровления при гепатите и холестазе.

Факторы, определяющие выраженность желтухи

Даже при полной обструкции жёлчных путей выраженность желтухи может варьировать. Вслед за быстрым повышением уровень билирубина в сыворотке приблизительно через 3 нед начинает снижаться, даже если обструкция сохраняется. Выраженность желтухи зависит как от выработки жёлчного пигмента, так и от экскреторной функции почек. Скорость образования билирубина из гема может меняться; при этом возможно образование, помимо билирубина, и других продуктов, которые не вступают в диазореакцию. Билирубин, в основном неконъюгированный, может также выделяться из сыворотки слизистой оболочки кишечника.

При длительном холестазе кожа приобретает зеленоватый оттенок, вероятно вследствие отложения биливердина, не участвующего в диазореакции (Ван ден Берга), а возможно, и других пигментов.

Конъюгированный билирубин, способный растворяться в воде и проникать в жидкости тела, вызывает более выраженную желтуху, чем неконъюгированный. Внесосудистое пространство тела больше, чем внутрисосудистое. Поэтому печёчно-клеточная и холестатическая желтуха обычно более интенсивная, чем гемолитическая.

Классификация желтухи

Существует 4 механизма развития желтухи (рис. 12-5). Во-первых, возможно повышение нагрузки билирубином на гепатоциты. Во-вторых, могут нарушаться захват и перенос билирубина в гепатоцит. В-третьих, может нарушаться процесс конъюгации. И наконец, может нарушаться экскреция билирубина в жёлчь через канальцевую мембрану либо развиваться обструкция более крупных жёлчных путей.

Выделяют 3 типа желтухи (рис. 12-6 и 12-7): надпечёчную, печёчную (печёчно-клеточную) и подпечёчную, или холестатическую. Эти типы желтухи, особенно печёчная и холестатическая, имеют во многом сходные проявления.

Надпечёчная желтуха. Уровень общего билирубина в сыворотке повышается, активность сывороточных трансаминаз и ЩФ сохраняется в пределах нормы. Билирубин представлен в основном неконъюгированной фракцией. В моче билирубин не выявляется. Этот тип желтухи развивается при гемолизе и наследственных нарушениях обмена билирубина.

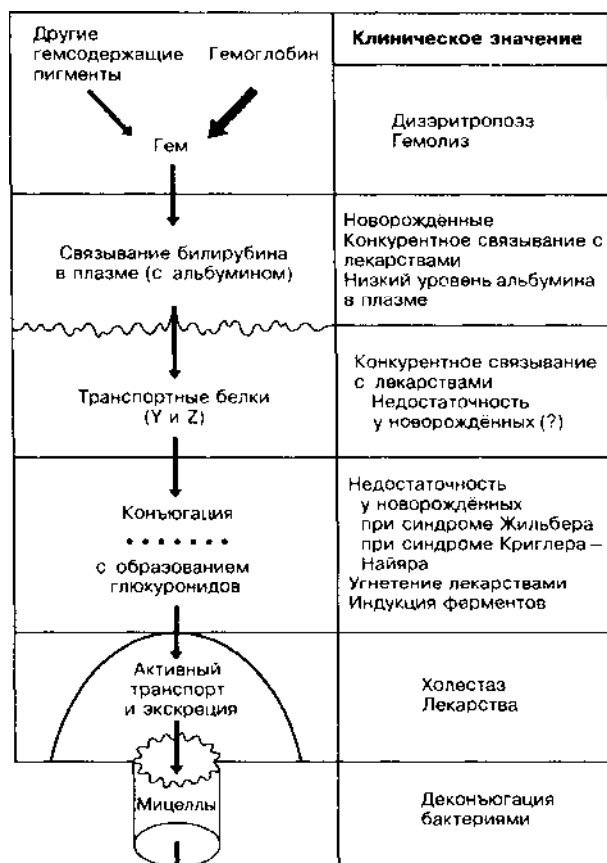


Рис. 12-5. Клиническое значение нарушения различных стадий транспорта билирубина от его образования из гема до экскреции в жёлчь в составе мицелл.

Печёночная (печёночно-клеточная) желтуха (см. главы 16 и 18) обычно развивается быстро и имеет оранжевый оттенок. Больных беспокоят выраженная слабость и утомляемость. Печёночная недостаточность может быть выражена в разной степени. При лёгкой печёночной недостаточности можно выявить лишь незначительные нарушения психического статуса, более выраженная печёночная недостаточность сопровождается появлением «хлопающего» тремора, спутанности сознания и комы. Небольшая задержка жидкости может проявиться лишь увеличением массы тела, при значительной задержке жидкости появляются отёки и асцит. Вследствие нарушения синтеза печенью факторов свёртывания крови возможны кровоподтёки, как после венопункций, так и спонтанные. При биохимическом исследовании выявляют повышение активности сывороточных трансаминаз; при длительном течении заболевания возможно также снижение уровня альбумина в сыворотке.

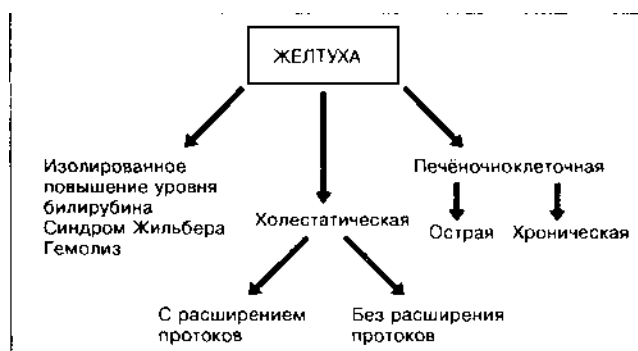


Рис. 12-6. Классификация желтухи.

Холестатическая желтуха (см. главу 13) развивается при нарушении поступления жёлчи в двенадцатиперстную кишку. Значительного нарушения состояния больного (помимо симптомов основного заболевания) не происходит, отмечается интенсивный зуд. Желтуха прогрессирует, в сыворотке повышаются уровень конъюгированного билирубина, активность печёночной фракции ЩФ, ГГТП, а также уровень общего холестерина и конъюгированных жёлчных кислот. Вследствие стеатореи уменьшается масса тела и нарушается всасывание витаминов А, Д, Е, К, а также кальция.

Диагностика желтухи

(табл. 12-1, 12-2)

Большое значение в установлении диагноза при желтухе имеют тщательно собранный анамнез, клиническое и лабораторное обследование и биохимический и клинический анализ крови. Необходимо исследование кала, которое должно включать анализ на скрытую кровь. При исследовании мочи следует исключить повышение содержания билирубина и уробилиногена. Дополнительные методы исследования — ультразвуковое исследование (УЗИ), биопсию печени и холангиографию (эндоскопическую или чрескожную) — применяют по показаниям в зависимости от типа желтухи.

Таблица 12-1. Начальные этапы диагностики при желтухе

Анамнез и физическое обследование	Анализ мочи, кала
Биохимические показатели сыворотки	Билирубин АсАТ
ЩФ, ГГТП	Альбумин
Количественное определение иммуноглобулинов	Общеклинические показатели крови
Уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, тромбоцитов	Мазок крови
Протромбиновое время (до и после внутримышечного введения витамина К)	Обзорная рентгенография грудной клетки

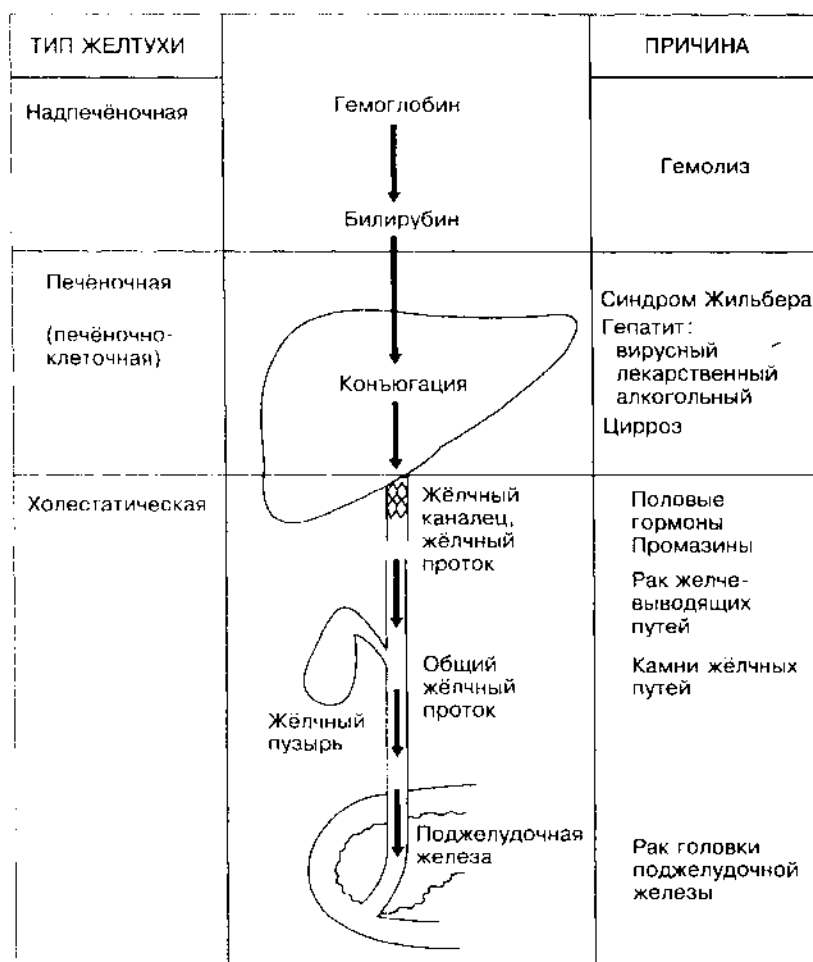


Рис. 12-7. Классификация желтухи и её причины.

Анамнез

Выясняют *профессию* больного; особенно важно установить, не связана ли работа больного с контактом с крысами, которые являются переносчиками лептоспир (болезнь Вейля), а также с потреблением алкоголя.

Важное значение имеет *национальная принадлежность* больного. Например, у выходцев из стран Средиземноморья, Африки или Дальнего Востока можно заподозрить носительство HBV и HCV.

При изучении *семейного анамнеза* учитывают указание на желтуху, гепатит, анемию, а также спленэктомию и холецистэктомию у близких родственников. Отягощённый семейный анамнез облегчает диагностику гемолитической желтухи, наследственной гипербилирубинемии, гепатита и желчнокаменной болезни.

Выясняют, не было ли *контактов* с желтушными больными, особенно в яслях, лагерях, больницах и школах, с больными отделений гемодиализа и наркоманами. Диагностическое значение могут иметь указания на *инъекции* в течение последних 6 мес, например переливание крови или плазмы, взятие крови на анализ, введение наркотиков, постановка туберкулиновой пробы, татуировки, а также зубоврачебные вмешательства. Важны также указания на употребление в пищу *ракообразных*, а также на *поездки* в регионы, эндемичные по гепатиту. Выясняют, не принимает ли больной лекарств, которые могут вызвать развитие желтухи.

Наличие в анамнезе диспепсии, жёлчной колики и непереносимости жиров позволяет подозревать холедохолитиаз.

Развитие желтухи после операций на жёлчных путях возможно при оставленных камнях, травматической стриктуре жёлчного протока, а также при гепатите. Причи-

ной желтухи после удаления злокачественных новообразований могут быть метастазы в печень.

Таблица 12-2. Основные показатели при наиболее частых заболеваниях, проявляющихся желтухой

	Камни в общем жёлчном протоке	Рак области дуоденального сосочка	Острый вирусный гепатит	Холестатическая лекарственная желтуха
Анамнез	Диспепсия, предшествующие колики	Без особенностей	Часто указания на контакт с больными, инъекции, переливания крови	Приём лекарств
Боль	Постоянная боль в эпигастральной области, жёлчная колика; возможно отсутствие боли	Постоянная боль в эпигастральной области, в спине; возможно отсутствие боли	Боль в области печени; возможно отсутствие боли	Боль отсутствует
Зуд	+	+	Преходящий	+
Скорость развития желтухи	Развивается медленно	Развивается медленно	Развивается быстро	Развивается быстро
Особенности желтухи	«Флуктуирующая» или постоянная	Развивается в большинстве случаев, но не всегда	Развивается быстро, затем медленно уменьшается по мере выздоровления	Выражена в различной степени, обычно мягкая
Уменьшение массы тела	Небольшое или умеренное	Прогрессирующее	Небольшое	Небольшое
Обследование				
Аллергические проявления	Часто у тучных женщин	Старше 40 лет	Обычно у молодых лиц	Часто у пожилых женщин, у больных с психозами
Выраженность желтухи	Умеренная	Значительная	Различная	Различная, иногда сопровождается высыпаниями
Асцит	0	Редко при метастазах	При тяжёлом и длительном течении	0
Печень	Увеличена, слегка болезненна	Увеличена, безболезненна	Увеличена, болезненна	Слегка увеличена
Пальпируемый жёлчный пузырь	0	+ (иногда)	0	0
Болезненность в области жёлчного пузыря	+	0	0	0
Пальпируемая селезёнка	0	Иногда	У 20% больных	0
Температура	Повышена	Не всегда	Повышена только в начале заболевания	Повышена в начале заболевания
Лабораторные данные				
Количество лейкоцитов в крови	Увеличено или нормальное	Увеличено или нормальное	Уменьшено	Нормальное
Лейкоцитарная формула	Повышен процент полиморфноядерных нейтрофилов		Увеличено количество лимфоцитов	Эозинофилия в начале заболевания
Кал (цвет)	Периодически светлый	Светлый	Различный, от белого до темного	Светлый
Скрытая кровь	0	+	0	0
Моча: уробилиноген или уробилин	+	Нет	Отсутствует в начале заболевания, появля-	Отсутствует в начале заболевания

			ется в дальнейшем	
Уровень билирубина в сыворотке, мкмоль/л	Обычно 50 - 170	Неуклонное повышение до 250 - 500	Зависит от тяжести болезни	Различный
Активность ЩФ	Более чем в 3 раза выше нормы	Более чем в 3 раза выше нормы	Менее чем в 3 раза выше нормы	Более чем в 3 раза выше нормы
Активность АсАТ	Менее чем в 5 раз выше нормы	Менее чем в 5 раз выше нормы	Более чем в 10 раз выше нормы	Более чем в 5 раз выше нормы
Компьютерная томография и ультразвуковое исследование	Камни в жёлчных путях; возможно расширение жёлчных путей	Расширение жёлчных путей; возможно объёмное образование	Спленомегалия	Норма

Желтуха при алкоголизме обычно сопровождается такими признаками, как анорексия, тошнота по утрам, понос и небольшое повышение температуры тела. Возможна также болезненность увеличенной печени.

Неуклонное ухудшение общего состояния и уменьшение массы тела характерны для злокачественной опухоли.

Чрезвычайно большое значение имеет характер начала заболевания. Начало с тошноты, анорексии, отвращения к сигаретам (у курящих), а также развитие желтухи в течение нескольких часов и её быстрое прогрессирование заставляют подозревать вирусный гепатит или лекарственную желтуху. Холестатическая желтуха развивается медленнее, часто сопровождается стойким зудом. Лихорадка с ознобами свойственна холангиту, связанному с камнями или стриктурой жёлчных путей.

За несколько суток до развития печёочно-клеточной или холестатической желтухи моча темнеет, а кал становится светлым. При гемолитической желтухе цвет кала не изменяется.

При печёочно-клеточной желтухе существенно страдает общее состояние больного; при холестатической желтухе единственной жалобой может быть зуд или желтуха, а симптомы обусловлены основным заболеванием, вызвавшим обструкцию.

Мягкая персистирующая желтуха различной интенсивности позволяет предполагать гемолиз. При циррозе желтуха обычно умеренная, варьирует по интенсивности и не сопровождается изменением цвета кала, однако при присоединении острого алкогольного гепатита желтуха может быть интенсивной с обесцвечиванием кала.

Боли при жёлчной колике могут продолжаться несколько часов, реже они носят перемежающийся характер. Боли в спине или в эпигастриальной области могут быть обусловлены раком поджелудочной железы.

Обследование (рис. 12-8)

Возраст и пол. Жёлчные камни чаще образуются у рожавших тучных женщин среднего возраста. Распространённость вирусного гепатита А уменьшается с возрастом, однако при вирусном гепатите В и С эта закономерность не наблюдается. С возрастом увеличивается вероятность обструкции жёлчных путей злокачественной опухолью. Лекарственная желтуха у детей развивается очень редко.

Осмотр. Анемия может свидетельствовать о гемолизе, опухоли или циррозе. При выраженном уменьшении массы тела следует подозревать опухоль. При гемолитической желтухе кожные покровы бледно-жёлтого цвета, при печёочно-клеточной желтухе – с оранжевым оттенком, а при длительной билиарной обструкции приобретают зелёный цвет. При раке поджелудочной железы больные часто сутулятся. У больных алкоголизмом могут наблюдаться стигмы цирроза печени. Особое внимание обращают на органы, в которых может локализоваться источник метастазов в печень (молочные железы, щитовидная железа, желудок, толстая и прямая кишка, лёгкие), а также на состояние регионарных лимфатических узлов.

Психический статус. Небольшое снижение интеллекта с минимальными изменениями личности свидетельствует в пользу печёочно-клеточной желтухи. Появление печёочного запаха и «хлопающего» тремора указывает на возможность развития печёочной комы.

Изменения кожи. Кровоподтёки могут свидетельствовать о нарушениях свёртывания крови. Развивающаяся при циррозе тромбоцитопения может проявляться пурпурой на предплечьях, в подмышечных впадинах или на голеньях. Другие изменения кожи при циррозе включают сосудистые звёздочки, пальмарную эритему, белые ногти и выпадение волос в местах вторичного оволосения.

При хроническом холестазе можно выявить следы расчесов, пигментацию, вызванную избыточным отложением меланина, изменение пальцев в виде барабанных палочек, ксантомы на веках (ксантелазмы), разгибательных поверхностях и в складках ладоней, а также гиперкератоз.

Пигментация и язвы на голеньях появляются при некоторых формах врождённой гемолитической анемии.

Следует внимательно отнестись к узлам на коже, которые могут оказаться злокачественной опухолью. При множественных тромбозах вен исключают рак тела поджелудочной железы. Отеки лодыжек могут свидетельствовать о циррозе, а также об обструкции нижней полой вены опухолью печени или поджелудочной железы.

Исследование живота. Расширение околопупочных вен — признак усиленного коллатерального кровообращения в системе воротной вены (обычно вследствие цирроза). Асцит может развиваться в результате цирроза печени или злокачественной опухоли. При значительно увеличенной, бугристой печени велика вероятность рака этого органа. Небольшие размеры печени свидетельствуют о тяжёлом гепатите или циррозе и позволяют исключить внепечёночный холестаз, при котором печень увеличена и имеет гладкую поверхность. У больных алкоголизмом жировая печень и цирроз могут вызывать её равномерное увеличение. Край печени бывает болезненным при гепатите, застойной сердечной недостаточности, алкоголизме, бактериальном холангите и иногда при опухолях. Артериальный шум над печенью указывает на острый алкогольный гепатит или на первичный рак печени.

При холедохолитиазе возможны болезненность жёлчного пузыря и симптом Мэрфи. Пальпируемый увеличенный жёлчный пузырь, иногда видимый в правом подреберье, требует исключения рака поджелудочной железы.

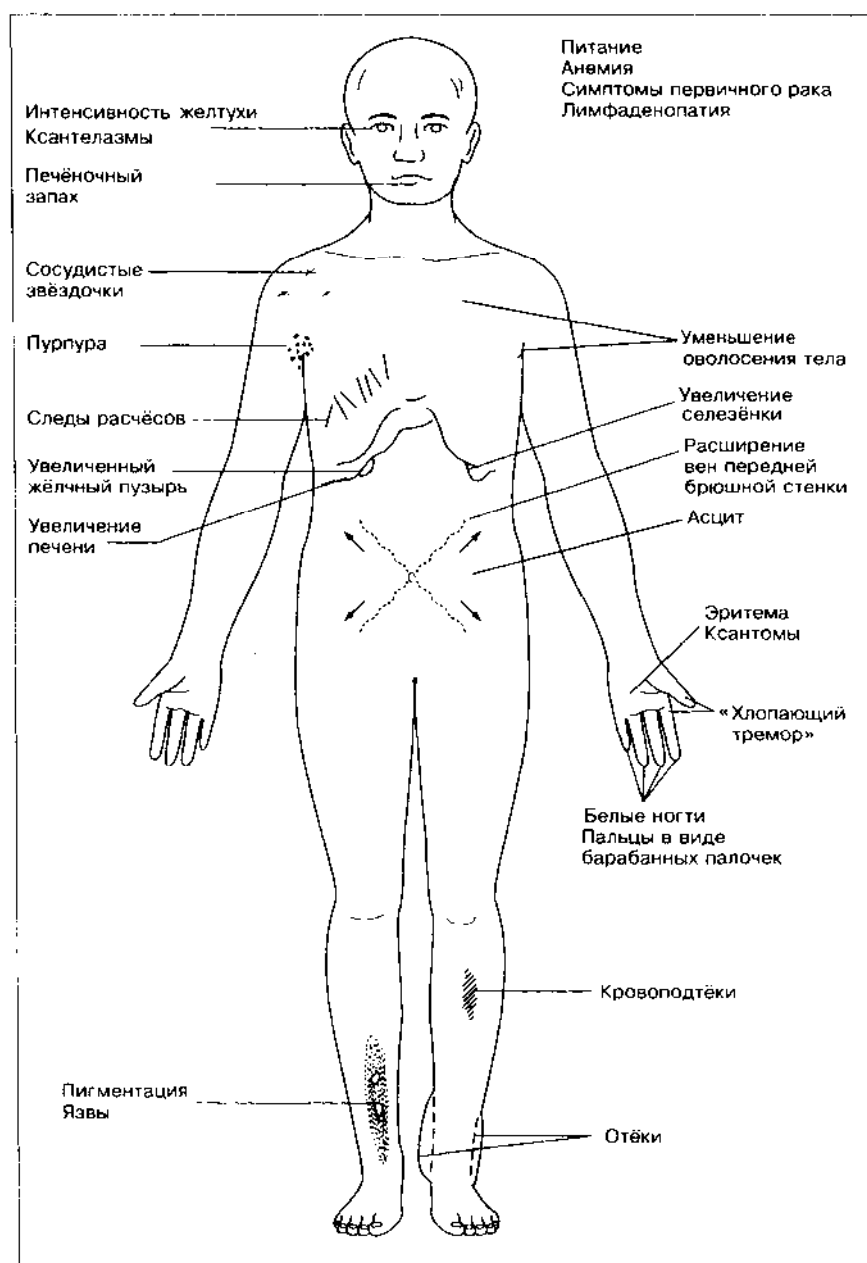


Рис. 12-8. Объективные признаки при желтухе.

Брюшную полость следует тщательно исследовать для исключения первичной опухоли. Обязательно ректальное исследование.

Моча и кал. Билирубинурия – ранний признак вирусного гепатита и лекарственной желтухи. Отсутствие в моче уробилиногена позволяет предполагать полную обструкцию общего жёлчного протока. Длительная уробилиногенурия, при которой билирубин в моче отсутствует, свидетельствует о гемолитической желтухе.

Ахоличный стул, существующий в течение длительного времени, подтверждает диагноз билиарной обструкции. При положительной пробе на скрытую кровь исключают рак печёочно-поджелудочной ампулы, поджелудочной железы, кишечника, а также портальную гипертензию.

Биохимический показатели сыворотки

Повышение уровня билирубина в сыворотке подтверждает наличие желтухи, позволяет судить о её интенсивности и наблюдать за её динамикой. Если активность ЩФ более чем в 3 раза превышает нормальную, активность ГГТП повышена и нет признаков поражения костей, вероятность холестаза очень велика; высокая активность ЩФ наблюдается также при небилиарном циррозе.

Уровни альбумина и глобулинов в сыворотке при кратковременной желтухе изменяются незначительно. При более длительной печёчно-клеточной желтухе уровень альбумина снижается, а глобулинов – повышается. При холестатической желтухе (при электрофорезе) выявляется повышение уровня α_2 - и β -глобулинов, а при печёчно-клеточной желтухе – γ -глобулинов.

При гепатите активность сывороточных трансаминаз повышается в большей степени, чем при холестатической желтухе. Значительное преходящее повышение активности трансаминаз иногда наблюдается при острой обструкции жёлчных путей камнем.

Клиническое исследование крови

Печёчно-клеточной желтухе свойственно уменьшение количества лейкоцитов с относительным лимфоцитозом. При алкогольном и тяжёлом вирусном гепатитах возможен полиморфноядерный лейкоцитоз. Количество лейкоцитов увеличивается при остром холангите и опухолях. При подозрении на гемолиз подсчитывают количество ретикулоцитов, исследуют мазок крови, определяют осмотическую резистентность эритроцитов, ставят пробу Кумбса, исследуют костный мозг.

При увеличении протромбинового времени проводят пробу с витамином К, : его внутримышечное введение по 10 мг в течение 3 дней приводит к нормализации протромбинового времени при холестазе, в то время как при Печёчно-клеточной желтухе значительных изменений не происходит.

Рутинные диагностические исследования

Клиническое обследование больных с желтухой позволяет отнести их к одной из следующих групп: больные с Печёчно-клеточной желтухой; больные, у которых причиной желтухи является злокачественная опухоль; больные, у которых нельзя исключить внепечёчную обструкцию жёлчных путей; больные, у которых вероятность внепечёчной обструкции жёлчных путей велика [21]. Дальнейшее обследование зависит от того, к какой группе отнесён больной (рис. 12-9), а также от оснащённости лечебного учреждения, степени риска диагностической процедуры и её стоимости.

У небольшого числа больных с внепечёчной билиарной обструкцией ошибочно диагностируют внутрипечёчный холестаз; гораздо чаще у больных с внутрипечёчным поражением ошибочно диагностируют внепечёчную обструкцию жёлчных путей.

На основании данных анамнеза, обследования, клинического и биохимического исследования крови, полученных в течение первых 6 ч после госпитализации, разработаны компьютерные диагностические модели [41]. По эффективности они не уступают диагностике, проводимой гепатологом, и превосходят диагностику, проводимую терапевтом общего профиля. Частота установления правильных диагнозов на основании компьютерного алгоритма составила 70%, что совпадает с результатами обследования опытным гепатологом, однако последнему требовалось меньшее количество информации [10].

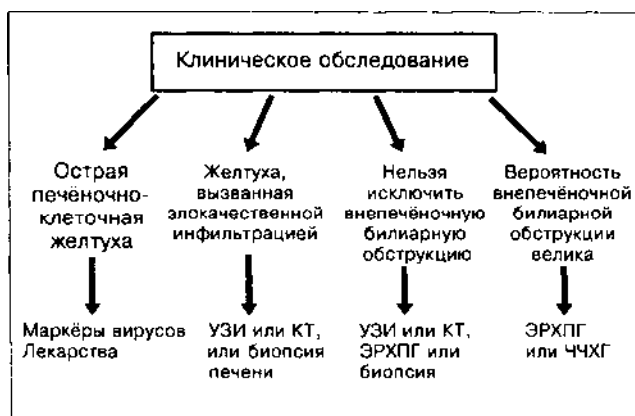


Рис. 12-9. Алгоритм диагностического обследования при желтухе. ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; ЧЧХГ — чрескожная чреспечёночная холангиография.

Рентгенологическое исследование

Обзорную рентгенографию грудной клетки проводят для выявления опухолей и их метастазов, а также неровностей контура правого купола и высокого стояния диафрагмы, обусловленных увеличением печени или наличием в ней узлов.

Визуализация жёлчных протоков

Показанием к применению методов визуализации жёлчных протоков служит холестаз (см. главу 29). В первую очередь дифференцируют печёночно-клеточную желтуху с обструктивной, обусловленной закупоркой общего жёлчного протока и требующей хирургического лечения. Методом выбора являются ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерная томография (КТ), которые позволяют установить, не расширены ли внутрипечёночные жёлчные протоки (см. рис. 12-6 и 13-20). Затем по показаниям проводят эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию или чрескожную чреспечёночную холангиографию.

Маркёры вирусных гепатитов

Серологическое исследование позволяет определить маркёры HAV и HBV, а также CMV и EBV (см. главу 16). Анти-HCV удаётся обнаружить лишь через 2–4 мес после инфицирования.

Пункционная биопсия печени

При острой желтухе необходимость в биопсии печени возникает редко; её выполняют в основном у больного с неясным диагнозом и при подозрении на внутрипечёночный генез желтухи. Наличие желтухи увеличивает риск биопсии. Наиболее безопасной считается биопсия иглой Менгини. Выраженная желтуха не является противопоказанием к биопсии печени.

При нарушениях свёртывания крови проведение обычной чрескожной биопсии опасно, в таких случаях прибегают к трансъюгулярной биопсии или биопсии под контролем КТ или УЗИ с пломбировкой пункционного канала (см. главу 3).

Диагностика острого вирусного гепатита обычно не представляет трудностей. Наиболее сложна диагностика желтухи при холестазах. Тем не менее в большинстве случаев опытный гистолог может отличить картину внутрипечёночного холестаза, например при лекарственном поражении или первичном билиарном циррозе, от измене-

ний, вызванных обструкцией общего жёлчного протока. Однако установить саму причину холестаза можно лишь с гораздо меньшей достоверностью.

Лапароскопия

Темно-зелёный цвет печени и увеличенный жёлчный пузырь свидетельствуют в пользу внепечёночной билиарной обструкции. Лапароскопия позволяет выявить также опухолевые узлы и выполнить их биопсию под визуальным контролем. При гепатите печень жёлто-зелёного цвета; цирротически измененная печень имеет характерный вид. Лапароскопия не позволяет дифференцировать внепечёночную билиарную обструкцию, особенно обусловленную раком крупных жёлчных протоков, и внутripеченочный холестаз, вызванный лекарствами.

Во время исследования необходимо получение снимков печени. При желтухе перитонеоскопия безопаснее, чем пункционная биопсия печени, но при необходимости эти два метода можно сочетать.

Проба с преднизолоном

При печёочно-клеточной желтухе назначение 30 мг преднизолона в сутки в течение 5 дней приводит к снижению уровня билирубина на 40% [49]. Эта проба эффективна при диагностике холестатического варианта гепатита А (диагноз устанавливают при отсутствии в сыворотке маркёров HBV).

«Отбеливающий» эффект при назначении кортикостероидов не удаётся объяснить изменением продолжительности жизни эритроцитов (отражающей изменения в катаболизме гемоглобина) или выделением уробилиногена с калом и мочой или билирубина с мочой. Возможно, обмен билирубина при этом происходит по другому метаболическому пути.

Лапаротомия

Желтуха редко требует экстренного хирургического вмешательства (см. главу 13). При сомнениях в диагнозе целесообразно продолжить обследование, так как диагностическая лапаротомия связана с высоким риском развития острой печёочной или почечной недостаточности. Отсрочка в операции редко наносит вред больному

Семейные негемолитические гипербилирубинемии (табл. 12-3)

Хотя обычно за верхнюю границу нормального уровня билирубина в сыворотке принимают 17 мкмоль/л (0,8 мг%), почти у 5% здоровых доноров крови выявляются более высокие концентрации (20–50 мкмоль/л). Если исключить пациентов с гемолизом или заболеванием печени, остаются лица с наследственными нарушениями обмена билирубина [2]. Наиболее распространенное из них — синдром Жильбера [22]. Выделяют также другие синдромы. Прогноз при этих нарушениях обмена билирубина благоприятный. Установление правильного диагноза важно для устранения необоснованной тревоги больного. Диагноз основывается на данных семейного анамнеза, продолжительности заболевания, отсутствии стигм печёочно-клеточного поражения и спленомегалии, гемолиза, нормальной активности сывороточных трансаминаз и при необходимости — на данных биопсии печени.

Первичная гипербилирубинемия. Это очень редкое заболевание, вызванное избыточным образованием рано меченого билирубина в костном мозге. Вероятной причиной этого является преждевременное разрушение в костном мозге незрелых предшественников эритроцитов (неэффективный эритропоэз). Клиническим проявлением служит компенсированный гемолиз. Разрушение эритроцитов в периферической крови происходит с обычной скоростью. Заболевание, по-видимому, носит семейный характер [1].

Синдром Жильбера

Этот синдром назван в честь парижского терапевта Августина Жильбера (1858–1927) [22, 53]. Синдром определяют как доброкачественную семейную неконъюгированную гипербилирубинемия умеренной выраженности [уровень билирубина в сыворотке в пределах 17–85 мкмоль/л (1–5 мг%)], не связанную с гемолизом и имеющую доброкачественное течение. Гипербилирубинемия носит семейный характер и не сопровождается нарушением биохимических показателей функции печени и её гистологической картины. В популяции частота синдрома Жильбера составляет 2–5%. Он может быть случайно выявлен при профилактическом медицинском обследовании либо при обследовании по поводу другого заболевания (например, вирусного гепатита). Прогноз благоприятный. Желтуха выражена умеренно и имеет интермиттирующий характер. Она может усиливаться после интеркуррентных инфекций или после голодания, иногда сопровождается слабостью, тошнотой и часто неприятными ощущениями в области печени. Эти симптомы, возможно, выражены не более, чем у здоровых людей без гипербилирубинемии [34]. Каких-либо других симптомов при обследовании обычно выявить не удаётся, селезёнка не пальпируется.

Таблица 12-3. Изолированное повышение уровня билирубина в сыворотке

Тип билирубина	Диагностические критерии
Неконъюгированный	
Гемолиз	Спленомегалия. Мазки крови. Ретикулоцитоз. Проба Кумбса
Синдром Жильбера	Семейный характер. Уровень билирубина в сыворотке повышается при голодании и снижается при приёме фенобарбитала. При биопсии печени изменения отсутствуют, но можно выявить снижение содержания ферментов, осуществляющих конъюгацию. Активность трансаминаз нормальная
Синдром Криглера—Найяра: тип 1	Отсутствие в печени ферментов, осуществляющих конъюгацию. Приём фенобарбитала неэффективен. Смерть обычно наступает в раннем возрасте на фоне ядерной желтухи
тип 2	Отсутствие в печени ферментов, осуществляющих конъюгацию, или снижение их содержания. Приём фенобарбитала эффективен
Конъюгированный	
Синдром Дубина-Джонсона	При биопсии печень чёрного цвета. При холецистографии нет накопления контрастного вещества. Повторное повышение уровня красителя при бромсульфалеиновой пробе
Синдром Ротора	При биопсии печени патологические изменения не выявляются. Холецистографическая картина нормальная. При бромсульфалеиновой пробе краситель не захватывается

При синдроме Жильбера снижается связывание билирубина с глюкуроновой кислотой в печени [3] до 30% от нормального. В жёлчи увеличивается содержание преимущественно моноглюкуронида билирубина и в меньшей степени — диглюкуронида. Экспериментальной моделью этого заболевания служат боливийские беличьи обезьяны [38].

В основе синдрома Жильбера лежит генетический дефект — наличие на промоторном участке (A(TA)ⁿTAA) гена, кодирующего УДФГТ 1*1 (см. рис. 12-4), дополнительного динуклеотида ТА, что приводит к образованию участка (A(TA)ⁿTAA) [6, 31]. Этот дефект наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому для развития заболевания больной должен быть гомозиготным по этому аллелю. Полагают, что удлинение промоторной последовательности нарушает связывание фактора транскрипции IID, что приводит к уменьшению образования фермента УДФГТ 1. Однако одного только снижения синтеза ферментов недостаточно для развития синдрома Жильбера; необходимо также наличие других факторов, например, скрытого гемолиза и нарушения транспорта билирубина в печени [40]. Поэтому при синдроме Жильбера отмечается также небольшое нарушение выделения бромсульфалеина (БС) и толбутамида (препарат, который не подвергается конъюгации).

В клетках периферической крови выявляются нарушения, напоминающие смешанную порфирию, вероятно вследствие увеличения концентрации билирубина в клетках печени [29].

Синдром Жильбера может сочетаться с семейным повышением активности ЩФ кишечного происхождения [28].

Если парацетамол не связывается с глюкуроновой кислотой, он катаболизируется в системе цитохрома P450 с образованием токсичного метаболита. При синдроме Жильбера наследственная недостаточность УДФГТ предрасполагает к проявлению токсического действия парацетамола, особенно при приеме его больших доз [13].

Специальные диагностические пробы при синдроме Жильбера включают пробу с голоданием (повышение уровня билирубина в сыворотке на фоне голодания; рис. 12-10) [35], пробу с фенобарбиталом (прием фенобарбитала, индуцирующего конъюгирующие ферменты печени, вызывает снижение уровня билирубина; рис. 12-11), пробу с никотиновой кислотой (внутривенное введение никотиновой кислоты, которая уменьшает осмотическую резистентность эритроцитов, вызывает повышение уровня билирубина) [40].

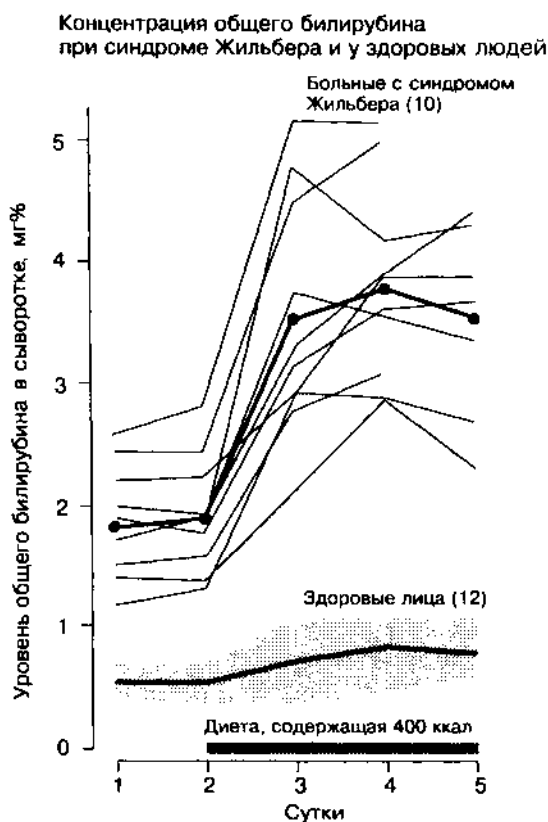


Рис. 12-10. Синдром Жильбера. На фоне диеты, содержащей всего 400 ккал, уровень неконъюгированного билирубина в сыворотке повышается [35].

Тонкослойная хроматография выявляет значительно более высокую долю (по сравнению с нормой) неконъюгированного билирубина при хроническом гемолизе или хроническом гепатите, что имеет диагностическое значение [45]. При биопсии печени выявляют снижение содержания конъюгирующих ферментов [3]. Однако синдром Жильбера обычно удаётся диагностировать, не прибегая к этим специальным методам исследования.

Продолжительность жизни при синдроме Жильбера не ниже, чем у здоровых людей, поэтому какого-либо лечения не требуется и больного достаточно лишь успокоить. Гипербилирубинемия сохраняется пожизненно, однако повышения смертности не происходит [34].

Уровень билирубина в сыворотке можно снизить с помощью фенobarбитала [4], но поскольку желтуха обычно выражена незначительно, то косметический эффект от такого лечения отмечается лишь у немногих больных. Необходимо предупредить больных, что желтуха может появиться после интеркуррентных инфекций, повторных рвот и пропущенного приёма пищи. Для страхования жизни таких больных важно знать, что они относятся к группе обычного риска.

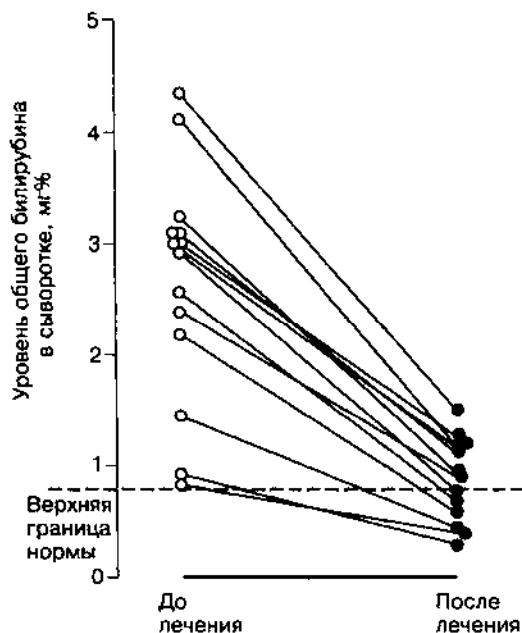


Рис. 12-11. Синдром Жильбера. Влияние фенobarбитала (60 мг 3 раза в сутки) на уровень билирубина в сыворотке [4].

Синдром Криглера–Найяра

При этой форме семейной негемолитической желтухи уровень неконъюгированного билирубина в сыворотке очень высок [12]. В печени можно выявить недостаточность конъюгирующего фермента. Концентрация пигмента в жёлчи минимальная. Несмотря на токсические проявления гипербилирубинемии, проба с ВС отрицательная.

Тип 1

Синдром Криглера–Найяра типа 1 наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В печени отсутствует активность конъюгирующего фермента, в жёлчи — конъюгированный билирубин. В сыворотке не обнаруживаются глюкурониды билирубина [32]. Поскольку уровень билирубина в сыворотке со временем стабилизируется, следует предположить существование альтернативного пути метаболизма билирубина.

На молекулярном уровне дефект локализуется в одном из пяти экзонов (1A-5) гена УДФГТ 1*1 (см. рис. 12-4). При изучении мутаций, свойственных синдрому Криглера–Найяра типа 1, на клетках линии COS или на фибробластах не отмечено конъюгации билирубина [25, 46].

Обычно, хотя и не всегда, больные погибают в течение первого года жизни на фоне ядерной желтухи. Приём фенobarбитала неэффективен. Кровопускания и плазмаферез, применявшиеся для снижения уровня билирубина в сыворотке, давали лишь временный эффект. При фототерапии уровень билирубина в сыворотке удаётся снизить почти на 50%; этот метод лечения можно применять амбулаторно [19]. В течение первого или второго десятилетия жизни в любой момент может развиваться энцефалопатия (ядерная желтуха). После трансплантации печени обмен билирубина нормализу-

ется, гипербилирубинемия исчезает, прогноз улучшается [48]. Трансплантацию следует проводить в молодом возрасте, особенно если проведение фототерапии невозможно [51].

У крыс *Gunn*, мутантной линии породы Вистар, у которых билирубин-УДФГТ отсутствует, развивается неконъюгированная гипербилирубинемия. Наследственный дефект соответствует синдрому Криглера-Найяра типа 1 и заключается в делеции в гене, общем для всех УДФГТ, что приводит к преждевременному появлению стоп-кодонов и синтезу дефектных неактивных изоформ УДФГТ [17]. У крыс при исследовании плацентарной ДНК удаётся проводить пренатальную диагностику недостаточности УДФГТ [24]. Можно надеяться, что такой подход окажется полезным и для выявления синдрома Криглера-Найяра типа 1 у человека, хотя характер мутаций делает его более сложным, чем у крыс. В эксперименте на крысах *Gunn* внутрибрюшинное введение изолированных гепатоцитов в микрокапсулах позволяло уменьшить гипербилирубинемия [14].

Тип 2

Синдром Криглера-Найяра типа 2 также наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Активность фермента, осуществляющего конъюгацию билирубина в печени, значительно снижается (до 10% от нормальной и менее) и не определяется обычными методами. Назначение фенобарбитала приводит к выраженному эффекту, и больные доживают до взрослого возраста [23].

При анализе ДНК гена УДФГТ 1*1 (см. рис. 12-4) выявлены мутации в экзонах 1А-5 [7, 25]. Тем не менее при изучении экспрессии этих мутантных генов выявлена остаточная активность фермента, и этим объясняются менее высокая, чем при синдроме Криглера-Найяра типа 1, билирубинемия, наличие глюкуронидов в моче и эффективность лечения фенобарбиталом.

У некоторых родственников больных с синдромом Криглера-Найяра выявляется повышение уровня билирубина в сыворотке, которое хотя и не столь высокое, как у больных, но превышает его уровень при синдроме Жильбера [31]. Анализ гена УДФГТ 1*1 позволяет предположить, что у таких пациентов имеется смешанная гетерозиготность: в одном из аллелей имеется мутация ТАТАА, свойственная синдрому Жильбера, а в другом — мутация, свойственная синдрому Криглера-Найяра [6].

Синдром Криглера-Найяра типа 2 не всегда протекает доброкачественно, и для обеспечения уровня билирубина ниже 450 мкмоль/л (26 мг%) требуется сочетание фототерапии с назначением фенобарбитала.

Различить типы 1 и 2 синдрома Криглера-Найяра не всегда бывает легко. Отдифференцировать их можно, оценив эффективность лечения фенобарбиталом путём определения фракций билирубина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [36]. Кроме того, различить эти типы можно, определяя содержание в жёлчи жёлчных пигментов после назначения фенобарбитала. При типе 2 уровень билирубина в сыворотке и доля неконъюгированного билирубина снижаются, а содержание моно- и диконъюгатов в жёлчи увеличивается. При 1 типе уровень билирубина в сыворотке не снижается, а в жёлчи выявляется преимущественно неконъюгированный билирубин [47]. По-видимому, в будущем диагностика будет основываться на экспрессии *in vitro* мутантной ДНК больных [46].

Синдром Дубина-Джонсона

Синдром Дубина-Джонсона — хроническое доброкачественное заболевание, проявляющееся непостоянной желтухой с повышением уровня преимущественно конъюгированного билирубина и билирубинурией [15, 16]. Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу, распространён преимущественно на Среднем Востоке среди иранских евреев. В основе синдрома лежит ухудшение транспорта в жёлчь многих органических анионов, не относящихся к жёлчным кислотам, которое обусловлено дефектом АТФ-зависимой транспортной системы канальцев [33].

Макроскопически печень имеет зеленовато-чёрный цвет (желтуха с чёрной печенью; рис. 12-12 и 12-13). При гистологическом исследовании в гепатоцитах выявляется коричневый пигмент, не являющийся ни железом, ни компонентом жёлчи. Ко-

личество этого пигмента в печени и уровень билирубинемии не связаны между собой. Химический состав пигмента не изучен. Ранее считали, что это меланин, но имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что он образуется в результате нарушения секреции анионных метаболитов тирозина, фенилаланина и триптофана [26].



Рис. 12-12. При пункционной биопсии печень больного с синдромом Дубина—Джонсона имеет черно-коричневый цвет.

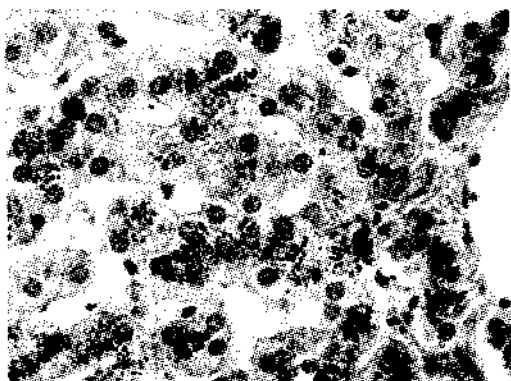


Рис. 12-13. Гипербилирубинемия Дубина—Джонсона. Гепатоциты и клетки Купфера заполнены тёмным пигментом, который выявляется при окрашивании на липофусцин. Окраска гематоксилином и эозином, х275. **См. также цветную иллюстрацию на с. 772.**

При электронной микроскопии пигмент выявляется в плотных тельцах, связанных с лизосомами (рис. 12-14).

При заболевании вирусным гепатитом у таких больных происходит временная мобилизация этого пигмента.

Синдром Дубина—Джонсона не сопровождается зудом; активность ЩФ и уровень жёлчных кислот в сыворотке сохраняются в пределах нормальных значений.

Экскреция органических анионов в жёлчь нарушается. Их поглощение печенью не страдает. Контрастное вещество, введённое при внутривенной холангиографии, не концентрируется, но при скинтиграфии экскреция лидофенина* свидетельствует об отсутствии изменений печени, жёлчных протоков и жёлчного пузыря.

Диагностическое значение имеет задержка БС. При этом после начального снижения концентрации красителя в сыворотке происходит повторное её повышение, так что через 120 мин она превышает концентрацию на 45-й минуте (рис. 12-15) [30].

Содержание копропорфиринов в моче нормальное, но доля изомера типа I увеличивается.

Заболевание может впервые проявиться желтухой при беременности или на фоне приёма пероральных контрацептивов (оба эти состояния вызывают ухудшение экскреторной функции печени). Прогноз благоприятный.

Синдром Ротора

Эта форма хронической семейной гипербилирубинемии с повышением неконъюгированной фракции билирубина напоминает синдром Дубина—Джонсона. Основным отличии-

ем её от последнего служит отсутствие коричневого пигмента в гепатоцитах [43]. Кроме того, при синдроме Ротора жёлчный пузырь при холецистографии контрастируется, а при бромсульфалеиновой пробе вторичного повышения концентрации красителя не происходит. Причиной задержки БС при этом оказывается скорее не нарушение экскреции, свойственное синдрому Дубина—Джонсона, а нарушение поглощения препарата печенью. При исследовании лидофенином печень, жёлчный пузырь и жёлчные протоки не визуализируются.

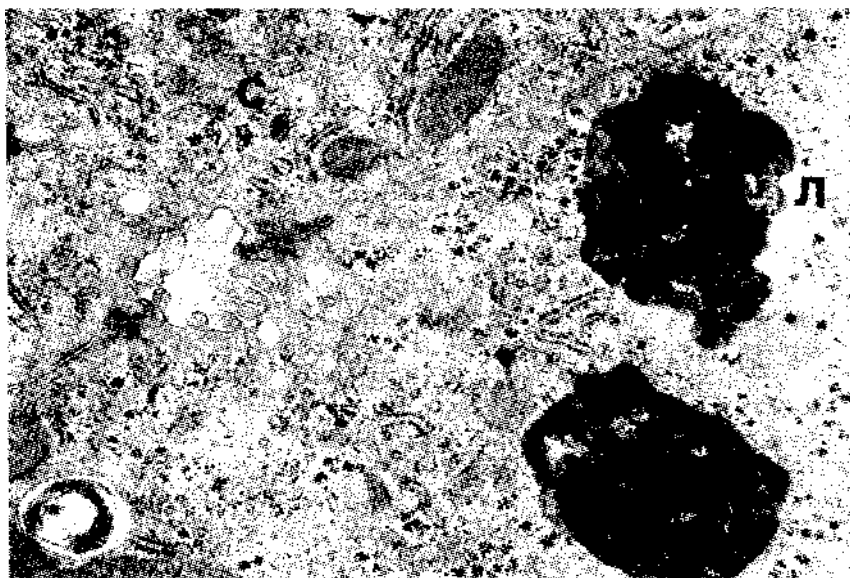


Рис. 12-14. Синдром Дубина—Джонсона. При электронной микроскопии выявляются нормальные жёлчные канальцы с интактными микроворсинками (С). Лизосомы (Л) имеют неровные контуры, увеличены, заполнены зернистым содержимым и часто — жировыми капельками, связанными с мембраной.

* Меченное ^{99m}Tc производное иминодиацетата. — *Примеч. ред.*

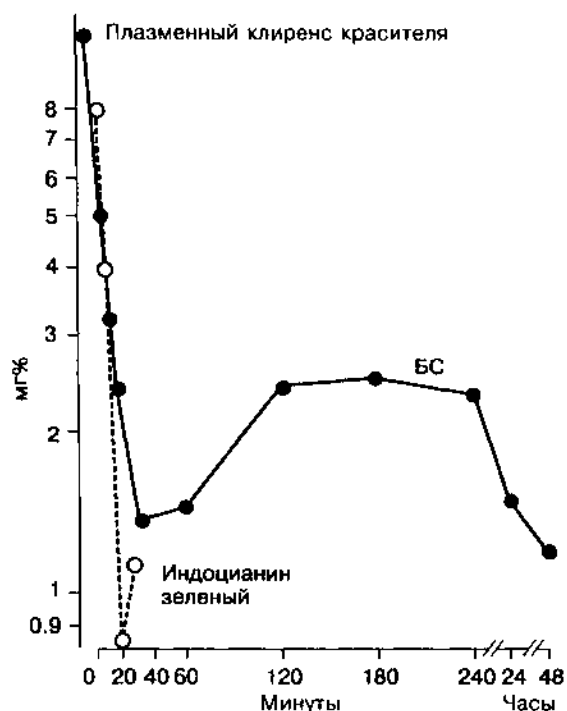


Рис. 12-15. Бромсульфалеиновая проба (5 мг/кг внутривенно) при синдроме Дубина—Джонсона. Через 40 мин концентрация БС почти нормализовалась. Однако через 120, 180 и 240 мин отмечено её повышение. Краситель выявлялся в крови и через 48 ч. Кроме того, показана проба с индоцианином зелёным, концентрация которого через 20 мин соответствовала норме, но через 30 мин также повышалась.

Общий уровень копропорфиринов в моче повышен, как при холестазах. Изомер типа I копропорфина в моче составляет приблизительно 65% всех копропорфиринов [44]. При электронной микроскопии могут выявляться патологические изменения митохондрий и пероксисом [18].

Изучение семейного анамнеза позволяет предположить возможность аутосомного наследования. Прогноз благоприятный.

Группа семейных негемолитических гипербилирубинемий

Различные синдромы наследственной гипербилирубинемии имеют много общего. Имеются наблюдения, когда у одних членов семьи, страдающих конъюгированной гипербилирубинемией, гепатоциты содержали пигмент, а у других — нет. Пигментация печени выявлена и у больных с неконъюгированной гипербилирубинемией [9]. Описана семья, в которой один из членов страдал классическим синдромом Дубина—Джонсона, а большинство других — неконъюгированной гипербилирубинемией [9]. В другой семье у одного и того же больного отмечено чередование конъюгированной и неконъюгированной билирубинемии [42]. Подобные наблюдения свидетельствуют об условности этих синдромов и сложности механизма наследования.

Глава 13. ХОЛЕСТАЗ

Холестаз — уменьшение поступления жёлчи в двенадцатиперстную кишку вследствие патологического процесса на каком-либо участке от гепатоцита до фатерова соска. Термины «обструктивная желтуха» и «холестаз» не являются синонимами, так

как во многих случаях при наличии холестаза механическая блокада жёлчных путей отсутствует.

Длительный холестаз приводит к развитию билиарного цирроза печени в течение нескольких месяцев или лет. Формирование цирроза не сопровождается резкими изменениями клинической картины. Диагноз билиарного цирроза является морфологическим, устанавливается при наличии узлов-регенератов в печени и таких признаков цирроза, как печёночная энцефалопатия или задержка жидкости в организме.

Анатомия жёлчных путей

Соли жёлчных кислот, конъюгированный билирубин, холестерин, фосфолипиды, белки, электролиты и вода секретируются гепатоцитами в жёлчные каналцы (рис. 13-1). Аппарат секреции жёлчи включает в себя транспортные белки *канальцевой мембраны*, *внутриклеточные органеллы* и структуры *цитоскелета* (рис. 13-2). *Плотные контакты* между гепатоцитами отделяют просвет канальцев от кровеносной системы печени.

Канальцевая мембрана содержит транспортные белки для жёлчных кислот, билирубина, катионов и анионов. Микроворсинки увеличивают её площадь. Органеллы представлены аппаратом Гольджи и лизосомами. С помощью везикул осуществляются транспорт белков (например, IgA) от синусоидальной к канальцевой мембране, доставка синтезирующихся в клетке транспортных белков для холестерина, фосфолипидов и, возможно, жёлчных кислот [11] из микросом к канальцевой мембране.

Цитоплазма гепатоцита вокруг канальца в додержит структуры цитоскелета: *микротрубочки*, *микрофиламенты* и *промежуточные филаменты* [85].



Рис. 13-1. Сканирующая электронная микрофотография системы жёлчных канальцев.

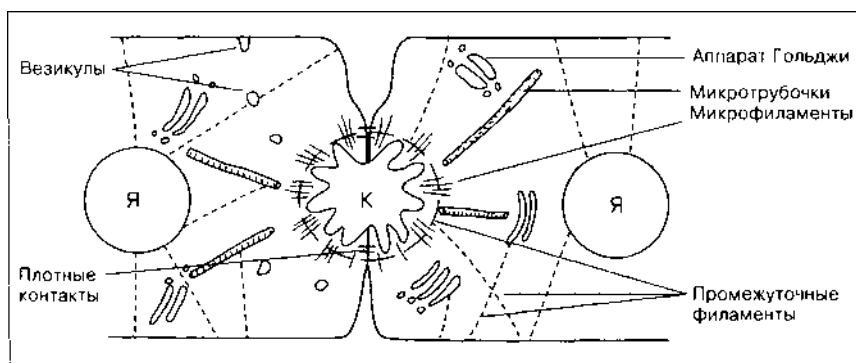


Рис. 13-2. Секреторный билиарный аппарат. Схематическое изображение ультраструктуры жёлчных канальцев (К), цитоскелета и органелл (Я — ядро).

Микротрубочки образуются путём полимеризации тубулина и формируют сеть внутри клетки, особенно вблизи базолатеральной мембраны и аппарата Гольджи, принимая участие в рецепторно-опосредованном везикулярном транспорте, секреции липидов, а при определённых условиях — и жёлчных кислот. Образование микротрубочек ингибируется колхицином.

В построении микрофиламентов участвуют взаимодействующие между собой полимеризованный (F) и свободный (G) актины. Микрофиламенты, концентрирующиеся вокруг канальцевой мембраны, определяют сократительную способность и моторику канальцев. Фаллоидин, усиливающий полимеризацию актина, и цитохалазин В, ослабляющий её, ингибируют моторику канальцев и вызывают холестаз.

Промежуточные филаменты состоят из цитокератина и образуют сеть между плазматическими мембранами, ядром, внутриклеточными органеллами и другими структурами цитоскелета. Разрыв промежуточных филаментов приводит к нарушению внутриклеточных транспортных процессов и облитерации просвета канальцев.

Вода и электролиты влияют на состав канальцевого секрета, проникая через плотные контакты между гепатоцитами вследствие осмотического градиента между просветом канальцев и пространствами Диссе (*парацеллюлярный ток*). Целостность плотных контактов зависит от наличия на внутренней поверхности плазматической мембраны белка ZO-1 с молекулярной массой 225 кДа [4]. Разрыв плотных контактов сопровождается попаданием в канальцы растворённых более крупных молекул, что приводит к потере осмотического градиента и развитию холестаза. При этом может наблюдаться регургитация канальцевой жёлчи в синусоиды.

Жёлчные канальцы впадают в дуктулы, называемые иногда холангиолами или каналами Геринга (рис. 13-3). Дуктулы располагаются в основном в портальных зонах и впадают в междольковые жёлчные протоки, которые первыми из жёлчных путей сопровождаются веточками печёночной артерии и воротной вены и обнаруживаются в составе портальных триад. Междольковые протоки, сливаясь, формируют септальные протоки до тех пор, пока не образуются два главных печёочных протока, выходящих из правой и левой долей в области ворот печени.

Секреция жёлчи (рис. 13-4 и 13-5)

Образование жёлчи происходит с участием ряда энергозависимых транспортных процессов [61]. Её секреция относительно независима от перфузионного давления. Суммарный ток жёлчи у человека составляет примерно 600 мл/сут. Гепатоциты обеспечивают секрецию двух фракций жёлчи: зависящей от жёлчных кислот (≈ 225 мл/сут) и не зависящей от них (≈ 225 мл/сут). Оставшиеся 150 мл/сут секретируются клетками жёлчных протоков.

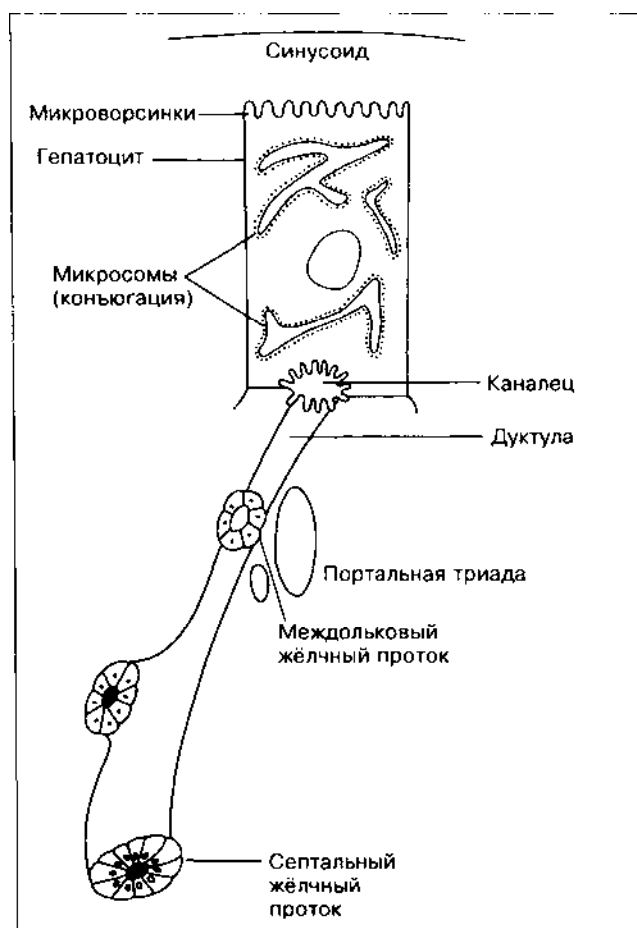


Рис. 13-3. Анатомия внутрипеченочных жёлчных протоков.

Секреция солей жёлчных кислот является наиболее важным фактором образования жёлчи {фракции, зависящей от жёлчных кислот}. Вода движется вслед за осмотически активными солями жёлчных кислот. Изменение осмотической активности может регулировать поступление воды в жёлчь. Имеется чёткая корреляция между секрецией солей жёлчных кислот и током жёлчи.

Существование фракции жёлчи, не зависящей от жёлчных кислот, доказано возможностью образования жёлчи, не содержащей солей жёлчных кислот. Таким образом, возможно продолжение тока жёлчи, несмотря на отсутствие экскреции солей жёлчных кислот; секреция воды при этом обусловлена другими осмотически активными растворимыми веществами, такими как глутатион и бикарбонаты.

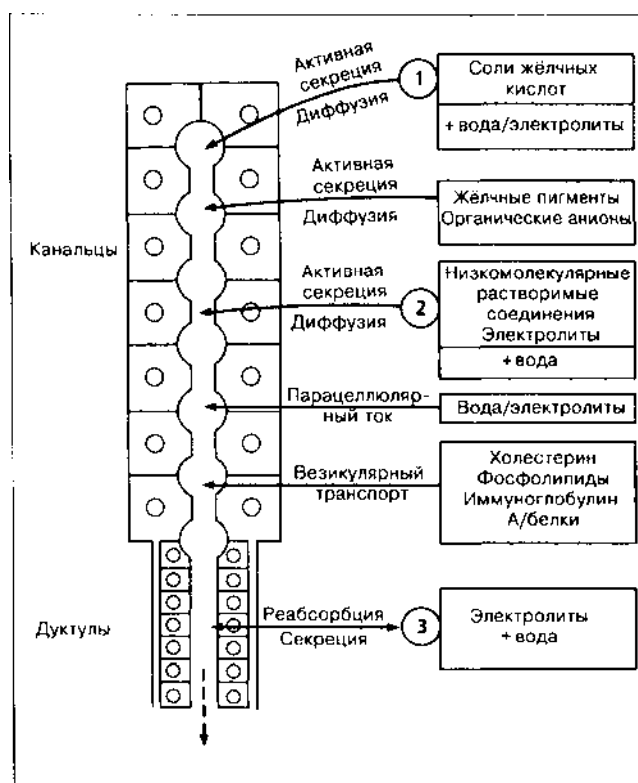


Рис. 13-4. Механизмы образования жёлчи. 1 — фракция, зависящая от жёлчных кислот (≈ 225 мл/сут); 2 — фракция, не зависящая от жёлчных кислот (≈ 225 мл/сут); 3 — дуктулярный жёлчеток (≈ 150 мл/сут), стимулированный секретинном.

Клеточные механизмы

Гепатоцит представляет собой полярную секреторную эпителиальную клетку, имеющую базолатеральную (синусоидальную и латеральную) и апикальную (канальцевую) мембраны (см. рис. 13-5).

Образование жёлчи включает в себя захват жёлчных кислот и других органических и неорганических ионов, транспорт их через базолатеральную (синусоидальную) мембрану, цитоплазму и канальцевую мембрану. Этот процесс сопровождается осмотической фильтрацией воды, содержащейся в гепатоците и парацеллюлярном пространстве. Идентификация и характеристика транспортных белков синусоидальной и канальцевой мембран сложны. Особенно трудным является изучение секреторного аппарата канальцев, однако к настоящему времени разработана и доказала свою надёжность во многих исследованиях методика получения sdвоенных гепатоцитов в короткоживущей культуре [35]. Клонирование транспортных белков позволяет охарактеризовать функцию каждого из них в отдельности [50].

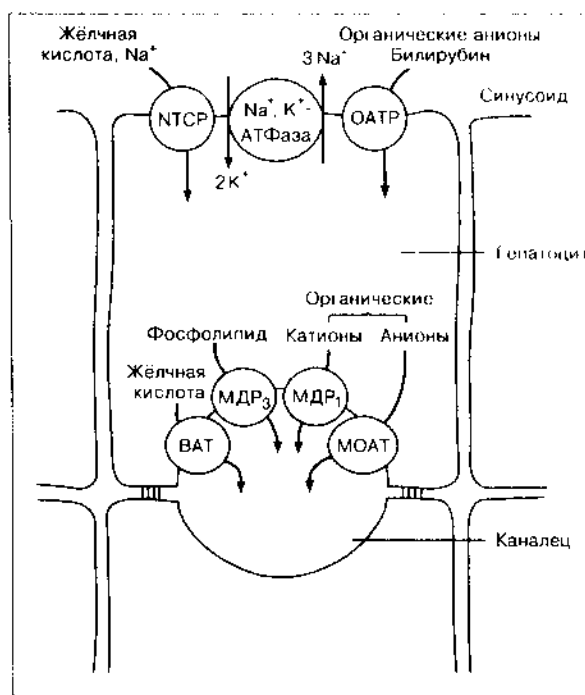


Рис. 13-5. Основные транспортные системы, участвующие в образовании жёлчи. Na^+ , K^+ -АТФаза, или натриевый насос (в центре сверху), синусоидальный котранспортный белок натрия тауроcholата (NTCP — Na^+ -taurocholate cotransporting protein) и синусоидальный мультиспецифичный транспортный белок органических анионов (OATP — organic anion transporting protein) локализованы в синусоидальной мембране. Транспортные белки канальцевой мембраны: АТФ-зависимый транспортный белок жёлчных кислот (BAT — ATP-dependent bile acid transporter), мультиспецифичный белок — переносчик органических анионов (MOAT — multispecific organic anion transporter), АТФ-зависимый белок — переносчик органических катионов — белок множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1), АТФ-зависимый транспортный белок для фосфолипидов (флиппаза) (MDR3). Другие транспортные системы: синусоидальный обменный белок для Na^+/H^+ и канальцевая транспортная система для бикарбонатов.

Процесс жёлчеобразования зависит от наличия определённых белков-переносчиков в базолатеральной и канальцевой мембранах (см. рис. 13-5). Роль движущей силы секреции выполняет Na^+ , K^+ -АТФаза базолатеральной мембраны, обеспечивая химический градиент и разность потенциалов между гепатоцитом и окружающим пространством. Na^+ , K^+ -АТФаза обменивает три внутриклеточных иона натрия на два внеклеточных иона калия, поддерживая градиент концентрации натрия (высокая снаружи, низкая внутри) и калия (низкая снаружи, высокая внутри). В результате этого содержимое клетки имеет отрицательный заряд (-35 мВ) по сравнению с внеклеточным пространством, что облегчает захват положительно заряженных ионов и экскрецию отрицательно заряженных ионов. Na^+ , K^+ -АТФаза не обнаруживается в канальцевой мембране [76]. Текучесть мембран может влиять на активность фермента.

ЗАХВАТ НА ПОВЕРХНОСТИ СИНУСОИДАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

Базолатеральная (синусоидальная) мембрана имеет множество транспортных систем для захвата органических анионов, субстратная специфичность которых частично совпадает (см. рис. 13-5) [58]. Характеристика белков-переносчиков ранее давалась на основании изучения клеток животных. Недавнее клонирование транспортных белков человека позволило лучше охарактеризовать их функцию [50]. Транспортный белок для органических анионов (organic anion transporting protein — OATP) является натрийнезависимым, переносит молекулы ряда соединений, включая жёлчные кислоты, бромсульфалеин и, вероятно, билирубин [49]. Полагают, что транспорт билирубина в гепатоцит осуществляют также другие переносчики [66]. Захват жёлчных кислот, конъюгированных с таурином (или глицином), осуществляется транспортным белком натрия/тауроcholата (sodium/bile acid co-transporting protein — NTCP) [58].

В переносе ионов через базолатеральную мембрану участвует белок, обменивающий Na^+/H^+ и регулирующий pH внутри клетки. Эту функцию выполняет также котранспортный белок для $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$. На поверхности базолатеральной мембраны происходит также захват сульфатов, неэтерифицированных жирных кислот, органических катионов [64].

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ТРАНСПОРТ

Транспорт жёлчных кислот в гепатоците осуществляется с помощью цитозольных белков, среди которых основная роль принадлежит 3 α -гидроксистероиддегидрогеназе. Меньшее значение имеют глутатион-S-трансфераза и белки, связывающие жирные кислоты. В переносе жёлчных кислот участвуют эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Везикулярный транспорт включается, по-видимому, только при значительном поступлении в клетку жёлчных кислот (в концентрациях, превышающих физиологические).

Транспорт белков жидкой фазы и лигандов, таких как IgA и липопротеиды низкой плотности, осуществляется посредством везикулярного транспорта. Время переноса от базолатеральной к канальцевой мембране составляет около 10 мин. Данный механизм ответствен только за небольшую часть суммарного тока жёлчи и зависит от состояния микротрубочек.

КАНАЛЬЦЕВАЯ СЕКРЕЦИЯ

Канальцевая мембрана представляет собой специализированный участок плазматической мембраны гепатоцита, содержащий транспортные белки (большой частью АТФ-зависимые), ответственные за перенос молекул в жёлчь против градиента концентрации. В канальцевой мембране локализуются также такие ферменты, как ЩФ, ГТТП. Перенос глюкуронидов и глутатион-S-конъюгатов (например, билирубина диглюкуронида) осуществляется с помощью канальцевого мультиспецифичного транспортного белка для органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter – cMOAT), перенос жёлчных кислот – с помощью канальцевого транспортного белка для жёлчных кислот (canalicular bile acid transporter – cBAT), функция которого частично управляется отрицательным внутриклеточным потенциалом. Ток жёлчи, не зависящий от жёлчных кислот, определяется, по-видимому, транспортом глутатиона, а также канальцевой секрецией бикарбоната, возможно, при участии белка, обменивающего $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

Важная роль в транспорте веществ через канальцевую мембрану принадлежит двум ферментам семейства Р-гликопротеинов; оба фермента являются АТФ-зависимыми [63]. Белок множественной лекарственной резистентности 1 (multidrug resistance protein 1 – MDR1) переносит органические катионы, а также осуществляет выведение цитостатических препаратов из раковых клеток, обуславливая их резистентность к химиотерапии (отсюда название белка). Эндогенный субстрат MDR1 неизвестен. MDR3 переносит фосфолипиды и действует как флиппаза для фосфатидилхолина. Функция MDR3 и его важное значение для секреции фосфолипидов в жёлчь уточнены в экспериментах на мышах, у которых отсутствует mdr2-Р-гликопротеин (аналог MDR3 человека) [79]. При отсутствии в жёлчи фосфолипидов жёлчные кислоты вызывают повреждение билиарного эпителия, воспаление дуктул и перидуктулярный фиброз.

Вода и неорганические ионы (в особенности натрий) экскретируются в жёлчные капилляры по осмотическому градиенту путем диффузии через отрицательно заряженные полупроницаемые плотные контакты.

Секреция жёлчи регулируется многими гормонами и вторичными мессенджерами, включая цАМФ и протеинкиназу С. Повышение концентрации внутриклеточного кальция ингибирует секрецию жёлчи. Пассаж жёлчи по канальцам происходит благодаря микрофиламентам, которые обеспечивают моторику и сокращения канальцев (рис. 13-6) [81].

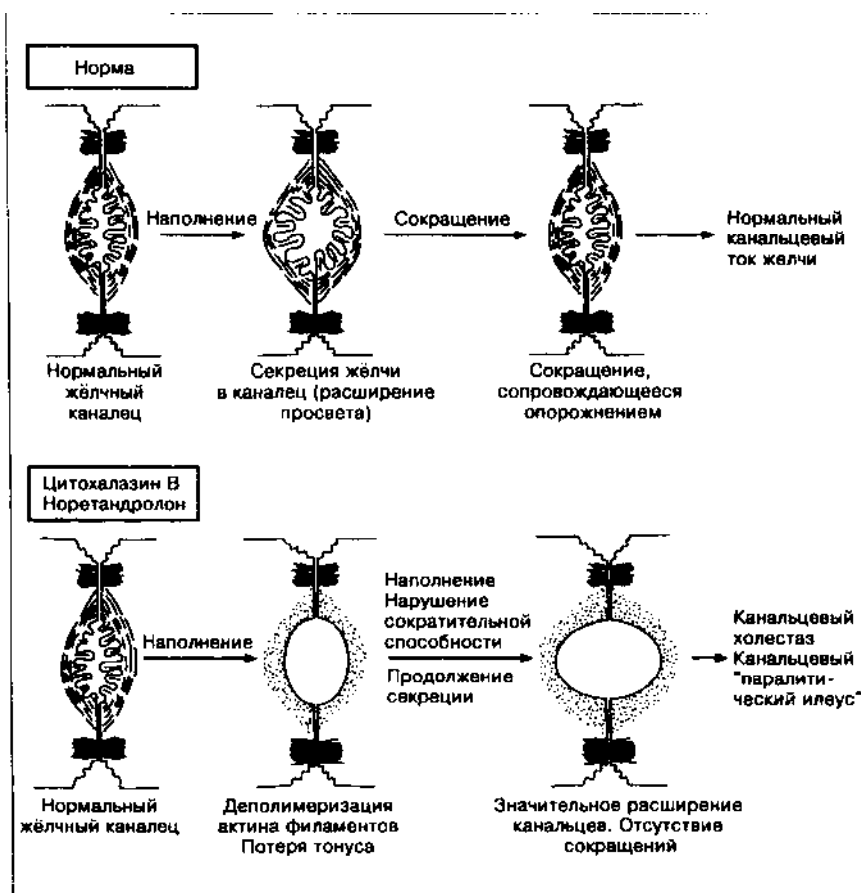


Рис. 13-6. Один из возможных механизмов развития внутрипеченочного холестаза. В норме канальцевая секреция жёлчи сопровождается сокращениями канальцев, обеспечивающими ток жёлчи. Цитохалазин и норетандролон вызывают деполимеризацию актина микрофиламентов, что ведёт к потере тонуса и сократительной способности канальцев, их расширению с последующим канальцевым «паралитическим илеусом» и развитием холестаза.

ДУКТУЛЯРНАЯ СЕКРЕЦИЯ

Эпителиальные клетки дистальных протоков вырабатывают обогащённый бикарбонатами секрет, модифицирующий состав канальцевой жёлчи (так называемый *дуктулярный ток, жёлчи*). В процессе секреции происходит выработка цАМФ, некоторых мембранных транспортных белков, включая белок, обменивающий $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, и *регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе* — мембранный канал для Cl^- , регулируемый цАМФ [16]. Дуктулярная секреция стимулируется секретинном.

Предполагается, что урсодезоксихолевая кислота активно всасывается дуктулярными клетками, обменивается на бикарбонаты, рециркулирует в печени и в последующем вновь экскретируется в жёлчь («холегепатический шунт»). Возможно, этим объясняется холеретическое действие урсодезоксихолевой кислоты, сопровождающееся высокой билиарной секрецией бикарбонатов при экспериментальном циррозе [25].

Давление в жёлчных протоках, при котором происходит секреция жёлчи, в норме составляет 15–25 см вод. ст. Повышение давления до 35 см вод. ст. приводит к подавлению секреции жёлчи, развитию желтухи. Секреция билирубина и жёлчных кислот может полностью прекращаться, при этом жёлчь становится бесцветной (*белая жёлчь*) и напоминает слизистую жидкость.

Синдром холестаза

Определение

Холестаз определяется как нарушение тока или образования жёлчи. Патологический процесс может локализоваться на любом участке от базолатеральной (синусоидальной) мембраны гепатоцита до фатерова соска.

Функционально холестаз означает снижение канальцевого тока жёлчи, печёночной экскреции воды и органических анионов (билирубина, жёлчных кислот).

Морфологически холестаз означает накопление жёлчи в гепатоцитах и жёлчных путях.

Клинически холестаз означает задержку в крови компонентов, в норме экскретируемых в жёлчь. Повышается концентрация жёлчных кислот в сыворотке крови. Клиническими признаками являются кожный зуд (не всегда), повышение уровня ЩФ (билиарного изофермента), ГГТП в сыворотке.

Классификация

Холестаз разделяется на вне- и внутripеченочный, а также острый и хронический.

Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции жёлчных протоков, как правило, вне печени; в то же время обструкция при холангиокарциноме ворот печени, прорастающей главные внутripеченочные протоки, может быть также отнесена к этой группе. Наиболее частой причиной внепеченочного холестаза является камень общего жёлчного протока (см. главу 31); другие причины включают рак поджелудочной железы и фатерова соска (см. главу 33), доброкачественные стриктуры протоков (см. главу 32) и холангиокарциному (см. главу 34). Эти заболевания часто вызывают острый холестаз.

Внутripеченочный холестаз развивается при отсутствии обструкции магистральных жёлчных протоков (по данным холангиографии). Причинами холестаза являются лекарства, холестатический гепатит (см. главу 18), гормоны, первичный билиарный цирроз (ПБЦ) (см. главу 14), сепсис. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) (см. главу 15) может сопровождаться развитием как вне-, так и внутripеченочного холестаза в зависимости от локализации поражения и наличия стриктур общего жёлчного протока. Редкими причинами холестаза являются болезнь Байлера, доброкачественный рецидивирующий холестаз, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и амилоидоз. Внутripеченочный холестаз может быть острым (например, при воздействии лекарств) или хроническим (например, при ПБЦ, ПСХ).

Различить виды холестаза по клиническим симптомам и биохимическим показателям не всегда возможно. Чрезвычайно важным является разграничение вне- и внутripеченочного холестаза с использованием диагностического алгоритма.

У больных с острым и хроническим холестазом могут наблюдаться кожный зуд, нарушение всасывания жиров и дефицит витамина К. Хронический холестаз может также сопровождаться гиперлипидемией и поражением костей.

Патогенез

Патогенез холестаза при механической обструкции камнем или стриктуре протоков очевиден. Патогенез ПБЦ, ПСХ описан в соответствующих главах (см. главы 14 и 15). Лекарства, гормоны, сепсис вызывают поражение цитоскелета и мембраны гепатоцита (табл. 13–1).

Изменения *текучести мембраны и активности Na^+, K^+ -АТФазы* могут сопровождаться развитием холестаза [80]. Этинилэстрадиол снижает текучесть синусоидальных плазматических мембран. В эксперименте на крысах влияние этинилэстрадиола может быть предотвращено введением S-аденозилметионина — донора метильной группы, влияющего на текучесть мембран [73]. Эндотоксин *Escherichia coli* ингибирует активность Na^+, K^+ -АТФазы, по-видимому, действуя подобно этинилэстрадиолу.

Целостность канальцевой мембраны может быть нарушена при повреждении *микрофиламентов* (ответственных за тонус и сокращения канальцев) или плотных контактов. Холестаз при воздействии фаллоидина обусловлен деполимеризацией актина микрофиламентов. Хлорпромазин также влияет на полимеризацию актина. Цитохалазин В и андрогены оказывают повреждающее действие на микрофиламенты, снижая сократительную способность канальцев (см. рис. 13-6) [81]. Разрыв плотных контактов (под влиянием эстрогенов и фаллоидина) приводит к исчезновению разграничительного барьера между гепатоцитами и прямому попаданию крупных молекул из кровотока в канальцы, регургитации растворённых веществ жёлчи в кровь. Необходимо отметить, что один и тот же агент может влиять на несколько механизмов образования жёлчи.

Таблица 13-1. Возможные клеточные механизмы холестаза

Липидный состав/текучесть мембран	Меняются
Na ⁺ , K ⁺ -АТФаза/другие транспортные белки	Ингибируются
Цитоскелет	Разрушается
Целостность канальцев (мембран, плотных контактов)	Нарушается

Везикулярный транспорт зависит от микротрубочек, целостность которых может нарушаться под действием колхицина и хлорпромазина. При неадекватной экскреции жёлчных кислот в канальцы или утечке их из канальцев нарушается *ток жёлчи, зависящий от жёлчных кислот*. Этому же способствует нарушение энтерогепатической циркуляции жёлчных кислот. Циклоспорин А ингибирует АТФ-зависимый транспортный белок для жёлчных кислот канальцевой мембраны [9].

Изменения тока жёлчи наблюдаются при *поражении протоков*, вызванном воспалением, деструкцией эпителия, однако эти изменения носят скорее вторичный, чем первичный характер. Требуется дальнейшего изучения роль нарушений регулятора трансмембранной проводимости эпителиальных клеток протоков при кистозном фиброзе. При ПСХ генные мутации наблюдаются не чаще, чем в контрольной группе [56].

Некоторые *жёлчные кислоты*, накапливающиеся при холестазе, могут повреждать клетки и усиливать холестаз. Приём менее токсичных жёлчных кислот (тауроурсодезоксихолевой) оказывает защитное действие [74]. При воздействии на гепатоциты крыс гидрофобных жёлчных кислот (таурохенодезоксихолевой кислоты) наблюдается образование бескислородных радикалов в митохондриях [83]. Повреждение гепатоцитов уменьшается при перемещении канальцевых транспортных белков для жёлчных кислот в базолатеральную мембрану, в результате чего меняются полярность гепатоцита и направленность транспорта жёлчных кислот [33], предотвращается накопление жёлчных кислот в цитоплазме.

Морфологическое исследование

Некоторые изменения обусловлены непосредственно холестазом и зависят от его длительности. Морфологические изменения, характеризующие те или иные заболевания, сопровождающиеся холестазом, приведены в соответствующих главах.

Макроскопически печень при холестазе увеличена, зелёного цвета, с закруглённым краем. На поздних стадиях видны узлы на поверхности.

При *световой микроскопии* наблюдается выраженный билирубиностаз в гепатоцитах, клетках Купффера и канальцах зоны 3 (рис. 13-7). Могут выявляться «перистая» дистрофия гепатоцитов (обусловленная, по-видимому, накоплением жёлчных кислот), пенистые клетки, окружённые скоплениями мононуклеарных клеток. Некрозы гепатоцитов, регенерация и узловая гиперплазия выражены минимально.

В портальных трактах зоны 1 обнаруживается пролиферация дуктулов (рис. 13-8) вследствие митогенного влияния жёлчных кислот. Гепатоциты превращаются в клетки жёлчных протоков и формируют базальную мембрану. Реабсорбция компонентов жёлчи клетками протоков может сопровождаться образованием микролитов.

При обструкции жёлчных протоков изменения гепатоцитов развиваются очень быстро. Признаки холестаза выявляются через 36 ч. Вначале наблюдается пролиферация жёлчных протоков, позднее развивается фиброз портальных трактов. Примерно через 2 нед степень изменений в печени уже не зависит от продолжительности холестаза. *Жёлчные озёрца* соответствуют разрывам междольковых жёлчных протоков.

При восходящем бактериальном холангите выявляются скопления полиморфноядерных лейкоцитов в жёлчных протоках, а также в синусоидах.

Фиброз развивается в зоне 1. При разрешении холестаза фиброз подвергается обратному развитию. При расширении фиброза зоны 1 и слиянии участков фиброза смежных зон зона 3 оказывается в кольце соединительной ткани (рис. 13-9 и 13-10). Взаимоотношение печёночной и портальной вен на ранних стадиях заболевания не изменено, при билиарном циррозе нарушено. Продолжающийся перидуктальный фиброз может вести к необратимому исчезновению жёлчных протоков.

Отёк и воспаление зоны 1 связано с жёлчно-лимфатическим рефлюксом и образованием лейкотриенов. Здесь же могут формироваться тельца Мэллори. В перипортальных гепатоцитах при окраске орсеином выявляется медьсвязывающий белок.

Антигены HLA I класса в норме экспрессируются на гепатоцитах. Сообщения об экспрессии на гепатоцитах антигенов HLA II класса противоречивы. Эти антигены отсутствуют на поверхности гепатоцитов у здоровых детей, но выявляются у некоторых больных с ПСХ и аутоиммунным поражением печени [55].

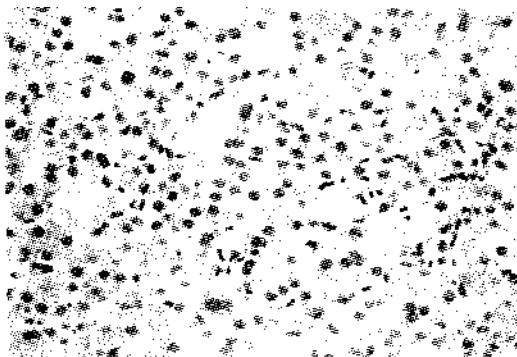


Рис. 13-7. В расширенных канальцах и в гепатоцитах видна жёлчь. **См. также цветную иллюстрацию на с. 772.**

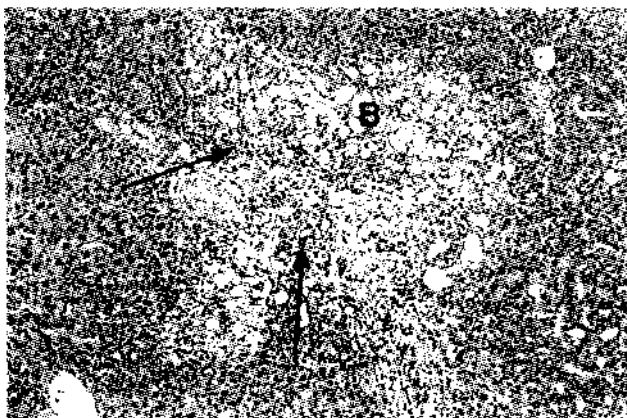


Рис. 13-8. Обструкция жёлчного протока. Расширение портальных трактов и пролиферация дуктул (указаны стрелкой), баллонная («перистая») дистрофия окружающих гепатоцитов (В). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 772.**

При длительном холестазе формируется *билиарный цирроз*. Поля фиброзной ткани в портальных зонах сливаются, приводя к уменьшению размеров долек. Мостовидный

фиброз соединяет портальные тракты и центральные участки (см. рис. 13-10), развивается узловая регенерация гепатоцитов. При билиарной обструкции истинный цирроз формируется редко. При полном сдавливании общего жёлчного протока раковой опухолью головки поджелудочной железы больные умирают раньше, чем развивается узловая регенерация. Билиарный цирроз, связанный с частичной билиарной обструкцией, формируется при стриктурах жёлчных протоков и ПСХ.

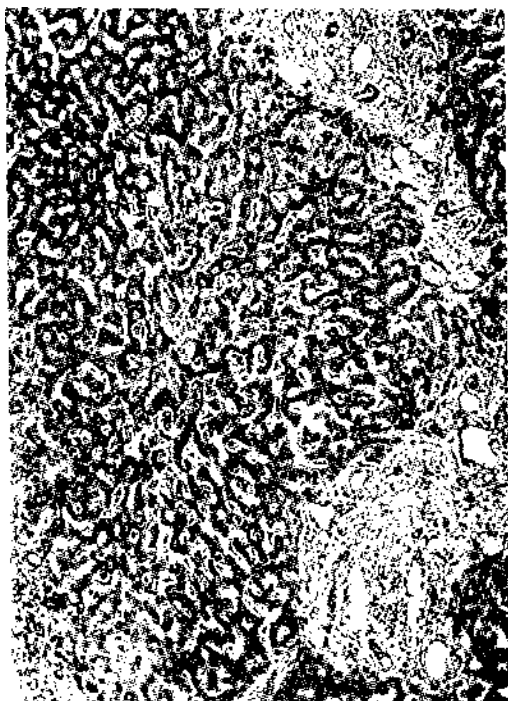


Рис. 13-9. Неустранимая обструкция общего жёлчного протока. Проплиферация жёлчных протоков и фиброз портальных трактов, сближение соседних трактов между собой. Накопление жёлчных пигментов в центроzonальных областях. Дольковое строение печени сохранено. Окраска гематоксилином и эозином, х67.

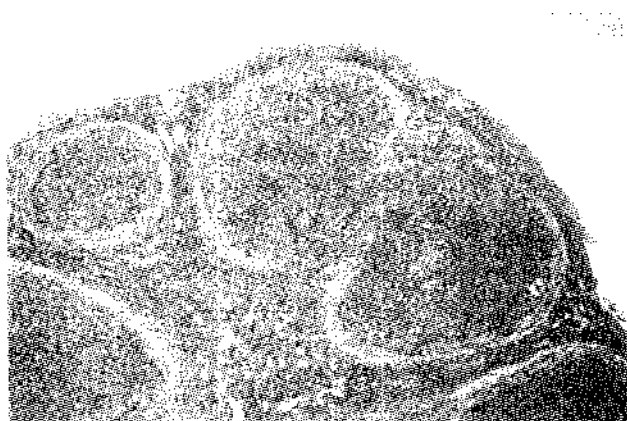


Рис. 13-10. Билиарный цирроз. При малом увеличении выявляются перинодулярный отёк и частично слившиеся узлы — характерные признаки билиарного цирроза. Окраска гематоксилином и эозином, х15. **См. также цветную иллюстрацию на с. 772.**

При билиарном циррозе печень имеет большие размеры и более насыщенный зелёный цвет, чем при других видах цирроза. Узелки на поверхности печени чётко очерчены (не имеют вида «съеденных молей»). При разрешении холестаза фиброз портальных зон и скопления жёлчи медленно исчезают.

При *электронной микроскопии* изменения жёлчных канальцев неспецифичны и включают дилатацию, отёк, утолщение и извитость, потерю микроворсинок. Наблюдаются вакуолизация аппарата Гольджи, гипертрофия эндоплазматического ретикулума, пролиферация лизосом, содержащих медь в соединении с белком. Везикулы вокруг канальцев, содержащие жёлчь, придают гепатоцитам «перистый» вид при световой микроскопии.

Все указанные изменения носят неспецифический характер и не зависят от этиологии холестаза.

Изменения других органов. Селезёнка увеличена и уплотнена вследствие гиперплазии ретикулоэндотелиальной системы и увеличения числа мононуклеарных клеток. На поздней стадии цирроза печени развивается портальная гипертензия.

Содержимое кишечника объёмное и имеет жирный вид. При тотальной обструкции жёлчных путей наблюдается обесцвечивание кала.

Почки отёчны, окрашены жёлчью. В дистальных канальцах и собирательных трубках обнаруживаются цилиндры, содержащие билирубин. Цилиндры могут быть обильно инфильтрированы клетками, канальцевый эпителий разрушен. Выражены отёк и воспалительная инфильтрация соединительной ткани. Формирования рубцов не наблюдается.

Клинические проявления

Ведущими клиническими проявлениями холестаза (как острого, так и хронического) являются кожный зуд и нарушение всасывания. При хроническом холестазе наблюдаются поражение костей (печёночная остеодистрофия), отложения холестерина (ксантомы, ксантелазмы) и пигментация кожи вследствие накопления меланина. В отличие от больных с гепатоцеллюлярным заболеванием слабость и утомляемость нехарактерны. При объективном исследовании печень, как правило, увеличена, с гладким краем, уплотнена, безболезненна. *Спленомегалия* нехарактерна, если нет билиарного цирроза и портальной гипертензии. Кал обесцвечен.

Кожный зуд рассматривают как следствие задержки жёлчных кислот. Однако даже с помощью точных биохимических методов не удаётся выявить корреляцию между выраженностью зуда и концентрацией эндогенных жёлчных кислот в сыворотке и коже [32]. Более того, в терминальной стадии печёночной недостаточности кожный зуд может исчезать, в то время как концентрация жёлчных кислот в сыворотке остаётся повышенной.

Предполагается, что кожный зуд при холестазе вызывают соединения, в норме экскретирующиеся в жёлчь и, возможно, синтезирующиеся в печени (в пользу этого свидетельствует исчезновение зуда в терминальной стадии печёночной недостаточности). Приём холестирамина эффективен, однако препарат обладает способностью связывать многие соединения, что не позволяет выделить конкретный агент, ответственный за развитие зуда.

Повышенное внимание привлекают соединения, которые могут вызывать кожный зуд путём воздействия на центральные нейротрансмиттерные механизмы [47]. Данные экспериментальных исследований на животных и результаты испытаний лекарственных препаратов позволяют предполагать роль эндогенных опиоидных пептидов в развитии зуда [8]. У животных с холестазом развивается состояние анальгезии вследствие накопления эндогенных опиатов, которое может быть устранено налоксоном. Выраженность зуда у больных с холестазом уменьшается при лечении налоксоном [7]. Антагонист 5-НТЗ-серотониновых рецепторов ондансетрон также уменьшает зуд у больных с холестазом [75]. Необходимы дальнейшее исследование патогенеза кожного зуда и поиск эффективных и безопасных методов борьбы с этим мучительным, иногда изнуряющим симптомом холестаза.

Стеаторея обусловлена недостаточным содержанием солей жёлчных кислот в просвете кишечника, необходимых для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов А, Д, К, Е (рис. 13-11 и 13-12), и соответствует выраженности желтухи. Отсутствует адекватное мицеллярное растворение липидов. Стул становится жидким, слабоокрашенным, объёмным, зловонным. По цвету кала можно судить о динамике обструкции жёлчных путей (полной, интермиттирующей, разрешающейся).

Жирорастворимые витамины. При непродолжительном холестазе, когда планируется исследование или лечение инвазивными методами, может потребоваться коррекция увеличенного протромбинового времени введением витамина К.

При длительном холестазе снижается уровень витамина А в сыворотке вследствие нарушения всасывания; процесс накопления витамина в печени не нарушен [62]. При истощении печёночных запасов витамина А наступает нарушение адаптации глаза к темноте («куриная слепота») [86]. Может наблюдаться также дефицит витамина Д, приводящий к остеомалации.

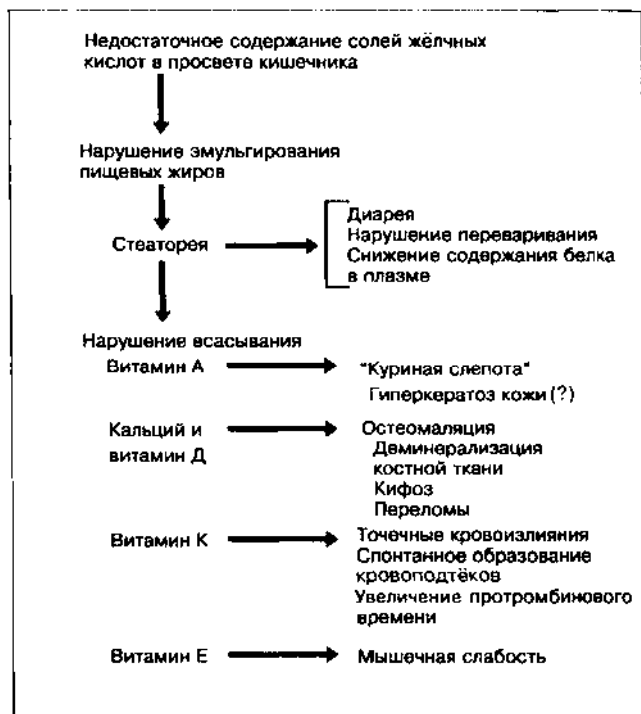


Рис. 13-11. Последствия дефицита жёлчи в просвете кишечника при хронической холестатической желтухе.

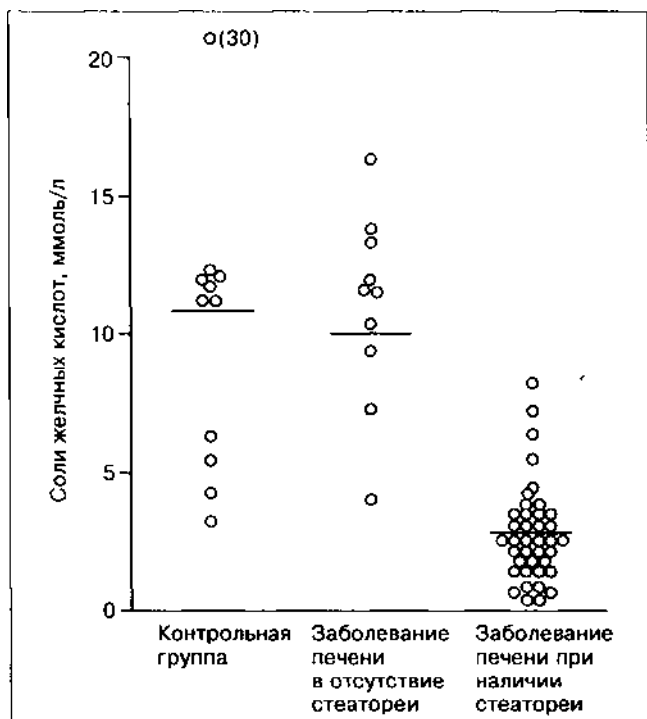


Рис. 13-12. Концентрация солей жёлчных кислот в аспирате кишечного содержимого у больных с неалкогольным поражением печени при наличии и отсутствии стеатореи [6].

Имеются сообщения о *дефиците витамина Е* при холестазе у детей [24, 82]. Клинические проявления включают мозжечковую атаксию, дисфункцию задних столбов спинного мозга, периферическую полиневропатию и дегенерацию сетчатки. У взрослых больных при повышении уровня билирубина в сыворотке более 100 мкмоль/л (6 мг%) уровень витамина Е снижен всегда [46], однако специфический неврологический синдром не развивается.

Ксантомы. Развитие ксантом наблюдается при хроническом холестазе. В наши дни ксантомы встречаются реже, так как лечение холестаза (в том числе трансплантация печени) проводится на достаточно ранних этапах. Разновидность ксантом — ксантелазмы — представляют собой плоские или слегка возвышающиеся мягкие образования жёлтого цвета, обычно вокруг глаз. Ксантомы могут также наблюдаться в ладонных складках, под молочными железами, на шее (рис. 13-13 и 13-14), груди или спине. Туберозные ксантомы появляются позднее и обнаруживаются на разгибательных поверхностях, особенно в области лучезапястных, локтевых, коленных суставов, лодыжек, ягодиц (рис. 13-15), в местах, подвергающихся давлению, в рубцах. Сухожильные влагалища поражаются редко. Могут поражаться кости, иногда периферические нервы [84]. Локальные скопления ксантомных клеток обнаруживаются в печени.

Ксантомы кожи развиваются пропорционально уровню сывороточных липидов. Появлению ксантом предшествует длительное (более 3 мес) повышение уровня холестерина в сыворотке более 11,7 мкмоль/л (450 мг%). Ксантомы исчезают при разрешении холестаза и нормализации уровня холестерина или в терминальной стадии печеночной недостаточности.



Рис. 13-13. ПБЦ. Ксантелазмы и гиперпигментация кожи. См. также цветную иллюстрацию на с.



Рис. 13-14. ПБЦ. Ксантоматозное поражение кожи в области воротниковой зоны. См. также цветную иллюстрацию на с.773.



Рис. 13-15. ПБЦ. Хроническая обструктивная желтуха. Туберозные ксантомы на ягодицах.

ПЕЧЁНОЧНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ [39]

Поражение костей является осложнением хронических заболеваний печени, особенно холестатических, при которых оно наиболее детально изучено. Наблюдаются

боли в костях и переломы. Вероятными причинами этого являются *остеомалация* и *остеопороз*. Исследования при ПБЦ и ПСХ показали, что в большинстве случаев поражение костей обусловлено остеопорозом, хотя определённое значение имеет и остеомалация.



Рис. 13-16. ПБЦ с желтухой, длящейся 3 года. Выраженная двояковогнутая деформация и компрессия тел поясничных позвонков.

Поражение костей проявляется болями в спине (обычно в грудном или поясничном отделе позвоночника), уменьшением роста, компрессией тел позвонков, переломами при минимальных травмах, особенно рёбер. Рентгенография позвоночника позволяет выявить снижение плотности и компрессионные переломы тел позвонков (рис. 13-16).

Минеральная плотность костной ткани может быть определена методом двойной абсорбционной фотометрии. У 31% из 123 женщин, больных ПБЦ, при использовании данного метода было выявлено тяжёлое поражение костей. В дальнейшем у 7% наблюдались переломы [14]. Снижение минеральной плотности костной ткани также выявлено у больных с далеко зашедшим ПСХ с повышенным уровнем билирубина (рис. 13-17).

Патогенез поражения костей окончательно не уточнён. Предполагается участие нескольких факторов. Нормальная структура костной ткани поддерживается равновесием двух разнонаправленных процессов: резорбции кости с помощью остеокластов и

формирования остеобластами новой кости. Перестройка костной ткани начинается с уменьшения числа клеток бездействующих зон кости. Остеокласты, резорбируя кость, формируют лакуны. В дальнейшем эти клетки замещаются остеобластами, которые наполняют лакуны новой костью (остеоидом), коллагеном и другими белками матрикса. Затем происходит кальцийзависимый, а следовательно, и витамин Д-зависимый процесс минерализации остеоида. Метаболические костные нарушения включают две основные формы: остеопению и остеопороз. При остеопорозе наблюдается потеря костной ткани (матрикса и минеральных элементов). При остеопении страдает минерализация остеоида. Верификация костных нарушений при хроническом холестазе проводилась с помощью биопсии и изучения костной ткани с использованием специальных методик.

Исследования показали, что в большей части случаев печёночная остеодистрофия представлена *остеопорозом*. При хронических холестатических заболеваниях выявлено как снижение образования новой кости, так и повышение резорбции костной ткани. Высказано предположение, что в ранней, доцирротической стадии поражения происходит нарушение процесса образования кости, в то время как при циррозе — повышение резорбции [39]. У женщин, не имеющих заболевания печени, в менопаузе усилены процессы образования новой кости и резорбции костной ткани с преобладанием последней [57]. Это может играть роль в поражении костей при ПБЦ у женщин в менопаузе.

Причина остеопороза при хронических холестатических заболеваниях печени окончательно не установлена. Патогенетическое значение могут иметь многие факторы, участвующие в метаболизме костной ткани: витамин Д, кальцитонин, паратгормон, гормон роста, половые гормоны. На состояние костей у больных с хроническим холестазом оказывают влияние такие внешние факторы, как ограниченная подвижность, неполноценное питание, уменьшение мышечной массы. Уровень витамина Д снижается вследствие нарушения всасывания, неадекватного поступления с пищей, недостаточного пребывания на солнце. Однако лечение витамином Д не влияет на состояние костной ткани. Процессы активации витамина Д в печени (25-гидроксирование) и в почках (1-гидроксирование) не нарушены.

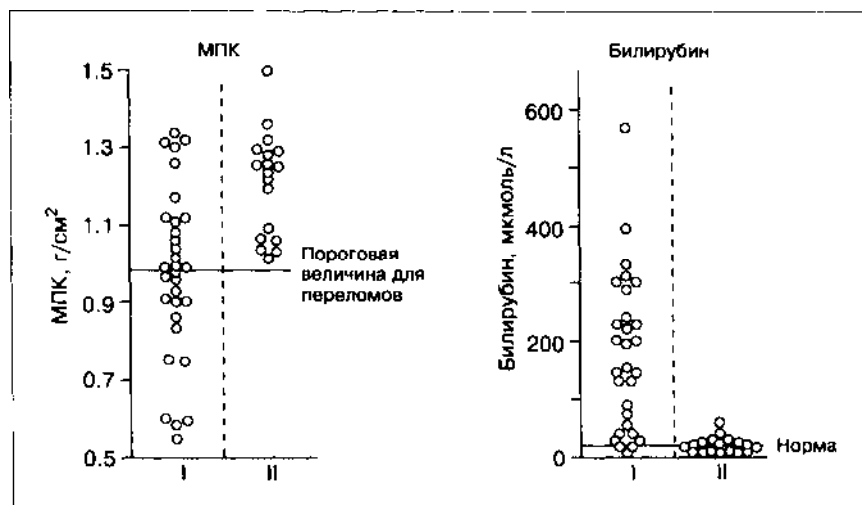


Рис. 13-17. Минеральная плотность кости (МПК) и концентрация билирубина в сыворотке у больных с далеко зашедшим ПБЦ (I) и недавно диагностированным ПБЦ (II) [41].

В недавних исследованиях было показано уменьшение пролиферации остеобластов под действием плазмы, полученной от больных с желтухой; при этом ингибирующее действие оказывал неконъюгированный билирубин, но не жёлчные кислоты [45]. Эти данные позволяют объяснить нарушения формирования костной ткани при хроническом холестазе, однако требуют дальнейшего подтверждения.

Лечение урсодезоксихолевой кислотой не останавливает потерю костной массы у больных с ПБЦ [53]. После трансплантации печени плотность кости повышается лишь через 1–5 лет [5,40]. В течение первого года часто у 35% больных с ПБЦ на-

блюдаются спонтанные переломы. Возможно, одна из причин высокой частоты переломов – применение кортикостероидов с целью иммуносупрессии. Уровень витамина Д не возвращается к нормальному на протяжении нескольких месяцев после трансплантации. В связи с этим рекомендуется заместительная терапия [5].

Определение уровня витамина Д у больных с хроническим холестазом имеет большое значение, так как *остеомалация*, несмотря на редкость, легко поддаётся лечению. При исследовании изоферментов ЩФ сыворотки, помимо печёночной, может быть повышена костная фракция фермента. По уровню кальция и фосфора в сыворотке невозможно предсказать развитие костных изменений. При рентгенографии обнаруживаются изменения, характерные для остеомалации: псевдопереломы, зоны Лоозера. Рентгенография кистей выявляет разрежение костной ткани. При биопсии костей выявляются широкие некальцифицированные остеοидные массы, окружающие трабекулы. Причины снижения уровня витамина Д многочисленны. Больные с хроническим холестазом недостаточно времени проводят на воздухе под солнечными лучами, соблюдают неадекватную диету. Стеаторея, нарушение всасывания могут усугубляться длительным приёмом холестирамина.

Другим проявлением костной патологии является болезненная *остеоартропатия* лодыжек и запястий (рис. 13-18) [27] – неспецифическое осложнение хронических заболеваний печени.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА МЕДИ

Примерно 80% всасываемой меди в норме экскретируется с жёлчью и удаляется с калом. При всех формах холестаза, но особенно при хроническом (например, при ПБЦ, ПСХ, атрезии жёлчных путей), происходит накопление меди в печени в концентрациях, характерных для болезни Вильсона или даже превышающих их [78]. В редких случаях может обнаруживаться пигментное роговичное кольцо, напоминающее кольцо Кайзера–Флейшера [30].



Рис. 13-18. Остеоартропатия при хроническом холестазе. Вновь образованная субпериостальная костная ткань в нижней части большеберцовой кости.

Отложения меди в печени выявляются при гистохимическом исследовании (окраске роданином) и могут быть количественно определены при биопсии. Медьсвязывающий белок обнаруживается при окраске орсеином. Эти методы косвенно подтверждают диагноз холестаза. Медь, накапливающаяся при холестазе, по-видимому, не оказыва-

ет гепатотоксического действия [26]. Электронная микроскопия обнаруживает медь в электронноплотных лизосомах, однако характерные для болезни Вильсона изменения органелл, связанные с действием цитозольной меди, не наблюдаются. При холестазах медь накапливается внутри гепатоцита в нетоксичной форме.

РАЗВИТИЕ ПЕЧЁНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Печёночно-клеточная недостаточность развивается медленно, функция печени при холестазах долгое время остается сохранной. Печёночная недостаточность присоединяется при длительности желтухи 3–5 лет; об этом свидетельствуют быстрое нарастание желтухи, появление асцита, отёков, снижение уровня альбумина в сыворотке. Кожный зуд уменьшается, кровоточивость не поддается лечению парентеральным введением витамина К. В терминальной стадии развивается печёночная энцефалопатия.

Микросомальное окисление лекарств. У больных с внутрипеченочным холестазом наблюдается уменьшение содержания цитохрома P450 пропорционально тяжести холестаза [48].

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (рис. 13-19) [22]

Помимо таких ярких признаков, как желтуха и кожный зуд, при холестазах наблюдаются другие, менее заметные проявления, изученные в основном при обструкции жёлчных путей. Могут наблюдаться серьёзные осложнения, если больной ослаблен (дегидратация, кровопотеря, операции, лечебно-диагностические манипуляции). Изменяется деятельность сердечно-сосудистой системы, нарушаются сосудистые реакции в ответ на артериальную гипотензию (вазоконстрикция). Повышается чувствительность почек к повреждающему действию артериальной гипотензии и гипоксии [31]. Нарушаются защитные реакции организма при сепсисе, заживлении ран. Увеличение протромбинового времени корректируется введением витамина К, однако причиной нарушений коагуляции может являться дисфункция тромбоцитов. Слизистая оболочка желудка становится более подверженной язвообразованию. Причины таких изменений разнообразны. Жёлчные кислоты и билирубин нарушают метаболизм и функцию клеток. Изменение состава липидов сыворотки влияет на структуру и функцию мембран. Повреждающее действие может оказывать эндотоксемия. Таким образом, метаболические и функциональные нарушения у больных с холестазом и выраженной желтухой при определённых условиях (операции, лечебно-диагностические манипуляции) могут привести к развитию острой почечной недостаточности, кровотечения, сопровождаются плохим заживлением ран и высоким риском развития сепсиса.

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

Изменения периферической крови при холестазах включают появление мишеневидных эритроцитов вследствие накопления холестерина в мембранах и увеличения площади клеточной поверхности.

Анемия при внепеченочном холестазах развивается вследствие присоединения инфекции, кровопотери или как проявление злокачественной опухоли. Нейтрофильный лейкоцитоз может свидетельствовать в пользу бактериального холангита или опухоли.

БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

В сыворотке крови повышается уровень всех компонентов жёлчи в результате нарушения экскреции жёлчи. Процесс конъюгации не нарушен.

Уровень билирубина в сыворотке (конъюгированного, этерифицированного) повышается в течение первых 3 нед холестаза, а затем колеблется, сохраняя тенденцию к росту. При разрешении холестаза уровень билирубина возвращается к норме постепенно, что

связано с образованием билиальбумина, в котором билирубин ковалентно связан с альбумином.

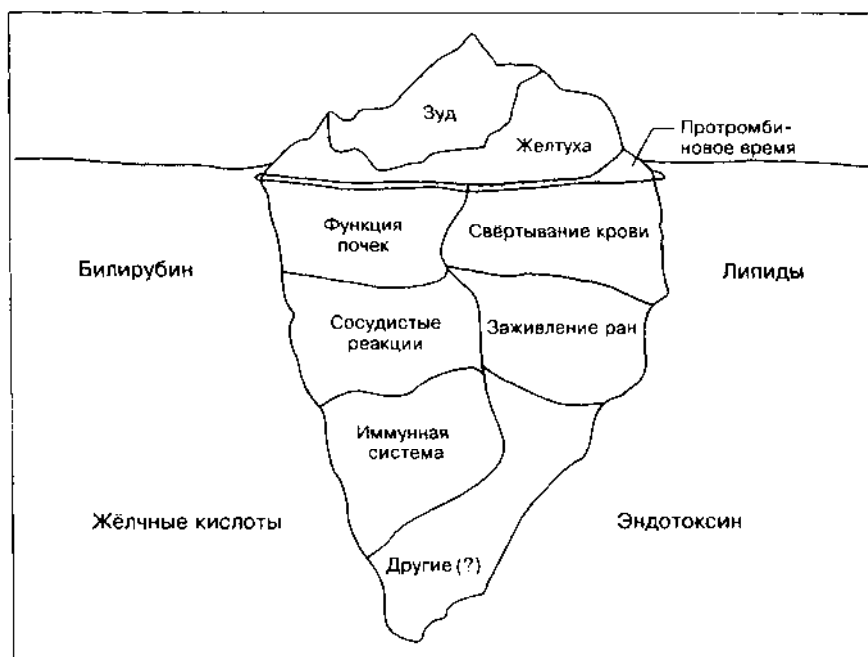


Рис. 13-19. Внепеченочные эффекты холестаза. Зуд и желтуха — явные симптомы (верхушка айсберга). Однако клиницист должен учитывать и другие проявления. Факторами, имеющими патогенетическое значение, являются жёлчные кислоты, билирубин, изменение состава липидов и эндотоксин.

Повышен *уровень ЩФ* (обычно более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) и *ГГТП* вследствие усиления синтеза или высвобождения из печёночных плазматических мембран.

Уровень *общего холестерина* в сыворотке повышен, но не постоянно. При хроническом холестазе значительно повышается уровень общих липидов, особенно фосфолипидов и общего холестерина, что связано с усилением синтеза, регургитацией холестерина и лецитина жёлчи в кровоток, а также снижением активности лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ). Уровень триглицеридов повышается незначительно. Несмотря на высокое содержание липидов, сыворотка относительно прозрачна и не имеет молочного вида, что обусловлено поверхностно активными свойствами фосфолипидов, поддерживающих другие липиды в растворённом состоянии. В терминальной стадии уровень холестерина может снижаться.

Повышен *уровень сывороточных липопротеинов (ЛП)* [51], в основном за счёт Л П низкой плотности (ЛПНП) (альфа₂, бета). Концентрация ЛП высокой плотности снижена.

Вследствие снижения активности ЛХАТ при холестазе в печени синтезируются необычные ЛП [1]. Состав их отличается от состава ЛП, обнаруживаемых при атеросклерозе. При длительном холестазе не наблюдается образования атером. Атипичные ЛП при электронной микроскопии имеют вид дисковидных частиц.

ЛП-Х представляют собой сферические частицы (70 нм в диаметре) и связаны с фракцией ЛПНП [60]. Они выявляются при вне- и внутрипеченочном холестазе и не имеют существенного диагностического значения.

При холестазе в крови накапливаются *тригидроксижёлчные кислоты*.

Уровень альбумина и глобулинов при остром холестазе не меняется. С развитием билиарного цирроза уровень альбумина сыворотки может снижаться.

Уровень аспарагиновой аминотрансферазы обычно не превышает 100 МЕ/л.

Моча. Обнаруживается конъюгированный билирубин. Уробилиноген экскретируется пропорционально количеству жёлчи, выделившейся в двенадцатиперстную кишку.

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

При наличии лихорадки у больного с обструкцией жёлчных путей или ПСХ необходимо исследование культуры крови. У больных с обструкцией протоков камнями или злокачественной опухолью, а также у больных склерозирующим холангитом после инвазивных исследований может развиваться сепсис, обусловленный прежде всего грамотрицательной микрофлорой. Бактериальная микрофлора жёлчи у больных с частичной билиарной обструкцией и холангитом по составу может напоминать микрофлору кишечника. Развитие сепсиса в этих условиях определяется степенью обструкции и соответственно давлением в жёлчных путях.

Диагностические подходы

Разграничение внутри- и внепеченочного холестаза возможно на основании тщательного сбора анамнеза и объективного обследования. *Боль* в правом подреберье наблюдается при камнях в протоках, опухолях, заболеваниях жёлчного пузыря. *Лихорадка* и *ознобы* могут наблюдаться при холангите у больных с камнями в протоках или с посттравматическими стриктурами жёлчных путей (*перемежающаяся жёлчная лихорадка Шарко*). Имеет значение выяснение *приёма* больным *лекарств*, которые могут привести к холестазу. При *наличии неспецифического язвенного колита* высока вероятность ПСХ. Бугристая поверхность печени при пальпации может свидетельствовать в пользу её поражения *метастазами*. Другие пальпируемые образования в животе могут указывать на источник метастазов (рак желудка или толстой кишки). Ректальное исследование, эндоскопические методы (в том числе сигмоскопия) могут помочь в выявлении опухоли. Наличие увеличенного жёлчного пузыря предполагает некалькулёзную билиарную обструкцию.

В то же время результаты клинических и биохимических исследований не всегда позволяют разграничить внутри- и внепеченочный холестаз. Некоторые больные с внепеченочной обструкцией ошибочно расцениваются как имеющие внутрипеченочный холестаз, и наоборот, у многих больных с внутрипеченочным холестазом предполагается внепеченочная обструкция. Большое значение имеет алгоритм диагностического обследования (рис. 13-20 и 13-21). В первую очередь должно быть выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) в реальном времени, позволяющее разграничить холестаз с расширенными и нерасширенными протоками. При выявлении расширения протоков необходимо проведение холангиографии (см. главу 29).

Методом выбора является ЭРХПГ, за исключением тех случаев, когда невозможен доступ к печёчному протоку (например, при гепатикоеюностомии). При невозможности ретроградного заполнения жёлчных путей используется ЧЧХГ. Оба метода позволяют дренировать жёлчные пути при их обструкции, однако при эндоскопическом подходе наблюдается меньшая частота осложнений. Кроме того, при ЭРХПГ возможно проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии для удаления камней.

При отсутствии ультразвуковых признаков расширения жёлчных протоков ход дальнейшего обследования определяется клиническими данными. При подозрении на поражение протоков (камни или ПСХ) выполняют ЭРХПГ. Если при холангиографии патологические изменения отсутствуют, следует обсудить возможность биопсии печени.

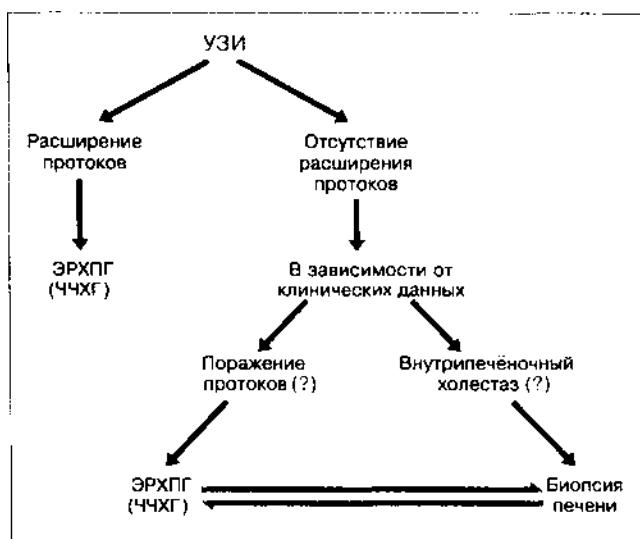


Рис. 13-20. Диагностический алгоритм при холестазе. ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; ЧЧХГ — чрескожная чреспечёночная холангиография (прибегают при невозможности ЭРХПГ).



Рис. 13-21. Выбор тактики лечения при обструкции жёлчных путей.

При подозрении на внутрипечёночный холестаз (лекарственный холестаз, ПБЦ) биопсию печени выполняют в первую очередь. Если при биопсии обнаруживаются изменения в крупных протоках, необходимо проведение ЭРХПГ.

Биопсия печени при холестатической желтухе безопасна, однако при выраженной желтухе с увеличением протромбинового времени необходимо предварительное введение витамина К. Больным с обструкцией жёлчных путей биопсия печени для подтверждения диагноза не показана; УЗИ и холангиография дают необходимую информацию.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Внепеченочный холестаз

Причинами внепеченочного холестаза являются камни общего жёлчного протока (см. главу 3.1), рак поджелудочной железы и фатерова соска (см. главу 33), холангиокарцинома (см. главу 34), доброкачественные стриктуры протоков (см. главу 32) и инфекции жёлчных протоков (см. главу 27). Доброкачественные стриктуры протоков и холангиокарцинома могут являться причиной обструкции протоков при ПСХ (см. главу 15).

Поражение крупных жёлчных протоков без расширения внутрипеченочных протоков

В некоторых случаях поражение внепеченочных протоков не сопровождается расширением внутрипеченочных протоков, *симулируя* внутрипеченочный холестаз. Примером служит интермиттирующая обструкция камнем общего жёлчного протока, предположение о которой возникает на основании анамнестических данных (УЗИ может оказаться неинформативным). При ряде заболеваний поражаются вне- и внутрипеченочные протоки. Сочетание вне- и внутрипеченочного холестаза наблюдается, например, при первичном и вторичном (обусловленном длительным наличием камней в протоках и сепсисом) склерозирующем холангите, редко при саркоидозе и гистиоцитозе X (см. главу 15).

Внутрипеченочный холестаз

(рис. 13-22; табл. 13-2)

Патологический процесс при внутрипеченочном холестазе локализуется внутри печени на участке от микросом гепатоцитов до крупных жёлчных протоков. Основные клинические проявления и данные биохимического анализа крови идентичны таковым при внепеченочном холестазе. Наличие бактериального холангита с повышением температуры тела до фебрильной нехарактерно. Печень не всегда увеличена и обычно безболезненна. Внутрипеченочные протоки не расширены.

Гепатоцеллюлярный холестаз

Механизм развития сложен. В основе лежит повреждение внутриклеточных мембран. Утечка солей жёлчных кислот через дефекты канальцев, нарушение гидроксилирования холестерина в процессе синтеза жёлчных кислот в эндоплазматическом ретикулуле приводят к уменьшению экскреции фракции жёлчи, зависящей от жёлчных кислот. Вследствие ингибирования канальцевой АТФазы нарушается и ток жёлчи, не зависящий от жёлчных кислот.

Вирусный гепатит, холестатический вариант (см. главу 16). Наличие в анамнезе факторов риска инфицирования вирусами и продромального периода помогает в диагностике. Морфологическое исследование выявляет картину острого вирусного гепатита.

Острый алкогольный гепатит, холестатический вариант (см. главу 20). Характерны злоупотребление алкоголем, значительное увеличение и болезненность печени, часто множественные сосудистые звездочки на коже. Диагностическое значение имеют данные морфологического исследования печени. Может наблюдаться сочетание с хроническим панкреатитом.

Холестаз может быть выражен у некоторых больных с *криптогенным крупноузловым циррозом* печени.

Изменения канальцевых мембран

В эту группу входят холестаза вследствие приёма пероральных контрацептивов (см. главу 18) и холестаза последнего триместра беременности (см. главу 25).

Лекарства, вызывающие холестаза, включают препараты группы промазина, сульфаниламиды длительного действия, антибиотики и антитиреоидные препараты (см. главу 18). Важны анамнестические сведения и данные морфологического исследования печени, имеющие обычно диагностическое значение.

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаза

Редкое состояние, характеризующееся множественными эпизодами холестатической желтухи [12,88]. Межрецидивные интервалы могут длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. Необходимо исключение обструкции общего жёлчного протока с помощью эндоскопической или чрескожной холангиографии, а также других причин холестазы, например лекарств. У больного, впервые описанного в литературе, наблюдалось 22 рецидива и произведены 3 лапаротомии [88]. У другого больного отмечено 27 рецидивов на протяжении 38 лет.

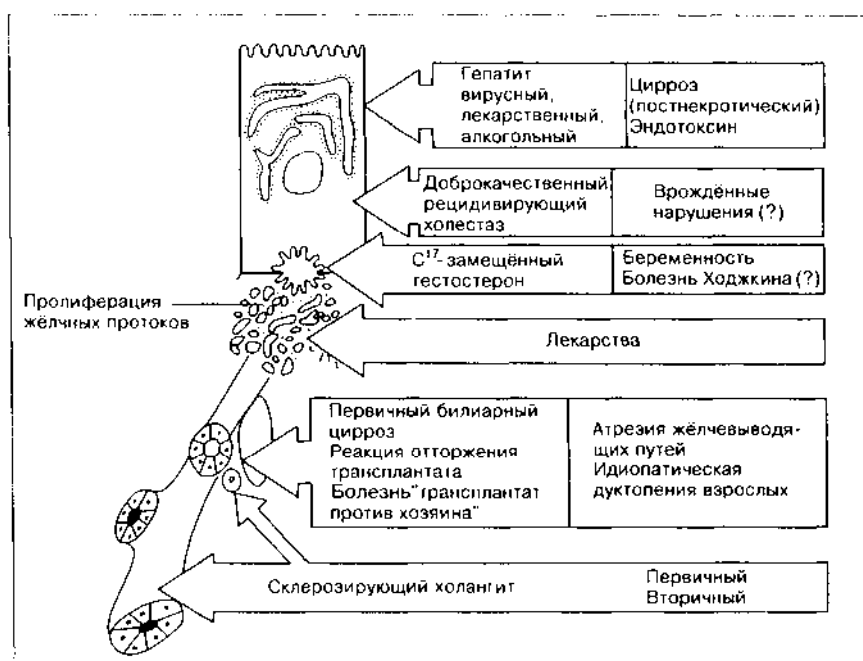


Рис. 13-22. Классификация внутрипеченочного холестазы в соответствии с локализацией поражения.

Таблица 13-2. Внутрипеченочный холестаза

Тип	Диагностика
Гепатоцеллюлярный	
Вирсусный гепатит	Анамнез; типичное начало; маркёры вирусом гепатита А, В, С
Алкогольный гепатит	Анамнез; увеличенная болезненная печень; сосуоистые звёзочки; биопсия печени
Лекарства	Анамнез; начало в течение 6 нед после приёма лекарства; биопсия печени
Половые гормоны (канальцевый)	Гормональная терапия; уменьшение после отмены; биопсия печени
Доброкачественный рецидивирующий холестаза	Рецидивы; отсутствие изменений при холангиографии и в межрецидивном периоде при биопсии печени

Обусловленный жёлчными кислотами	Встречается редко; часто носит семейный характер
Поражение жёлчных протоков	
Атрезия	Анамнез; возраст; биопсия печени
ПБЦ	Женщины; начало с зуда; наличие антимитохондриальных анти-тел; повышение уровня IgM в сыворотке; биопсия печени
ПСХ	Сочетание с неспецифическим язвенным колитом; ЭРХПГ

Рецидив начинается с зуда кожи, иногда с гриппоподобного состояния и рвоты. У 25–50% больных наблюдаются боли в животе [12]. Часто беспокоят слабость, отсутствие аппетита и похудание. Повышается уровень ЩФ, однако уровень трансаминаз остается нормальным. Затем присоединяется желтуха, персистирующая в течение 3–4 мес.

При биопсии печени обнаруживаются холестаз, жёлчные тромбы, расширение портальных трактов, моноклеарные клетки и дегенерация гепатоцитов преимущественно в зоне 1. Морфологическая картина и функция печени в период ремиссии нормальные.

Этиология. В пользу генетической природы свидетельствуют раннее начало, обычно в возрасте до 10 лет, и семейные случаи болезни. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование дефекта хромосомы 18, который может обуславливать нарушения метаболизма жёлчных кислот, экскреции жёлчи или её гуморальной регуляции.

Роль факторов окружающей среды предполагается на основании обнаружения у ряда больных признаков аллергического диатеза (кожные высыпания). Рецидивы заболевания могут наблюдаться в определённое время года.

Лечение. Рецидивы холестаза имеют различную длительность и самостоятельно разрешаются. Эффект кортикостероидов, по-видимому, незначителен. Са-аденозилметионин неэффективен [28]. Результаты применения урсодезоксихолевой кислоты противоречивы.

Холестаз, обусловленный жёлчными кислотами

Токсичные жёлчные кислоты оказывают детергентное действие в отношении канальцевых мембран и не способны адекватно образовывать мицеллы.

Литохолевая кислота — жёлчная кислота, образующаяся в норме, которая уменьшает ток жёлчи, не зависящий от жёлчных кислот, путем ингибирования Na^+ , K^+ -АТФазы и повреждения канальцевых мембран. Литохолевая кислота образуется в толстой кишке, всасывается и поступает в печень, где происходит её обезвреживание и предотвращение повреждающего (холестатического) действия.

Моногидроксижёлчные кислоты, такие как 3- α -гидрокси-5-холенат, накапливаются в канальцевых мембранах и оказывают холестатическое действие. Эти кислоты обнаружены в жёлчи новорождённых с холестазом, однако их роль и механизмы действия окончательно не установлены.

Копростановая кислота [38], или С27-«аллигаторная» жёлчная кислота, обнаружена у двух детей (из разных семей), имевших холестаз от рождения и умерших вскоре от цирроза печени. Предполагается дефект фермента, катализирующего С24-гидроксилирование.

Болезнь Байлера. Тяжёлый холестаз с фатальным течением впервые описан у кровных родственников в семье Байлеров, принадлежавшей к секте аманитов [20]. Смертельный исход наблюдается обычно до 8-летнего возраста. Наследование аутосомно-рецессивное, патологический ген локализуется на хромосоме 18 [15], как и при доброкачественном рецидивирующем холестазе. Предполагается нарушение функции микрофиламентов или канальцевой мембраны, в результате чего конъюгированные жёлчные кислоты не могут экскретироваться. Отмечены хорошие результаты трансплантации печени.

Синдром Зельвегера. В основе синдрома очень редкий дефект пероксисом гепатоцитов, при котором нарушено окисление боковых цепей жёлчных кислот. В жёлчи и крови больных обнаруживаются С27-жёлчные кислоты. Возможны другие дефекты фермен-

тов, при которых новорождённые умирают вскоре после рождения [59]. Следует рассмотреть возможность применения жёлчных кислот [77].

Другие причины холестаза

Холестаз при тяжёлых бактериальных инфекциях, особенно у детей и больных после операций, является преимущественно гепатоцеллюлярным. Он может быть обусловлен ингибирующим влиянием эндотоксина на Na^+ , K^+ -АТФазу.

Холестаз развивается у больных при *длительном парентеральном питании*, особенно у новорождённых (см. главу 24), но может наблюдаться также у взрослых [71]. Развитие холестаза может быть связано с литохолевой кислотой, образующейся в кишечнике путем 7α -дегидроксилирования под влиянием бактерий.

Болезнь Ходжкина может осложниться выраженным холестазом даже при отсутствии избыточного гемолиза или вовлечения в опухолевый процесс печени и крупных жёлчных протоков. Может наблюдаться исчезновение внутрипеченочных жёлчных протоков [43] (см. главу 4).

Образование нерастворимых преципитатов в жёлчи. Неконъюгированный билирубин может осаждаться в виде внутрипеченочных пигментных камней или стустков жёлчи при *муковисцидозе*, приёме *беноксипрофена* (см. главу 18).

Протопорфирины могут осаждаться в канальцах при *эритропоэтической протопорфирии*.

Атрезия внутрипеченочных протоков (холангиопатия детей; см. главу 24) обусловлена, вероятно, повреждением внутрипеченочных жёлчных протоков под влиянием вирусной инфекции. Уменьшение количества внутрипеченочных жёлчных протоков всё чаще описывается у подростков и взрослых [13, 29] и может представлять собой форму атрезии жёлчных путей у детей (несиндромного типа) с поздним началом [13], носить семейный характер или индуцироваться лекарствами [19].

Остаётся неясным патогенетическое значение высокого содержания цинка, выявленного в небольших группах детей, страдающих тяжёлым холестатическим заболеванием печени [68].

Первичный билиарный цирроз описан в главе 14, *первичный склерозирующий холангит* — в главе 15.

Лечение

БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ

Показания к оперативному или консервативному лечению определяются причиной обструкции и состоянием больного. При холедохолитиазе прибегают к эндоскопической папиллосфинктеротомии и удалению камня (см. главу 29). При обструкции жёлчных путей злокачественной опухолью у операбельных больных оценивают её резектабельность. При невозможности оперативного лечения и удаления опухоли жёлчные пути дренируют при помощи эндопротеза, устанавливаемого эндоскопическим или, при неудаче, чрескожным путём. Альтернативой является наложение билиодигестивных анастомозов. Выбор метода лечения зависит от состояния больного и технических возможностей.

Подготовка больного к любому из данных видов лечения важна с позиций предупреждения осложнений, в том числе почечной недостаточности, наблюдающейся у 5–10% больных [31], и сепсиса. *Нарушения свёртывания крови* подлежат коррекции парентеральным введением витамина К. Для предупреждения *дегидратации* и *артериальной гипотензии*, которые могут привести к острому канальцевому некрозу, вводят внутривенно жидкости (обычно 0,9% раствор натрия хлорида) и осуществляют мониторинг водного баланса. Для поддержания функции почек используют *маннитол*, однако перед его применением больной не должен быть обезвоженным. Результаты недавно проведённых ис-

следований заставляют усомниться в эффективности маннитола [37]. Нарушение функции почек после операции отчасти может быть обусловлено циркулированием эндотоксина, усиленно всасывающегося из кишечника. Для уменьшения всасывания эндотоксина назначают внутрь дезоксихолевую кислоту или лактулозу, которые, по-видимому, предотвращают повреждение почек в послеоперационном периоде [67]. Эти препараты неэффективны в тех случаях, когда почечная недостаточность имела место до операции.

Для уменьшения риска септических осложнений после операций и лечебно-диагностических манипуляций предварительно назначают антибиотики. Длительность лечения после манипуляций зависит от того, насколько выражены признаки септических осложнений и насколько успешной была билиарная декомпрессия.

Важными факторами, определяющими высокую послеоперационную смертность и частоту осложнений, являются исходный показатель гематокрита 30% и ниже, уровень билирубина более 200 мкмоль/л (12 мг%) и обструкция жёлчных путей злокачественной опухолью [21]. Уменьшить выраженную желтуху в предоперационном периоде можно путём чрескожного наружного дренирования жёлчных путей или эндоскопического эндопротезирования, однако эффективность этих процедур не была подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях [52].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение зуда (табл. 13-3) [72]

Дренирование жёлчных путей. Зуд у больных с билиарной обструкцией исчезает или значительно уменьшается через 24–48 ч после наружного или внутреннего дренирования жёлчных путей.

Холестирамин. При применении этой ионообменной смолы у больных с частичной билиарной обструкцией зуд исчезает через 4–5 сут. Предполагается, что холестирамин уменьшает зуд, связывая соли жёлчных кислот в просвете кишечника и удаляя их с калом, однако данный механизм действия является лишь предположительным, так как причина зуда при холестазах остаётся неясной. При приёме холестирамина в дозе 4 г (1 пакетик) до и после завтрака появление препарата в двенадцатиперстной кишке совпадает с сокращениями жёлчного пузыря. При необходимости возможно дальнейшее увеличение дозы (по 4 г перед обедом и ужином). Поддерживающая доза составляет обычно 12 г/сут. Препарат может вызывать тошноту и отвращение к нему. Применение препарата особенно эффективно для борьбы с зудом у больных с ПБЦ, ПСХ, атрезией и стриктурами жёлчных протоков. Отмечается снижение уровня жёлчных кислот и холестерина в сыворотке, уменьшение или исчезновение ксантом.

Холестирамин повышает содержание жира в кале даже у здоровых людей. Необходимо использовать препарат в минимальных эффективных дозах. Возможно развитие гипопротромбинемии вследствие ухудшения всасывания витамина К, что является показанием к его внутримышечному введению.

Холестирамин может связывать кальций, другие жирорастворимые витамины и лекарства, участвующие в энтерогепатической циркуляции, особенно дигитоксин. Холестирамин и другие препараты должны приниматься отдельно.

Урсодезоксихолевая кислота (13–15 мг/кг в сутки) может уменьшить зуд у больных с ПБЦ вследствие холеретического действия или уменьшения образования токсичных жёлчных кислот [70]. Применение урсодезоксихолевой кислоты сопровождается улучшением биохимических показателей при холестазах, индуцированных лекарствами [69], однако противозудное действие препарата при различных холестатических состояниях не доказано.

Таблица 13-3. Медикаментозное лечение зуда

Традиционное	Холестирамин
Эффект непостоянный	Антигистаминные; урсодезоксихолевая кислота; фенобарбитал
Требуется осторожности	Рифампицин
Эффективность изучается	Налоксон, налмефен; ондансетрон;

Антигистаминные препараты используются только благодаря их седативному действию.

Фенобарбитал может уменьшить зуд у больных, резистентных к другим видам лечения.

Антагонист опиатов *наллоксон*, по данным рандомизированного контролируемого исследования, уменьшал зуд при внутривенном введении [7], однако препарат непригоден для длительного использования. При применении перорального антагониста опиатов налмефена получены обнадеживающие результаты. Ожидаются результаты дальнейших контролируемых исследований [8]; в настоящее время коммерческие формы препарата отсутствуют.

Антагонист 5-гидрокситриптаминовых рецепторов 3-го типа *ондансетрон* приводил к уменьшению зуда в рандомизированном исследовании [75]. Побочные эффекты включают запоры и изменения функциональных проб печени. Необходимы дальнейшие исследования этого препарата.

Снотворный препарат для внутривенного введения *пропофол* уменьшал зуд у 80% больных [10]. Изучен эффект только При непродолжительном применении.

S-аденозил-L-метионин, улучшающий текучесть мембран и дающий антиоксидантный и многие другие эффекты, применён для лечения холестаза [65]. Результаты лечения противоречивы, применение препарата не выходит в настоящее время за рамки экспериментальных исследований.

Рифампицин (300–450 мг/сут) уменьшает зуд в течение 5–7 сут [18,34], что может быть обусловлено индукцией ферментов или ингибированием захвата жёлчных кислот. Возможные побочные эффекты включают образование камней жёлчного пузыря, снижение уровня 25-ОН-холекальциферола, влияние на метаболизм лекарств и появление антибиотикоустойчивой микрофлоры. Безопасность длительного применения рифампицина пока не установлена, поэтому для лечения этим препаратом необходимы тщательный подбор больных и наблюдение.

Стероиды. Глюкокортикоиды уменьшают зуд, однако при этом значительно ухудшают состояние костной ткани, особенно у женщин в постменопаузе.

Метилтестостерон в дозе 25 мг/сут сублингвально уменьшает зуд в течение 7 дней [54] и применяется у мужчин. Анаболические стероиды, такие как станазол (5 мг/сут) [87], оказывает менее вирилизующее действие при той же эффективности. Эти препараты усиливают желтуху и могут явиться причиной внутрипеченочного холестаза у здоровых людей (см. главу 18). Они не оказывают влияния на функцию печени, однако их следует применять только при рефрактерном кожном зуде и в минимальных эффективных дозах.

Плазмаферез используется при рефрактерном зуде, сочетающемся с гиперхолестеринемией и ксантоматозной невропатией. Процедура даёт временный эффект, является дорогостоящей и трудоёмкой.

Фототерапия. УФ-облучение по 9–12 мин ежедневно может уменьшить зуд и пигментацию.

Трансплантация печени может оказаться единственным средством лечения некоторых больных с рефрактерным кожным зудом.

Диета (табл. 13-4)

Отдельную проблему представляет дефицит солей жёлчных кислот в просвете кишечника. Диетические рекомендации включают адекватный приём белка и поддержание необходимой калорийности пищи. При наличии стеатореи приём нейтральных жиров, которые плохо переносятся, недостаточно всасываются и ухудшают всасывание кальция, ограничивают до 40 г/сут. Дополнительным источником жиров могут служить триглицериды со средней длиной цепи (ТСЦ) в виде эмульсии (например, молочного коктейля). ТСЦ перевариваются и всасываются в виде свободных жирных кислот даже при отсутствии жёлчных кислот в просвете кишечника. Значительное количество ТСЦ содержится в препарате «Ликвиген» (Scientific Hospital Supplies Ltd, Великобритания) и кокосовом масле для жарки и салатов. Необходим также дополнительный приём кальция.

Таблица 13-4. Лечение хронического холестаза

Диетические жиры (при наличии стеатореи)
Ограничение нейтральных жиров (40 г/сут)
Дополнительный приём ТСЦ (до 40 г/сут)
Жирорастворимые витамины* внутрь:
К (10 мг/сут) А (25 000 МЕ/сут)
D (400-4000 МЕ/сут) внутримышечно:
К (10 мг 1 раз в месяц)
А (100 000 МЕ 3 раза в месяц)
D (100 000 МЕ 1 раз в месяц)
Кальций: обезжиренное молоко кальций внутрь

* Начальные дозы и путь введения зависят от тяжести гиповитаминоза, выраженности холестаза, наличия жалоб; поддерживающие дозы — от эффективности лечения. Пояснения к назначению витамина Е приведены в тексте.

При остром холестазе увеличение протромбинового времени может свидетельствовать о наличии гиповитаминоза К. Рекомендуется парентеральное введение витамина К в дозе 10 мг/сут в течение 2–3 дней; протромбиновое время обычно нормализуется через 1–2 сут.

При хроническом холестазе необходим контроль протромбинового времени, а также уровня витаминов А и Д в сыворотке. В случае необходимости следует проводить заместительную терапию витаминами А, Д и К перорально или парентерально в зависимости от тяжести гиповитаминоза, наличия желтухи и стеатореи и эффективности лечения. При невозможности определения уровня витаминов в сыворотке заместительная терапия проводится эмпирически, особенно при наличии желтухи. Лёгкое образование кровоподтёков предполагает дефицит протромбина и витамина К.

Нарушение сумеречного зрения лучше поддаётся коррекции при пероральном приёме витамина А, чем при внутримышечном его введении [86]. Витамин Е не всасывается [3], в связи с этим детям при наличии хронического холестаза необходимо парентеральное введение токоферола ацетата в дозе 10 мг/сут. В остальных случаях возможен пероральный приём в дозе 200 мг/сут.

Поражение костей

Остеопения при холестатических заболеваниях проявляется преимущественно остеопорозом. Нарушение всасывания витамина Д с развитием остеомалации менее характерно. Необходимы контроль уровня 25-гидроксивитамина Д в сыворотке и денситометрия, определяющая степень выраженности остеопении.

При выявлении гиповитаминоза Д назначают заместительную терапию в дозе 50 000 МЕ витамина Д внутрь 3 раза в неделю [39] или 100 000 МЕ внутримышечно 1 раз в месяц. Если при пероральном приёме уровень витамина Д в сыворотке не нормализуется, необходимо увеличение дозы или парентеральное введение витамина. При наличии желтухи или длительном течении холестаза без желтухи целесообразен профилактический приём витамина Д; если невозможно определить концентрацию витамина в сыворотке, профилактическое лечение назначают эмпирически. В условиях, когда уровень витамина Д в сыворотке не контролируется, парентеральный путь введения предпочтительнее перорального.

При лечении остеомалации с наличием симптомов методом выбора является пероральное или парентеральное введение 1,25-дигидроксивитамина Д₃ — биологически чрезвычайно активного метаболита витамина Д, имеющего короткий период полураспа-

да. В качестве альтернативы применяется 1α -витамин D_3 , однако его метаболическая активность проявляется только после 25-гидроксирования в печени.

Проблема предупреждения остеопороза при хроническом холестазе изучена в небольшом числе исследований. Диета должна быть сбалансированной с добавлением кальция. Ежедневная доза кальция должна составлять по крайней мере 1,5 г в виде растворимого кальция или глюконата кальция. Больным рекомендуют приём обезжиренного молока, дозированное пребывание на солнце или УФ-облучение. Необходимо увеличить физическую активность, даже при тяжёлой остеопении (в этих случаях рекомендуют умеренные нагрузки, комплексы специальных упражнений).

Следует избегать приёма кортикостероидов, которые ухудшают течение остеопороза. У женщин в постменопаузе целесообразна заместительная терапия эстрогенами. В небольшой группе больных с ПБЦ на фоне лечения эстрогенами не отмечалось нарастания холестаза, наблюдалась тенденция к уменьшению потери костной ткани [17].

Не установлено преимуществ применения бифосфонатов и кальцитонина при поражении костей у больных с холестазом. У больных с ПБЦ в небольшом исследовании отмечалось повышение плотности костной ткани при лечении фторидами [36], однако в более крупных исследованиях уменьшения частоты переломов при постменопаузальном остеопорозе не отмечено, и эффективность этих препаратов остаётся спорной.

При сильных болях в костях эффективно внутривенное введение кальция (15 мг/кг в сутки в виде глюконата кальция в 500 мл 5% раствора глюкозы в течение 4 ч) ежедневно в течение примерно 7 дней. При необходимости курс лечения повторяют [2].

После трансплантации печени поражение костной ткани усугубляется, поэтому необходимо продолжить лечение препаратами кальция и витамина Д.

В настоящее время отсутствует специфическое лечение болей, обусловленных периостальной реакцией. Обычно используют анальгетики. При артропатии может оказаться эффективной физиотерапия.

Глава 14. ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — заболевание неизвестной этиологии, при котором постепенно разрушаются внутрипеченочные жёлчные протоки. Впервые заболевание было описано Аддисоном и Галлом в 1851 г. [1], а затем — Хано [40]. Из-за высокого уровня холестерина в сыворотке и наличия ксантом на коже заболевание стали называть ксантоматозным билиарным циррозом [60]. Термин «первичный билиарный цирроз» предложили Аренс и соавт. [2]. Этот термин не совсем точен, так как на ранних стадиях заболевания узлы регенерации не выявляются и цирроза ещё нет. Более правильным было бы название «хронический негнойный деструктивный холангит» [89], однако оно не вытеснило общепринятый термин «первичный билиарный цирроз».

Этиология

Заболевание сопровождается выраженными иммунными нарушениями, которые, как установлено [29, 33], связаны с разрушением жёлчных протоков. Эпителий жёлчных протоков оказывается инфильтрированным цитотоксическими Т-лимфоцитами [118] и Т4-лимфоцитами, рестриктивными по HLA II класса. В результате цитотоксические Т-лимфоциты повреждают эпителий жёлчных протоков. Цитокины, вырабатываемые активированными Т-лимфоцитами, способствуют повреждению клеток печени [65]. Количество и активность супрессорных Т-лимфоцитов снижаются (рис. 14-1) [6]. Роль иммунной системы в разрушении протоков доказывают усиление выработки антигенов класса I HLA и экспрессия *de novo* антигенов класса II HLA [6].

ПБЦ — пример нарушения иммунорегуляции, при котором утрачивается толерантность к тканям, несущим большое количество антигенов гистосовместимости. Как и почему в жёлчных протоках происходят эти нарушения и какова природа этих «ауто-

антигенов», неизвестно. Пусковыми факторами иммунопатологической реакции могут послужить вирусные, бактериальные, некоторые другие неоантигены, возможно, просто нарушение иммунорегуляции.

Во многих отношениях ПБЦ напоминает болезнь «трансплантат против хозяина», наблюдаемую, например, после пересадки костного мозга, когда иммунная система становится сенсibilизированной к чужеродным белкам системы HLA [26]. При этих заболеваниях в жёлчных протоках развиваются сходные структурные изменения. Поражаются другие протоки, эпителий которых содержит большие количества антигенов класса II HLA, например протоки слёзных желез и поджелудочной железы. Заболевание может протекать по типу сухого синдрома.

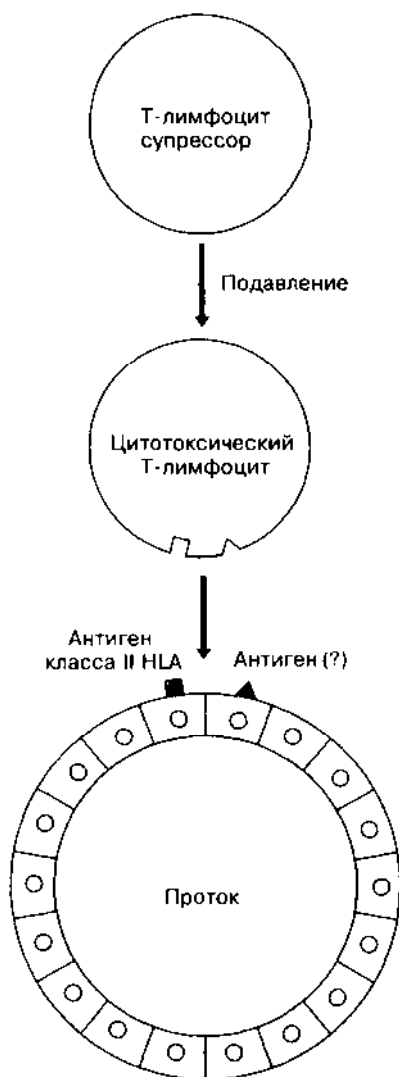


Рис. 14-1. ПБЦ: на жёлчных протоках представлены антигены HLA класса II и другие неизвестные антигены. Подавление Т-супрессоров привело к снижению толерантности к билиарным антигенам.

Эпителиоидноклеточные гранулёмы свидетельствуют о реакции гиперчувствительности замедленного типа. Они выявляются на ранней стадии на фоне ярких клинических проявлений и, возможно, свидетельствуют о более благоприятном прогнозе [55].

В печени задерживается медь, но не в гепатотоксичной форме [23].

Антигены и антитела к митохондриям

Антимитохондриальные антитела (АМА) выявляются в крови почти 100% больных с ПБЦ [70, 111]. Они не являются органе- или видоспецифичными. Антигены, против которых направлены эти антитела, находятся на внутренней мембране митохондрий (рис. 14-2) [102]. Для сыворотки больных с ПБЦ специфичен антигенный компонент М2. Выявлено четыре антигенных полипептида М2, все они входят в состав пируват-дегидрогеназного (ПДГ) комплекса ферментов митохондрий (рис. 14-2). Е1 — 2-оксоислотодегидрогеназный комплекс с молекулярной массой 50 кДа, Е2 — комплекс дигидролипоамидацилтрансферазы с молекулярной массой 74 кДа, Е3 — 2-оксоглутаратный комплекс с молекулярной массой 50 кДа. В ПДГ входит и белок Х (52 кДа), который перекрестно реагирует с Е2 [30, 31]. Е2 и компоненты комплекса М2 можно выявлять с помощью иммуоферментного анализа (ИФА). Это исследование позволяет диагностировать ПБЦ в 88% случаев. Его специфичность составляет 96% [7, 103]. При отсутствии антител к М2 в сыворотке диагноз ПБЦ маловероятен [56]. Проведение специфического чувствительного ИФА далеко не всегда возможно; в таких случаях обычно проводят исследование сыворотки на антитела к митохондриям с помощью непрямой иммуофлюоресценции, используя в качестве субстрата почку крысы. Это сложная методика, которая в лабораториях, не имеющих достаточного опыта, может дать ложноотрицательные результаты.

Существуют другие митохондриальные антигены и антитела. Анти-М9-антитела выявляют на ранних стадиях ПБЦ, их можно обнаружить также у здоровых родственников больных и у лаборантов, работающих с сывороткой больных с ПБЦ. Анти-М9-антитела имеются у 10–15% здоровых людей. При наличии М2 могут выявляться также М4 и М8; возможно, их наличие свидетельствует о более прогрессирующем течении заболевания [ИЗ]. М3 связывают с реакциями на лекарства, М6 — с приёмом ипрониазида, а М5 — с системными заболеваниями соединительной ткани.

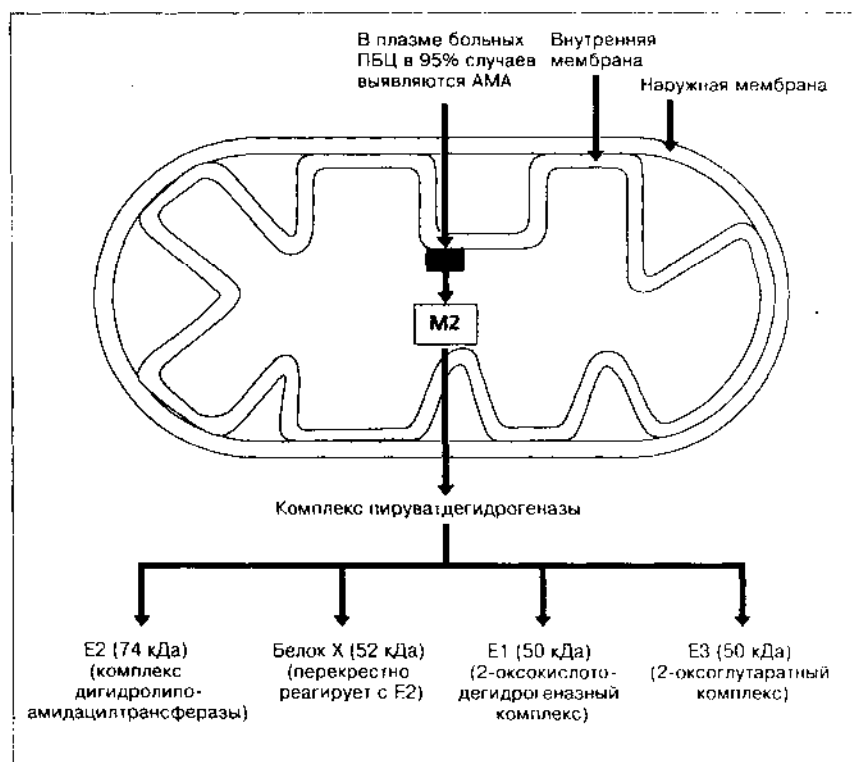


Рис. 14-2. АМА и митохондриальные антигены.

Антинуклеарные антитела (АНА) к полипептиду с молекулярной массой 200 кДа вызывают перинуклеарное свечение у 29% больных с ПБЦ. Их связь с АМА при ПБЦ не выяснена.

Этиологическая роль

В патогенезе ПБЦ существенную роль отводят митохондриальным антигенам и АМА. По-видимому, основной аутоантиген связан с митохондриями. Показано, что на ранних стадиях ПБЦ на эпителии жёлчных протоков экспрессируется компонент Е2 комплекса ПДГ [49, 108].

Важную роль играют Т-клеточные реакции. В крови и в печени больных с ПБЦ выявлены Е2/Х-специфичные Т-лимфоциты. Не исключено, что повреждение эпителия жёлчных протоков происходит с их участием [48].

Активация Т-лимфоцитов с последующим привлечением В-лимфоцитов и выработкой антител может привести к разрушению клеток эпителия жёлчных протоков [73].

Между митохондриями млекопитающих и бактерий имеется определённое сходство. Возможны перекрёстные реакции на антигены клеток жёлчных протоков и микроорганизмов. Крупные антигены, например Е2, очень консервативны и в ходе эволюции сохраняются. Они имеются у млекопитающих, дрожжей и бактерий. АМА перекрёстно реагируют с субклеточными компонентами грамотрицательных и грамположительных бактерий [28].

Белки, чувствительные к специфичным для ПБЦ АМА, выявляются в некоторых видах энтеробактерий и, по-видимому, локализуются в их стенке [101]. Возможно, что обнаруживаемые при ПБЦ АМА изначально направлены против антигенов энтеробактерий, появляющихся при кишечных инфекциях [45]. В кале больных с ПБЦ отмечается повышенное содержание R-форм кишечной палочки [45], которые содержат белки, связывающиеся со специфичными для ПБЦ АМА. До сих пор остаётся неясным, играют ли R-формы причинную роль и каково значение антигенов бактериальной стенки. Тем не менее эти наблюдения можно связать с повышенной частотой инфекции мочевых путей, вызванной грамотрицательной флорой, у больных с ПБЦ [12, 15].

Эпидемиология и генетика

Заболевание встречается по всему миру. Заболеваемость в разных странах и в разных областях одной страны значительно различается. Увеличение заболеваемости связано с повышением осведомлённости врачей, улучшением диагностики, в частности с возможностью постановки реакции на сывороточные АМА, и выявлением больных на ранних стадиях заболевания, протекающих с минимальной симптоматикой. Заболевание может иметь семейный характер; ПБЦ описан у сестёр, близнецов, у матерей и дочерей [17, 105]. В Нью-Йорке частота развития ПБЦ в семьях составила 1,33% [3], а в Лондоне — 5,5% [10]. Обычно заболевание передаётся от матерей дочерям, причём во втором поколении оно развивается в более молодом возрасте [10]. У родственников больных чаще, чем в популяции, встречаются циркулирующие АМА [27, 32].

В исследовании, проведённом в Шеффилде (Англия), была выявлена связь ПБЦ с определённым источником водоснабжения [106]. Однако особых факторов, связанных с этим источником, выявить не удалось. В исследовании, выполненном в Онтарио (Канада), расовой и географической предрасположенности не наблюдалось [115]. Для уточнения роли этих факторов требуются дополнительные эпидемиологические исследования.

Существует связь между заболеваемостью ПБЦ и антигенами гистосовместимости. Среди белого населения США, болеющего ПБЦ, часто обнаруживался антиген HLA-DRw8 [34].

Антиген С4А-Q0 и аллель HLA класса III выявляются при многих аутоиммунных заболеваниях. При генетическом типировании аллель С4А-Q0 обнаруживался чаще, чем у здоровых лиц, и весьма значительная часть больных ПБЦ имели и DRw8, и аллели С4А-Q0 [63]. У матери и двух сестёр, страдавших ПБЦ, гаплотип антигенов гистосовместимости оказался одинаковым. Антигены HLA класса III относятся к системе комплемента. Это позволяет объяснить частичную недостаточность С4А-компонента комплемента у больных с ПБЦ. Кроме того, у немцев выявлена связь ПБЦ с генотипом DRB1*0301 HLA [66], а у японцев — с DRB1*0803 HLA [77].

Все эти наблюдения трудно объединить. Они показывают, что в патогенезе ПБЦ значительную роль играет иммуногенетический фон, обуславливающий наследственную

предрасположенность. Нельзя исключить значение факторов среды, особенно инфекций; эти факторы влияют преимущественно на предрасположенных к заболеванию лиц.

Клинические проявления

Начало заболевания (табл. 14-1) [95, 98]

Среди больных с ПБЦ 90% составляют женщины. Причина такой распространённости заболевания среди женщин неизвестна. Возраст больных обычно составляет 40–60 лет, но может колебаться от 20 до 80 лет [69]. У мужчин, которые составляют 10% больных, ПБЦ имеет аналогичное течение.

Таблица 14-1. Диагностика ПБЦ в дебюте заболевания [96]

Симптомы

Женщина среднего возраста с зудом, который сопровождается медленно прогрессирующей желтухой

Увеличенная печень

Уровень билирубина в сыворотке примерно в 2 раза выше нормы; уровень ЩФ превышает норму в 4 раза, а АсАТ — в 2 раза; уровень альбумина нормальный

Титр АМА в сыворотке 1:40

Соответствующие изменения при биопсии печени

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (если диагноз вызывает сомнения): неизменённые внутripеченочные жёлчные протоки

Бессимптомное течение

Обычное лабораторное обследование Повышение уровня ЩФ в сыворотке Наличие АМА в сыворотке

Обследование для выявления других заболеваний, особенно системных заболеваний соединительной ткани или заболеваний щитовидной железы Гепатомегалия

Заболевание начинается внезапно, чаще всего с зуда, не сопровождающегося желтухой. Вначале больные, как правило, обращаются к дерматологу. Желтуха может отсутствовать, но в большинстве случаев она развивается в течение 6 мес — 2 лет после появления зуда. Примерно в четверти случаев желтуха и зуд появляются одновременно. Развитие желтухи до появления зуда наблюдается крайне редко; наличие желтухи без зуда нехарактерно для любой стадии заболевания. Зуд может появиться во время беременности и быть расценён как холестатическая желтуха последнего триместра. Больных часто беспокоят постоянные боли в правом верхнем квадранте живота (17%). Со временем они могут исчезнуть [54]. Для уточнения диагноза необходимо эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Часто отмечается повышенная утомляемость.

При осмотре больная с ПБЦ — почти всегда упитанная женщина, иногда с гиперпигментацией кожи. Желтуха выражена слабо или отсутствует. Печень обычно увеличена и уплотнена, селезёнку удаётся пальпировать.

«Бессимптомный» больной

Широкое распространение автоматизированных биохимических исследований привело к более частому выявлению случаев заболевания на бессимптомной стадии, обычно по повышению уровня ЩФ в сыворотке. При биопсии печени, проводимой у лиц с титром АМА 1:40 и выше, почти всегда выявляются изменения, обычно соответствующие картине ПБЦ, даже если обследуемого ничего не беспокоит и уровень ЩФ в сыворотке нормальный.

ПБЦ может быть диагностирован у больных, проходящих обследование по поводу заболеваний, которые могут сочетаться с ним, например по поводу системных заболеваний соединительной ткани или заболеваний щитовидной железы, а также при отягощённом семейном анамнезе.

При клиническом обследовании признаки заболевания могут отсутствовать. АМА обнаруживаются всегда. Уровень ЩФ и билирубина в сыворотке может быть нормальным или слегка повышенным. Уровень холестерина и трансаминаз может быть неизменённым.

Течение

Продолжительность жизни больных при бессимптомном течении обычно составляет 10 лет (рис. 14-3) [61]. При клинических проявлениях заболевания и желтухе продолжительность жизни составляет около 7 лет [95].

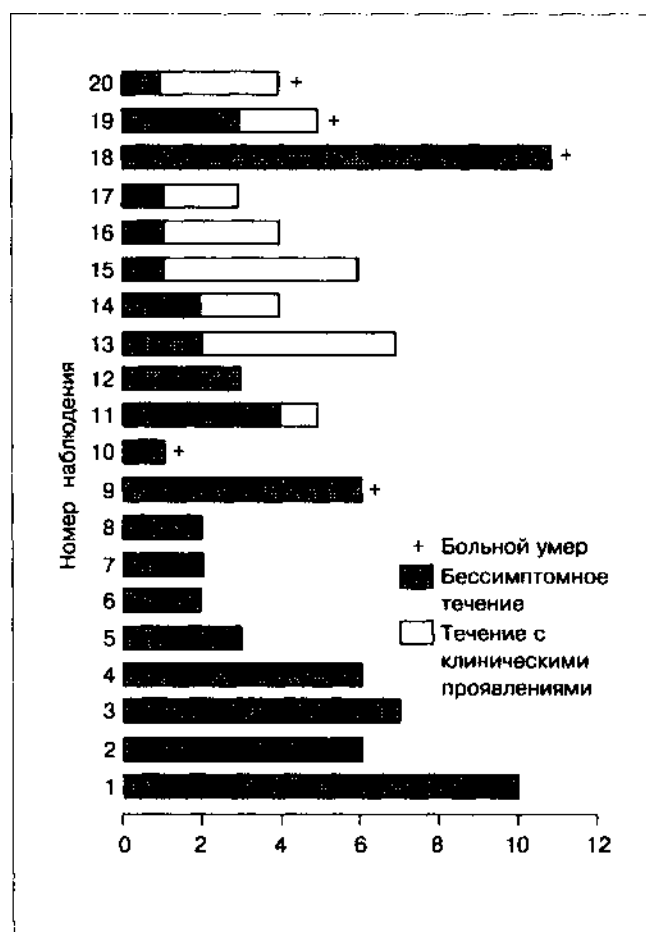


Рис. 14-3. Течение заболевания у 20 больных с ПБЦ, диагностированным на доклинической стадии. Следует обратить внимание на то, что у одного больного заболевание протекало бессимптомно в течение 10 лет [58].

Вследствие стеатореи может развиваться диарея. Медленно уменьшается масса тела. Больных больше всего беспокоит утомляемость, но их обычный образ жизни, как правило, не нарушается. Заболевание протекает без лихорадки; боль в животе наблюдается редко, но может быть длительной.

Часто наблюдаются ксантомы на коже, которые иногда появляются остро, однако во многих случаях болезнь протекает без образования ксантом; в терминальной стадии заболевания ксантомы могут исчезнуть.

Кожа на пальцах, лодыжках и голених утолщается и грубеет. Ксантоматоз может вызывать периферическую полиневропатию, которая проявляется болями в пальцах рук (особенно при открывании дверей) и ног [104]. На спине может сохраняться область неповреждённой кожи в виде крыльев бабочки, до которой невозможно дотнуться и на которой нет следов расчесов [85].

Изменения костей развиваются как осложнение хронического холестаза и особенно выражены при значительной желтухе (см. рис. 13-16–13-18). На далеко зашедших стадиях больных беспокоят боли в спине и по ходу рёбер, иногда развиваются патологические переломы.

Часто образуются язвы в двенадцатиперстной кишке, которые осложняются кровотечением.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода может быть первым проявлением заболевания, даже до появления узлов [52]. На этой стадии портальная гипертензия, вероятнее всего, является пресинуоидальной. За 5,6 года наблюдения у 83 (31%) из 265 больных развилось варикозное расширение вен пищевода, причём у 40 (48%) из них наблюдалось кровотечение [35].

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) отмечается очень редко, потому что узловой цирроз развивается только на поздних этапах [53].

Сопутствующие заболевания

Описано сочетание ПБЦ почти со всеми известными аутоиммунными заболеваниями. Особенно часто он сочетается с системными заболеваниями соединительной ткани, в частности с ревматоидным артритом, дерматомиозитом, смешанным заболеванием соединительной ткани и системной красной волчанкой [39].

В 4% случаев ПБЦ сочетается со склеродермией, может сочетаться и с CREST-синдромом [86]. Склеродермия обычно ограничивается склеродактилией, могут вовлекаться лицо, предплечья и голени. Встречается кератоконъюнктивит [83]. У этих больных обычно выявляются Ro-антитела с молекулярной массой 20–52 кДа [21, 80]. Сухость во рту и в глазах выявляется почти у 75% больных; в некоторых случаях в сочетании с артритом эти проявления составляют полный синдром Шегрена.

Другие сопутствующие кожные поражения включают иммунокомплексный капиллярит и красный плоский лишай [38]. Аутоиммунный тиреоидит развивается примерно в 20% случаев. Описано развитие диффузного токсического зоба [75].

Возможна атрофия ресничек тощей кишки, напоминающая целиакию [8]. Другим редким сочетанным заболеванием может быть язвенный колит [14].

Показана возможность развития при ПБЦ аутоиммунной тромбоцитопении и появления аутоантител к рецепторам инсулина [92].

Осложнения со стороны почек включают IgM-ассоциированный мембранозный гломерулонефрит [84].

В результате отложения меди в дистальных почечных канальцах может развиваться почечный канальцевый ацидоз [79]. Другими проявлениями повреждения канальцев почек могут служить гипоурикемия и гиперурикозурия [46]. В 35% случаев развивается бактериурия, которая может протекать бессимптомно [12, 15].

Описано сочетание ПБЦ с селективной недостаточностью IgA [47]. Это показывает, что IgA-зависимые иммунные механизмы не принимают участия в патогенезе заболевания.

Риск развития рака молочной железы у больных с ПБЦ в 4,4 раза больше, чем в популяции [36, 116].

Выявлено сочетание ПБЦ с поперечным миелитом, развивающимся вследствие ангиита и некротизирующей миелопатии [90]. Часто встречается изменение пальцев в виде барабанных палочек, может развиваться гипертрофическая остеоартропатия (см. рис. 13-18) [24].

В результате снижения оттока жёлчи [88], а возможно, и иммунного повреждения панкреатического протока [26] развивается недостаточность поджелудочной железы.

Камни жёлчных протоков, обычно пигментного типа, при ЭРХПГ наблюдались в 39% случаев. Иногда они сопровождаются клиническими проявлениями, но редко перемещаются в общий жёлчный проток.

Нарушения газообмена в лёгких, по-видимому, связаны с выявляемыми при рентгенологическом исследовании узелками и интерстициальным фиброзом. При биопсии лёгких выявляют поражение интерстициальной ткани лёгких. Кроме того, описано образование в интерстиции лёгких гигантоклеточных гранулём. У таких больных часто развивается синдром Шегрена [107, 112] с образованием Ro-антител [21].

CREST-синдром сопровождается интерстициальным пневмонитом и поражением лёгочных сосудов.

При компьютерной томографии у 81% больных в желудочно-печёночной связке и в воротах печени обнаруживаются увеличенные (лимфатические) узлы. Наблюдается увеличение также околосердечных и брыжеечных узлов [78].

Биохимические показатели

В начале заболевания уровень билирубина в сыворотке редко бывает очень высоким, обычно на фоне клинических проявлений заболевания он не превышает 35 мкмоль/л (2 мг%). Уровни ЩФ и ГГТП повышены. Уровень общего холестерина в сыворотке повышается, но это повышение не носит постоянного характера. Уровень альбумина в сыворотке в начале заболевания обычно нормальный, а общий уровень глобулинов в сыворотке слегка повышен. Повышен уровень IgM. Этот признак не является достаточно надёжным, но тем не менее он имеет определённое диагностическое значение.

Биопсия печени [89]

Поражение септальных или междольковых жёлчных протоков — диагностический признак, характерный для ПБЦ. При пункционной биопсии печени эти жёлчные протоки часто не визуализируются, но обычно отчётливо выявляются в ткани печени, взятой открытым способом (рис. 14-4). Такую биопсию выполняют всё реже, поскольку частота проведения оперативных вмешательств уменьшается. Материал, полученный при пункционной биопсии, должен исследовать опытный патоморфолог.

Заболевание начинается с повреждения эпителия мелких жёлчных протоков. При гистометрическом исследовании показано, что разрушаются, особенно на ранних стадиях, жёлчные протоки диаметром менее 70 — 80 мкм [72]. Эпителиальные клетки отёчны, более эозинофильны и имеют неправильную форму. Просвет жёлчных протоков неравномерный, базальная мембрана повреждена. Иногда происходит разрыв жёлчных протоков. Вокруг повреждённого протока выявляется клеточная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и гистиоцитами. Часто образуются гранулёмы, обычно в зоне 1 (см. рис. 14-4).

Жёлчные протоки разрушаются. По ходу их расположения отмечаются скопления лимфоидных клеток, жёлчные канальцы начинают пролиферировать (рис. 14-5). В портальных зонах можно видеть ветви печёночной артерии, но без сопровождающих их жёлчных протоков. Фиброз распространяется за пределы портальных зон, видны ступенчатые некрозы. Гистохимические методы исследования выявляют отложение значительного количества меди и связанного с медью белка. Фиброзные септы постепенно разрушают архитектуру печени, образуются узлы регенерации (рис. 14-6 и 14-7). Последние часто распределены неравномерно, так что в одних участках биоптата цирроз виден, в других — нет. В некоторых участках дольковое строение не нарушено. На ранних стадиях холестаза ограничен зоной 1 (портальной).

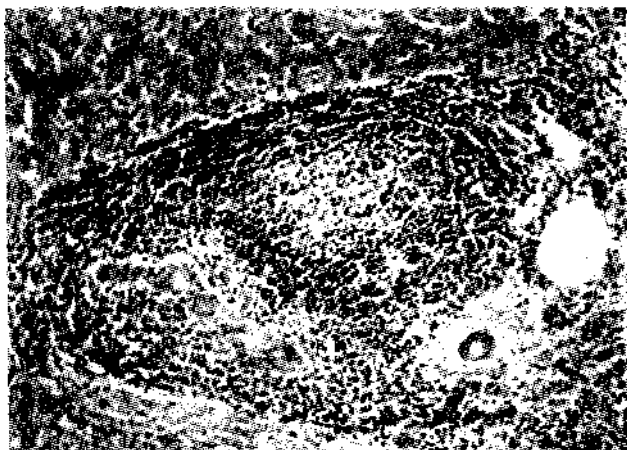


Рис. 14-4. Портальная зона содержит сформировавшуюся гранулёму. Прилежащий к ней жёлчный проток повреждён. **См. также цветную иллюстрацию на с. 773.**

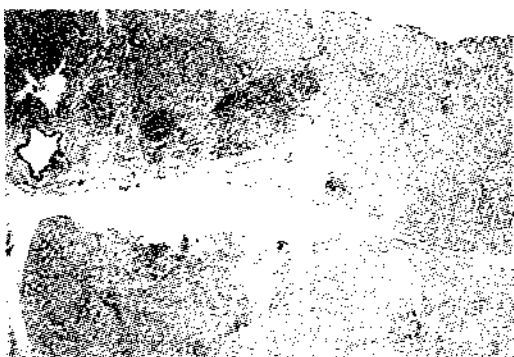


Рис. 14-5. Поражение на II стадии со значительными скоплениями лимфоидных клеток. Начинается пролиферация жёлчных протоков. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 773.**

Отложение гиалина, аналогичное наблюдаемому при алкогольной болезни, обнаруживается в гепатоцитах в 25% случаев.

В зависимости от гистологической картины можно выделить 4 стадии: *I стадия* — ярко выраженное поражение жёлчных протоков; *II стадия* — пролиферация жёлчных канальцев; *III стадия* — рубцевание (фиброз септальный и мостовидный);

IV стадия — цирроз. Значение такого деления на стадии невелико, поскольку изменения в печени носят очаговый характер и происходят с разной скоростью в разных её участках. Чёткие различия между стадиями отсутствуют. Особенно сложно различить II и III стадии. Течение заболевания отличается значительной изменчивостью, в случае отсутствия симптоматики можно наблюдать картину, соответствующую далеко зашедшей III стадии. Более того, при многократных биопсиях показано, что одна и та же стадия может сохраняться в течение многих лет.

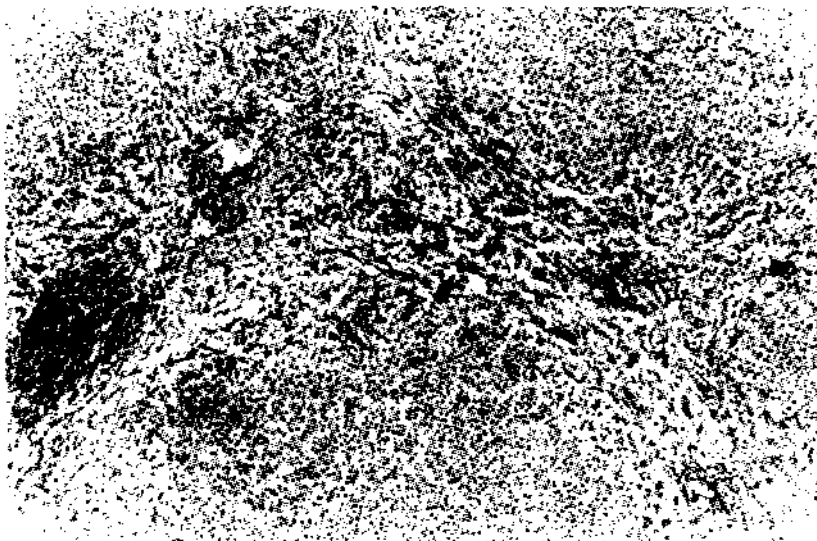


Рис. 14-6. Рубцевание, в септах скопления лимфоидных клеток. Жёлчные протоки не видны. Начинается образование гиперплазированных узлов регенерации. Окраска гематоксилином и эозином, х48 [98].

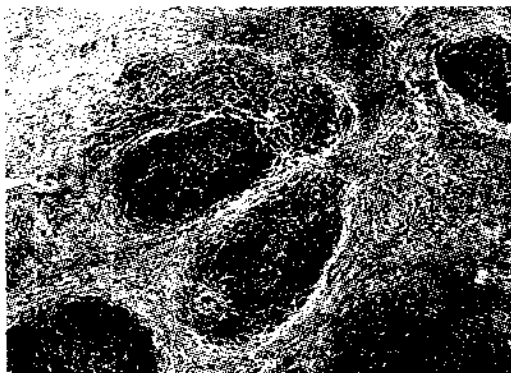


Рис. 14-7. IV Стадия ПБЦ. Картина билиарного цирроза. См. также цветную иллюстрацию на с. 773.

Диагноз (табл. 14-2)

Многие заболевания очень сходны с ПБЦ; их основным отличительным признаком служит отсутствие АМА в сыворотке.

Для диагностики ПБЦ в атипичных случаях, например у мужчин или у больных с отсутствием АМА в сыворотке, с неинформативными результатами биопсии печени или с выраженной болью в животе показано исследование жёлчных протоков путём эндоскопической или чрескожной холангиографии. Прибегать к диагностической лапаротомии для исследования желчных протоков не следует.

При распространённом гранулёматозе тканей можно предполагать холестатический вариант саркоидоза (табл. 14-3) [71] (см. главу 26). При саркоидозе в 75% случаев кожная проба Квейма–Зильцбаха положительна, а АМА не обнаруживаются. При биопсии в ткани печени видно большое количество сформировавшихся гранулём, а повреждение жёлчных протоков выражено в гораздо меньшей степени, чем при ПБЦ.

При ПБЦ, как и при саркоидозе, в смыве, полученном при бронхоальвеолярном лаваже, выявляются Т-лимфоциты (в основном Т4-положительные) и активированные альвеолярные макрофаги [100]. Проявления этих заболеваний сходны, и дифференцировать их невозможно.

Дифференциальная диагностика на поздних стадиях ПБЦ и аутоиммунного хронического активного гепатита также может быть затруднена. Разный характер биохимических нарушений позволяет установить правильный диагноз. При биопсии печени в пользу ПБЦ свидетельствуют сохранность долек, слабовыраженный некроз зоны 1 и пери-септальный холестаз.

Стойкий холестаз развивается при хроническом вирусном гепатите С; при этом биохимически выявляют признаки цитолиза, а серологически — маркёры вируса гепатита С.

При иммунной холангиопатии клинические, биохимические и гистологические изменения в печени напоминают ПБЦ [9]. При этом АМА не выявляются, а титр АНА всегда высокий.

При первичном склерозирующем холангите (ПСХ) АМА отсутствуют или их титр невысок, при холангиографии видно типичное повреждение жёлчных протоков.

Таблица 14-2. Дифференциальная диагностика ПБЦ [96]

Заболевание	Особенности	АМА	Биопсия печени
ПБЦ	Чаще болеют женщины Сопровождается зудом Высокий уровень ЩФ в сыворотке	Выявляются	Повреждение жёлчных протоков Скопления лимфоидных клеток Небольшие ступенчатые некрозы Дольки интактны Перисептальный холестаз
Первичный склерозирующий холангит	Чаще болеют мужчины Сочетается с язвенным колитом Диагностируется при холангиографии	Отсутствуют или в низком титре	Фиброз и пролиферация жёлчных канальцев Фиброз протоков в виде луковой шелухи
Холестатический вариант саркоидоза	Половые различия в частоте отсутствуют Негры болеют чаще Сопровождается зудом Высокий уровень ЩФ в сыворотке Изменения на рентгенограммах грудной клетки	Отсутствуют	Большое количество гранулём Умеренные изменения жёлчных протоков
Аутоиммунная холангиопатия	Чаще болеют женщины Высокий уровень ЩФ в сыворотке Высокий титр АНА в сыворотке	Отсутствуют	Повреждение жёлчных протоков Скопления лимфоидных клеток Небольшие ступенчатые некрозы
Холестатические реакции на лекарства	Анамнез Развитие в течение 6 нед от начала приёма лекарства Острое начало	Отсутствуют	Инфильтрация портальных трактов мононуклеарами, иногда эозинофилами; образование гранулём и жировая инфильтрация

Таблица 14-3. Сравнение холестатического варианта саркоидоза и ПБЦ

Показатель	Саркоидоз	ПБЦ
Пол	Одинаково часто у мужчин и у женщин	80% больных — женщины
Возраст	Молодой	Средний
Зуд	Есть	Есть
Желтуха	Есть	Есть
Жалобы со стороны дыхательной системы	Есть	Отсутствуют
Гепатоспленомегалия	Есть	Есть
Уровень ЩФ в сыворотке	Повышен	Повышен
Лимфаденопатия в области ворот лёгких	Часто	Редко
Гранулёмы в печени	Рассеянные или в виде скоплений	Недостаточно организованы Окружены смешанным клеточным ин-

		фильтратом
Уровень ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке	Повышен	Повышен
АМА	Отсутствуют	Есть (98%)
Проба Квейма—Зильцбаха	Положительная	Отрицательная
Бронхоальвеолярный лаваж: лимфоцитоз	Есть	Есть
Активированные макрофаги	Есть	Есть

При идиопатической дуктопии у взрослых отсутствуют междольковые жёлчные протоки. Её этиология неизвестна, но в некоторых случаях так может протекать ПСХ с поражением мелких протоков [11, 59].

В пользу холестатической реакции на лекарства свидетельствуют анамнестические указания на приём препаратов и острое развитие с быстро прогрессирующей желтухой, появляющейся через 4–6 нед после начала приёма лекарства.

Прогноз

Течение ПБЦ при отсутствии симптомов непредсказуемо, что создаёт значительные трудности в диагностике заболевания у больного и членов его семьи. В некоторых случаях симптомы не развиваются вообще, в других отмечается прогрессирующее ухудшение (рис. 14-8). В настоящее время больным с ПБЦ в терминальной стадии с помощью трансплантации печени удаётся сохранить жизнь.

Продолжительность жизни при бессимптомном течении ПБЦ по сравнению с показателем в популяции не уменьшается. Описываемые в литературе сроки развития симптомов очень различны, что, вероятно, определяется особенностями изучаемых групп больных и методами исследования (табл. 14-4). Продолжительность заболевания зависит от сроков установления диагноза. В специализированных центрах, например в клинике Мэйо или Royal Free Hospital, обычно наблюдаются больные с более поздними стадиями заболевания, поэтому вероятность клинических проявлений у них выше, чем у больных в региональных центрах, например в Осло или в Ньюкасле. В целом клинические проявления у больных с бессимптомным течением ПБЦ развиваются через 2–7 лет [61].

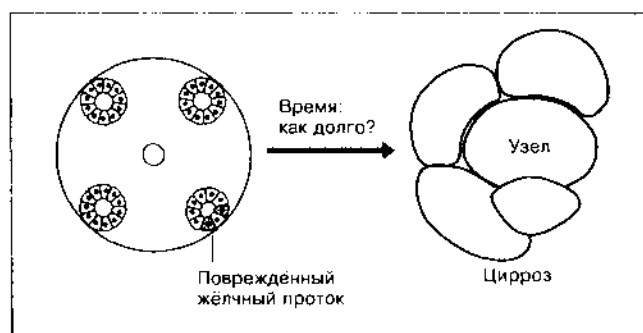


Рис. 14-8. Течение ПБЦ: промежуток времени от острого повреждения жёлчных протоков до терминальной стадии билиарного цирроза неизвестен [97].

В случае клинических проявлений прогнозирование особенно важно, так как позволяет определить оптимальные сроки для выполнения трансплантации печени. Если уровень билирубина в сыворотке постоянно превышает 100 мкмоль/л (6 мг%), то продолжительность жизни больного не превысит 2 лет (рис. 14-9) [25, 94]. Кроме того, выживаемость снижается при наличии клинических проявлений, у пожилых больных, при гепатоспленомегалии, асците и уровне альбумина в сыворотке ниже 435 мкмоль/л (3 г%) [18, 87]. Прогноз хуже, если при гистологическом исследовании выявляются ступенчатые некрозы, холестаза, мостовидный фиброз и цирроз.

Варикозное расширение вен развивается у 31% больных в среднем через 5,6 года, и у 48% из них впоследствии происходят кровотечения. Вероятность варикозного расширения вен выше при наличии высокого уровня билирубина в сыворотке и при выраженных гистологических изменениях. При выявлении варикозного расширения вен пищевода выживаемость в течение года составляет 83%, а в течение 3 лет – 59%. После первого кровотечения выживаемость в течение года составляет 65%, а в течение 3 лет – 46% [35].

Таблица 14-4. Прогноз ПБЦ при бессимптомном течении

Год	Центр	Число больных	Количество больных, у которых появились симптомы, %	Продолжительность болезни до появления симптомов, мес
1977	Royal Free (Великобритания) [58]	20	50	27
1983	Йель [87]	37	42	54
1989	Уппсала [76]	56	37	89
1990	Клиника Мэйо [5]	73	89	—
1990	Ньюкасл (Великобритания) [68]	70	27	43
1990	Кинге (Великобритания) [68]	25	60	35
1990	Осло [91]	13	38	60

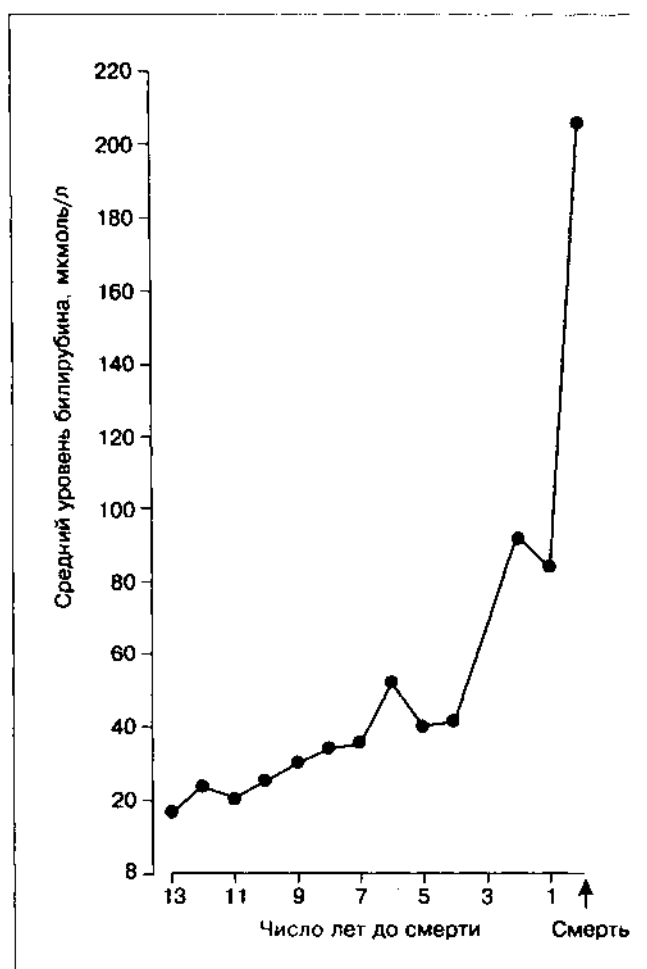


Рис. 14-9. Течение печёночной недостаточности при ПБЦ. Номограмма разработана на основании усреднённых показателей билирубина при многократном определении его с момента постановки диагноза до смерти больного. С её помощью можно предсказать выживаемость, соответствующую тому или иному уровню билирубина в сыворотке [25].

Уровень билирубина в сыворотке, мкмоль/л*	Ожидаемая выживаемость, годы
Менее 34	8-13
35-100	2-7
Более 100	Менее 2

* 17 мкмоль/л = 1 мг%.

Снижению выживаемости способствует также наличие аутоиммунных заболеваний, например тиреоидита, сухого синдрома или болезни Рейно.

Прогностические модели разработаны на основании регрессионного анализа по методу Кокса. В модели клиники Мэйо учитываются возраст, уровни билирубина и альбумина в сыворотке, протромбиновое время, наличие отёков (табл. 14-5) [20].

Таблица 14-5. Модель прогнозирования выживаемости, предложенная клиникой Мэйо [20]

Возраст

Уровень в сыворотке:

билирубина

альбумина

Протромбиновое время

Отёки

Эта модель позволяет точно предсказывать выживаемость и особенно удобна тем, что не зависит от биопсии печени. Результаты биопсии печени учитывались в работе шотландских авторов [37]. В другой европейской модели были учтены возраст, уровни билирубина и альбумина в сыворотке, наличие цирроза и холестаза; результаты её применения соответствовали данным модели клиники Мэйо [18].

Точно оценить выживаемость отдельного больного не позволяет ни одна модель. В этих моделях не учитывается ряд факторов, отражающих динамику заболевания. По ним нельзя предсказать опасные для жизни внезапные осложнения, например кровотечение из варикозно-расширенных вен.

Терминальная стадия длится приблизительно 1 год и характеризуется быстрым усугублением желтухи на фоне исчезновения как ксантом, так и зуда. Уровни альбумина и общего холестерина в сыворотке снижаются. Развиваются отёки и асцит. В терминальной стадии отмечаются эпизоды печёночной энцефалопатии с трудноостанавливаемым кровотечением, обычно из варикозно-расширенных вен пищевода. Причиной смерти может оказаться также сопутствующая инфекция, иногда сепсис, обусловленный грамотрицательными бактериями.

Лечение

Симптоматическое лечение проводится у всех больных с холестазом и направлено на уменьшение зуда и стеатореи (см. главу 13).

Потеря витамина Д и кальция вследствие недостаточного поступления жёлчи в кишечник приводит к остеомалации, для устранения которой дополнительно назначают витамин Д и кальций. Гораздо чаще встречается и значительно большее клиническое значение имеет остеопороз [41]. Он плохо поддаётся лечению, но тем не менее требует назначения кальция, инсоляции и расширения уровня физической активности. Можно проводить курсы заместительной гормональной терапии, хотя при этом увели-

чивается опасность развития рака молочной железы. Лечение кальцитонином оказалось неэффективным [16].

Иммунодепрессанты. Их эффективность невелика, гораздо ниже, чем при аутоиммунном хроническом активном гепатите, при котором назначение кортикостероидов приводит к значительному улучшению. Показана неэффективность азатиоприна [18], пеницилламина и хлорамбуцила [44]. Применение кортикостероидов позволяет уменьшить клинические проявления и улучшить биохимические показатели, но связано с усилением резорбции костной ткани [68], в связи с чем их использование нежелательно.

В небольших исследованиях показано, что *циклоспорин А* облегчает симптомы и улучшает биохимические показатели [114]. Данные биопсии печени свидетельствуют о замедлении прогрессирования заболевания. Применение этого препарата ограничивается его нефротоксичностью и гипертензивным эффектом; длительный приём его безопасен.

Метотрексат в дозе по 15 мг внутрь 1 раз в неделю также способствует уменьшению выраженности симптомов и снижению уровней ЩФ и билирубина в сыворотке [51]. Биопсия печени выявляет уменьшение воспаления. Прогностический индекс Мэйо при этом не изменяется. Среди побочных эффектов отмечалась тенденция к снижению содержания лейкоцитов и тромбоцитов в крови, указывающая на обратимую миелотоксичность. В 12–15% случаев развивается интерстициальный пневмонит, который подвергается обратному развитию после прекращения лечения и назначения кортикостероидов [93]. Метотрексат слабо влияет на выживаемость. Влияние препарата на течение ПБЦ весьма разнообразно. Вообще при этом заболевании назначать препарат не следует; его применяют лишь в продолжающихся клинических испытаниях.

Колхицин подавляет синтез коллагена и усиливает его разрушение. У больных с ПБЦ препарат улучшает синтетическую функцию печени, но не влияет на выживаемость. Колхицин — недорогой препарат и почти не даёт побочных эффектов, но его эффективность при ПБЦ следует признать минимальной [50, 119].

Урсодезоксихолевая кислота — нетоксичная для печени гидрофильная жёлчная кислота, уменьшающая возможную гепатотоксичность эндогенных жёлчных кислот. Она стоит дорого, применяется в общей дозе 13–15 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день: после обеда и после ужина. В исследовании с применением плацебо, проведённом во Франции, показано, что урсодезоксихолевая кислота замедляет прогрессирование заболевания, увеличивает выживаемость и уменьшает необходимость в трансплантации печени. Уровень билирубина в сыворотке снижается. При высоком исходном уровне билирубина и наличии цирроза печени результаты лечения были хуже [82]. Исследование, проведённое в Канаде, показало не столь обнадеживающие результаты: уровень билирубина в сыворотке снижался, биохимические показатели улучшались, но клинические проявления, гистологическая картина в печени, выживаемость или продолжительность лечения до трансплантации печени не изменялись [42]. В исследовании, проведённом в клинике Мэйо с применением плацебо, у больных, получавших урсодезоксихолевую кислоту, было выявлено лишь незначительное увеличение времени, за которое уровень билирубина в сыворотке удваивался. Гистологическая картина в печени не изменялась. На более ранних стадиях заболевания результаты были лучше [19, 57]. При метаанализе результатов всех исследований по этой проблеме выявлено достоверное, но небольшое увеличение продолжительности жизни и продолжительности лечения до трансплантации печени [43]. Урсодезоксихолевую кислоту при лечении ПБЦ нельзя считать панацеей. Тем не менее её следует назначать всем пациентам, за исключением больных в терминальной стадии, которым планируется произвести трансплантацию печени. Трудно принять решение, лечить ли урсодезоксихолевой кислотой больных на ранних, бессимптомных стадиях; решение принимается индивидуально, с учётом расходов на лечение.

Комбинированное лечение более низкими дозами препаратов может быть более эффективным, например можно сочетать колхицин и урсодезоксихолевую кислоту [110] или урсодезоксихолевую кислоту и метотрексат [13].

В настоящее время достаточно эффективной специфической терапии ПБЦ нет. На ранних стадиях заболевания некоторое улучшение приносит назначение урсодезокси-холевой кислоты.

Проведённые исследования имели много недостатков, они были непродолжительными, охватывали небольшое количество больных. При заболевании со столь длительным и изменчивым течением трудно выявить статистически достоверные длительные эффекты каких-либо воздействий [97]. В любом исследовании должно быть указано количество больных в каждой группе. На ранних, бессимптомных стадиях заболевания больным с хорошим самочувствием лечение вообще не требуется. При неблагоприятном прогнозе и далеко зашедшем заболевании эффект лечения также маловероятен. В исследовании следует включать группы, находящиеся на промежуточных стадиях заболевания. При оценке эффективности каких-либо методов лечения необходимо основываться на результатах крупных контролируемых клинических исследований.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода может развиваться на ранних стадиях, ещё до развития истинного узлового цирроза. Неудивительно поэтому, что проведение портокавального шунтирования у таких больных даёт положительный эффект [99]. Печёночная энцефалопатия развивается редко. Особенно благоприятны результаты лечения больных из групп низкого риска. В некоторых случаях эффективно трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование с помощью стентов.

Жёлчные камни, если они не вызывают выраженных болей или не располагаются в общем жёлчном протоке, удалять не следует. Показания к холецистэктомии возникают очень редко, больные её плохо переносят.

Трансплантация печени

Трансплантация печени показана в случае значительного снижения активности больного, когда он практически не способен выходить из дома. Показаниями к трансплантации печени являются также не поддающийся лечению зуд, асцит, печёночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, рецидивирующие инфекции. Трансплантация более успешна и экономически более выгодна, если она производится на ранних сроках заболевания. Вероятно, направлять больных в центр по пересадке печени следует при уровне билирубина в сыворотке 150 мкмоль/л (9 мг%).

Выживаемость при трансплантации значительно увеличивается (рис. 14-10) [64]. Годичная выживаемость после трансплантации печени составляет 85-90%, а 5-летняя достигает 60-70% [109]. В 25% случаев приходится производить повторную трансплантацию, обычно вследствие развития синдрома исчезающих жёлчных протоков [4, 81]. После операции состояние больных часто значительно улучшается (см. главу 35).

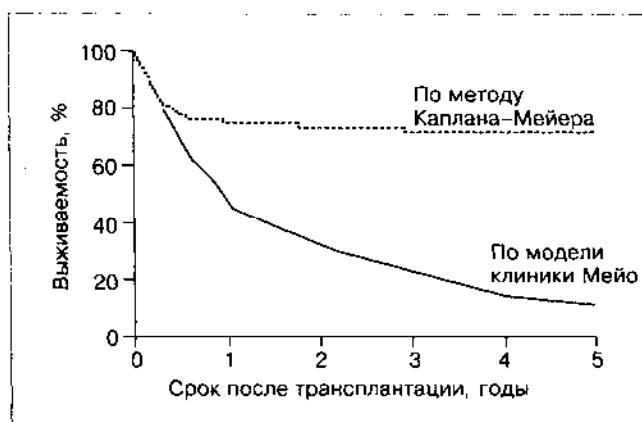


Рис. 14-10. Выживаемость после трансплантации печени у 161 больного с ПБЦ по сравнению с выживаемостью, прогнозируемой по модели, разработанной в клинике Мэйо (контроль)[64].

Хотя в первые несколько месяцев титр АМА в сыворотке снижается, впоследствии он вновь повышается. Вероятно, заболевание рецидивирует в результате поражения пересаженной печени [4, 117]. В одной группе гистологические признаки рецидива заболевания через 1 год после трансплантации выявлены у 16% больных. Симптомы заболевания при этом обычно отсутствовали, хотя у некоторых больных появился зуд [4, 81].



Рис. 14-11. Аутоиммунная холангиопатия. Гистологическая картина в печени, полученная при биопсии у молодого мужчины с незначительным зудом, высоким уровнем ЩФ и ГГТП в сыворотке. М2 в сыворотке не выявлен. Титр АНА в сыворотке высокий. В препарате видно повреждение жёлчного протока зоны 1 с выраженным воспалением. Картина соответствует изменениям при ПБЦ. Окраска гематоксилином и эозином, x400. **См. также цветную иллюстрацию на с. 774.**

В течение первых 1–3 мес отмечается уменьшение плотности костей, что может иметь катастрофические последствия. Вероятно, остеопороз обусловлен постельным режимом и терапией кортикостероидами. Через 9–12 мес после трансплантации начинается образование новой кости и увеличение её плотности [22].

Иммунная холангиопатия

Почти у 5% больных с началом заболевания, напоминающим ПБЦ, АМА в сыворотке не выявляются. В то же время в сыворотке обнаруживаются высокие титры АНА и антител к актину [9, 67]. Клинические проявления заболевания обычно отсутствуют. Гистологические изменения в печени соответствуют картине при ПБЦ (рис. 14-11). Назначение преднизолона приводит к некоторому улучшению клинических и биохимических показателей. Гистологически в печени наблюдается уменьшение воспаления, однако поражение жёлчных протоков сохраняется, а уровень ГГТП в сыворотке очень высок. Заболевание в этих случаях представляет собой сочетание ПБЦ и аутоиммунного хронического гепатита.

Глава 15. СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

Причины склерозирующего холангита многочисленны (табл. 15-1). Исходом его являются прогрессирующий фиброз и как следствие исчезновение внутри и/или внепеченочных жёлчных протоков [64]. На ранних стадиях повреждение жёлчных путей и гепатоцитов не столь выражено, печёночная недостаточность развивается позднее. Таким образом, при склерозирующем холангите прогноз более благоприятный, чем при заболеваниях с первичным поражением гепатоцитов. В конечном счёте развиваются билиарный цирроз и печёочно-клеточная недостаточность.

Первичный склерозирующий холангит

Этиология первичного склерозирующего холангита (ПСХ) неизвестна. При ПСХ все части билиарного дерева могут вовлекаться в хронический воспалительный процесс с развитием фиброза, приводящему к облитерации жёлчных путей и в итоге к билиарному циррозу [12, 38]. Вовлечение различных участков жёлчевыводящих путей неодинаковое. Заболевание может ограничиваться внутри- или внепеченочными жёлчными протоками. Со временем междольковые, септальные и сегментарные жёлчные протоки замещаются фиброзными тяжами. Вовлечение мельчайших протоков портальных трактов (зоны 1) называют *перихолангитом* [73] либо ПСХ мелких протоков [6].

Диагностические критерии — генерализованные четкообразные изменения и стеноз жёлчных путей при холангиографии. Необходимо исключить рак жёлчных протоков, обычно путём динамического наблюдения. Специфических методов диагностики не существует.

Таблица 15-1. Типы склерозирующего холангита

Первичный

В сочетании с неспецифическим язвенным колитом или без него

Инфекционный

Бактериальный: обычно сопровождает обструкцию жёлчных путей при синдроме «слепого мешка»

Осложняющий течение другого заболевания обычно при первичном или вторичном иммунодефиците

Сосудистый

При обструкции печёночной артерии При воздействии цитотоксических препаратов на печёночную артерию

Этиология

Почти у 70% больных с ПСХ имеется сопутствующий неспецифический язвенный колит (НЯК) и очень редко— регионарный илеит. Вместе с тем, из 10–15% случаев поражения печени при НЯК на долю больных со склерозирующим холангитом приходится приблизительно 5% [55]. Развитие холангита может предшествовать колиту на срок до 3 лет [67]. ПСХ и НЯК в редких случаях могут быть семейными [57]. Более чувствительны к ним лица с гаплотипами A1, B8, DR3, DR4 и DRW52A системы HLA [13, 21]. При гепатите у лиц с гаплотипом DR4 заболевание, по-видимому, прогрессирует быстрее [50].

Имеются признаки нарушения иммунной регуляции. Циркулирующие антитела к компонентам тканей не выявляются или выявляются в низком титре. По крайней мере в двух третях случаев обнаруживаются перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела [22]. После пересадки печени они не исчезают [26]. Вероятно, эти антитела не участвуют в патогенезе, а являются эпифеноменом [42]. Кроме того, в сыворотке выявляются аутоантитела к перекрестно реагирующему пептиду, вырабатываемому эпителием толстой кишки и жёлчных путей [46]. ПСХ может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе с тиреоидитом и сахарным диабетом 1 типа.

Может повышаться содержание циркулирующих иммунных комплексов [7] и снижаться их выведение [51]. Ускоряется обмен комплемента.

Нарушаются также клеточные иммунные механизмы. Количество Т-лимфоцитов уменьшается в крови, но увеличивается в портальных трактах. Отношение лимфоцитов CD4/CD8 в крови увеличивается, так же как и абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов [66].

Неясно, свидетельствуют ли эти иммунные сдвиги о первичном аутоиммунном заболевании или они вторичны по отношению к повреждению жёлчных протоков.

Аналогичные холангиографические и гистологические изменения в печени обнаруживают при некоторых инфекциях, например криптоспориidioзе, и при иммунодефицитных состояниях. Это служит аргументом в пользу предположения, что ПСХ имеет инфекционную природу. В случае справедливости этого предположения можно было бы думать, что частое сочетание ПСХ с НЯК является результатом бактериемии, однако это ещё не доказано. Возможно, имеют значение продукты жизнедеятельности бактерий. При введении в толстую кишку крыс с экспериментально вызванным колитом противовоспалительных бактериальных пептидов наблюдалось увеличение их содержания в жёлчи и развитие перихолангита [30]. Более того, у крыс с наследственной предрасположенностью к образованию слепой петли кишечника при дисбактериозе развивалось повреждение печени, проявлявшееся пролиферацией и фиброзом жёлчных протоков и воспалительными изменениями в зоне 1 [40]. Наконец, у кроликов введение в воротную вену убитых непатогенных микроорганизмов *Escherichia coli* вызывало в печени изменения, отчасти напоминающие перихолангит, развивающийся у человека [35].

При НЯК проницаемость кишечного эпителия увеличивается [5], облегчая проникновение эндотоксина и токсичных бактериальных продуктов в воротную вену и далее в печень (рис. 15-1).

Инфекционная теория не позволяет объяснить, почему НЯК выявляется не во всех случаях ПСХ и почему тяжесть заболевания не зависит от выраженности колита. Кроме того, остаётся неясным, почему ПСХ может предшествовать колиту, почему неэффективны антибиотики и почему не наблюдается улучшения после проктоколэктомии [10].

Заключение

Этиология ПСХ остаётся неизвестной. Трудно свести воедино все имеющиеся генетические, иммунные и инфекционные факторы и объяснить связь заболевания с НЯК. По-прежнему вероятным представляется наличие инфекционного агента, поражающего генетически и иммунно предрасположенных людей. Настоятельно необходима разработка специфических серологических методов диагностики ПСХ.

Таблица 15-2. Начальные симптомы у 29 больных с ПСХ [12]

Симптом	Число больных	%
Желтуха	21	72
Зуд	20	69
Уменьшение массы тела	23	79
Боль в правом верхнем квадранте живота	21	72
Острый холангит	13	45
Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода	4	14
Недомогание	1	3
Бессимптомное течение	2	7
Всего	29	

(табл. 15-2) [12, 41]

Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Заболевание обычно развивается в возрасте 25–45 лет, но возможно даже у детей 2 лет (средний возраст 5 лет), обычно в сочетании с хроническим НЯК [23, 65, 76].

Чаще начало заболевания бессимптомное; первым проявлением, особенно при скрининговом обследовании больных с НЯК, оказывается повышение активности ЩФ сыворотки. Тем не менее ПСХ может выявляться холангиографически даже при нормальной активности ЩФ. Заболевание может вначале проявляться также повышением активности сывороточных трансаминаз. Именно на основании этого признака оно может быть случайно выявлено у доноров при сдаче крови [31]. Даже при бессимптомном течении заболевание может прогрессировать с развитием цирроза печени и портальной гипертензии, обычно пресинусоидальной, без признаков холангита или холестаза. Такие больные могут много лет лечиться от «криптогенного» цирроза.

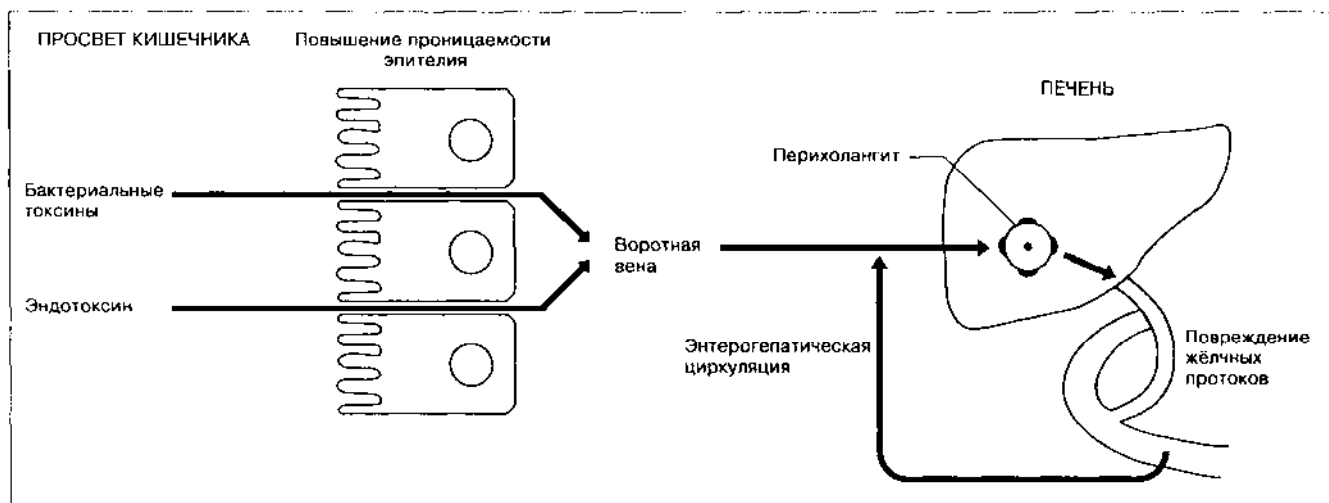


Рис. 15-1. При НЯК повышается проницаемость кишечного эпителия, что позволяет бактериальным токсинам, например эндотоксину, проникать через собственную пластинку и в итоге через воротную вену попадать в печень. Эти токсины могут быть причиной перихолангита, нарушения экскреции желчи и выраженного повреждения желчных протоков. Возможна их энтерогепатическая циркуляция.

Обычно в начале ПСХ наблюдаются уменьшение массы тела, утомляемость, зуд, боль в правом верхнем квадранте живота, переходящая желтуха. Наличие симптомов свидетельствует о далеко зашедшей процессе. Лихорадка нехарактерна, если только вследствие операций на желчных путях или эндоскопического обследования не разовьётся восходящий холангит. Тем не менее иногда заболевание начинается с лихорадки, озноба, боли в правом верхнем квадранте живота, зуда и желтухи, напоминая острый бактериальный холангит [38]. Посев крови редко даёт положительные результаты, антибиотики неэффективны.

Всегда, даже при отсутствии симптомов заболевания кишечника, следует исключать НЯК (и в редких случаях болезнь Крона), проводя ректороманоскопию и биопсию слизистой оболочки прямой кишки. Колит обычно бывает хроническим, диффузным, легкой или средней степени тяжести. Активность холангита обратно пропорциональна активности колита. Ремиссии обычно длительные. ПСХ может выявляться раньше или позже, чем колит. Наличие НЯК не влияет на течение заболевания.

Лабораторные исследования

При исследовании сыворотки крови выявляются признаки холестаза с повышением активности ЩФ в 3 раза выше нормы. Уровень билирубина значительно колеблется и в редких случаях превышает 10 мг% (170 мкмоль/л). Как у всех больных с холе-

стазом, увеличивается содержание меди в сыворотке крови и церулоплазмина, а также меди в печени. Уровни γ -глобулинов и IgM повышаются в 40–50% случаев.

В сыворотке могут выявляться низкие титры антител к гладкой мускулатуре и антинуклеарных антител, но антимитохондриальные антитела отсутствуют.

Изредка наблюдается эозинофилия.

Гистологические изменения в печени

(табл. 15-3) [12, 39]

При перфузионном исследовании жёлчных протоков печени, удалённой во время трансплантации, выявляют тубулярное и мешотчатое расширение внутрипеченочных протоков, их трансформацию в фиброзные тяжи вплоть до полного исчезновения [44].

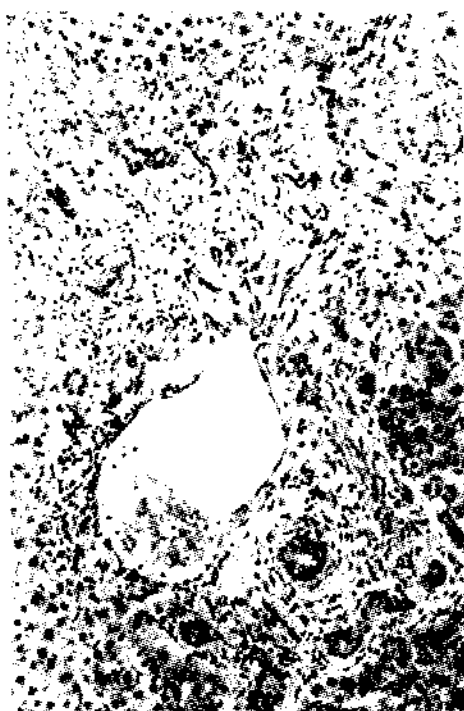


Рис. 15-2. Склерозирующий холангит и перихолангит. Портальная зона отёчна и расширена вследствие пролиферации жёлчных протоков и воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$.

Гистологически портальные зоны инфильтрированы мелкими и крупными лимфоцитами, нейтрофилами, иногда макрофагами и эозинофилами (рис. 15-2). Вокруг междольковых жёлчных канальцев выявляют перидуктулярное воспаление, в некоторых случаях сопровождающееся десквамацией эпителия. Внутри долек может отмечаться воспалительная инфильтрация, клетки Купфера набухшие и выступают в просвет синусоидов. Холестаз заметен лишь при выраженной желтухе.

Таблица 15-3. Гистологические изменения у 29 больных с ПСХ [12]

Изменения в портальных трактах	-	+	++
Воспаление	0	17	12
Уменьшение количества жёлчных протоков	12	10	7
Перидуктальный фиброз	18	9	2
Пролиферация жёлчных протоков	4	7	18
Изменения в дольках			

Ступенчатый некроз	10	8	11
Очаговый некроз	11	18	0
Очаговое воспаление	12	17	0
Гиперплазия клеток Купффера	5	11	13

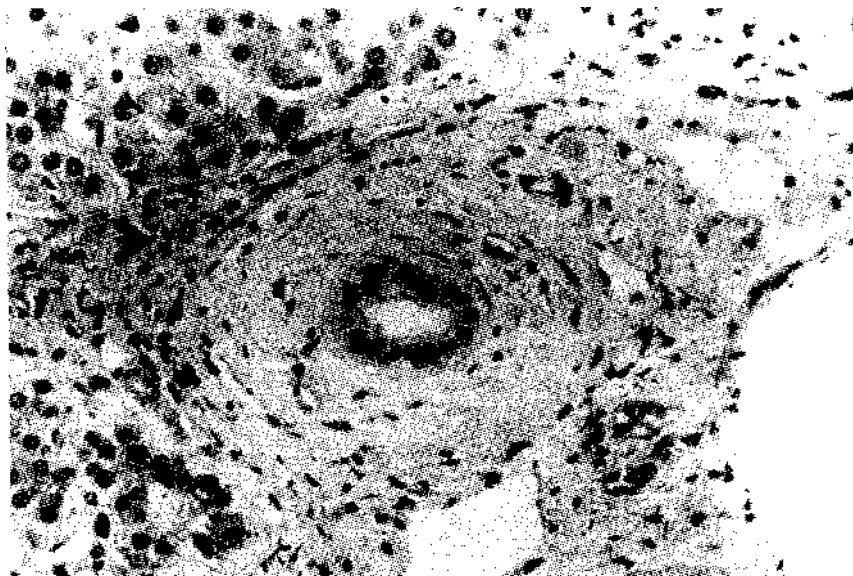


Рис. 15-3. Видны изменение эпителия внутрипеченочного жёлчного протока и concentрические отложения коллагена в виде луковичной шелухи.

Со временем в портальных трактах развивается фиброз, вызывающий образование вокруг мелких протоков пучков соединительной ткани в виде луковичной шелухи (рис. 15-3). Остатки жёлчных протоков удаётся выявить только в виде фиброзных колец (рис. 15-4). Портальные зоны приобретают звёздчатый вид (рис. 15-5).

Гистологические изменения неспецифичны, но уменьшенное количество жёлчных протоков, пролиферация канальцев и значительные отложения меди наряду со ступенчатыми некрозами позволяют заподозрить ПСХ и служат основанием для проведения холангиографии и [12].

При гистологическом исследовании общего жёлчного протока выявляют фиброз и воспаление, не имеющие диагностического значения.

Холангиография [12, 45]

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — метод выбора, хотя с успехом может быть использована чреспечёночная холангиография. Диагностическим критерием считается выявление участков неравномерного сужения и расширения (чёрнообразность) внутри- и внепеченочных жёлчных путей (рис. 15-6).

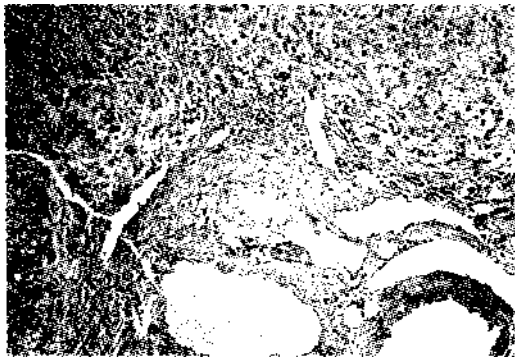


Рис. 15-4. Портальная зона с выраженным фиброзом, содержащая кольцевидное образование — облитерированный жёлчный проток. **См. также цветную иллюстрацию на с. 774.**

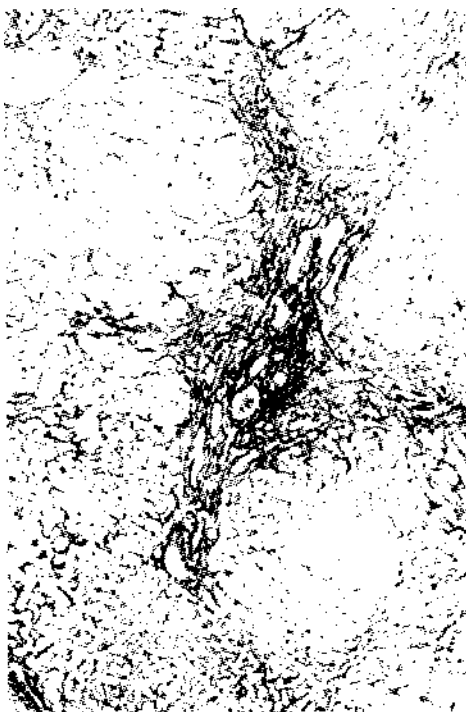


Рис. 15-5. При окраске биоптата печени на ретикулин видно звёздчатое расширение портальных зон.



Рис. 15-6. Эндоскопическая холангиограмма при ПСХ. Неровный контур общего жёлчного протока и четкообразные изменения внутрипеченочных жёлчных протоков.



Рис. 15-7. Эндоскопическая холангиограмма при раке жёлчного протока. Общий жёлчный проток заканчивается сосцевидной деформацией.

Стриктуры имеют небольшую длину (0,5–2 см), вызывают перегиб протоков и чередуются с неизменёнными или слегка расширенными участками жёлчных протоков. По ходу общего жёлчного протока могут обнаруживаться выпячивания, напоминающие дивертикулы [45].

При холангиографии поражение может ограничиваться только внутрипеченочными, только внепеченочными протоками или даже только одним печеночным протоком.

При поражении мелких протоков на холангиограммах изменения отсутствуют [6].

Визуализационные методы диагностики

При ультразвуковом исследовании выявляют утолщение стенок желчных протоков, при компьютерной томографии – минимально расширенные участки на протяжении желчных протоков; аналогичная картина наблюдается при редко встречающейся диффузной холангиокарциноме [58].

Холангиокарцинома

Холангиокарцинома встречается примерно у 10% больных с ПСХ. Она может осложнять поражение как мелких, так и крупных протоков и обычно наблюдается у больных с НЯК (рис. 15-7). Выживаемость в среднем равна 12 мес.

Холангиокарциному очень трудно диагностировать. Заподозрить её можно, если у больного прогрессирует желтуха. В пользу холангиокарциномы при холангиографии свидетельствуют локальное расширение желчных протоков, прогрессирующая стриктура их и внутрипротоковые полипы [45]. О возможности холангиокарциномы можно думать при тромбозе поверхностных вен и дисплазии эпителия желчных протоков в участках, где опухоль отсутствует [48]. Обязательна холангиография с цитологическим исследованием желчи и соскоба, а также биопсия желчного протока [36]. Полезно также определение сывороточных маркеров опухоли, таких как СА 19/9 [53]. Точность диагностики при сочетании СА 19/9 и карциноэмбрионального антигена достигает 86% [59].

Диагноз

Отличить ПСХ от первичного билиарного цирроза (ПБЦ) позволяют результаты холангиографии и отсутствие антимитохондриальных антител (табл. 15-4). Начало ПСХ может напоминать хронический гепатит, особенно у детей [76], или криптогенный цирроз. Ключом к диагнозу оказывается повышение активности ЩФ; диагноз верифицируют с помощью холангиографии.

При наличии в анамнезе операции на желчных путях или выявлении желчных камней следует исключать вторичный склерозирующий холангит, развивающийся вследствие послеоперационных стриктур желчных протоков или холедохолитиаза.

Таблица 15-4. Дифференциально-диагностические критерии ПСХ и ПБЦ

	ПСХ	ПБЦ
Распределение по полу	66% мужчин	90% женщин
Начало заболевания	Утомляемость, желтуха, зуд, холангит, уменьшение массы тела, боли в правом верхнем квадранте живота	Зуд, желтуха
Антимитохондриальные антитела в сыворотке	—	+
Холангиография	Желчные протоки деформированы, четкообразно изменены	Желчные протоки «обрезаны»
Биопсия печени:		
Отложение меди	+	+
Гранулёмы	-	+

Поражение жёлчных протоков	+	+
Сопутствующие заболевания	НЯК Ретроорбитальный и ретроперитонеальный фиброз Иммунодефицит Холангиокарцинома	Артрит Синдром Шегрена Аутоиммунные заболевания Тиреоидит

Кроме того, ПСХ следует дифференцировать с ишемическим повреждением жёлчных протоков в результате введения в печёночную артерию флоксуридина, врождёнными аномалиями жёлчных путей, инфекционной холангиопатией у больных СПИДом или перенёсших трансплантацию печени, а также с опухолями жёлчных протоков и гистиоцитозом Х.

Прогноз

В одном исследовании продолжительность жизни при ПСХ с момента постановки диагноза составила в среднем 11,9 года [74]. В другом исследовании через 9 лет после постановки диагноза в живых оставались 75% больных [28].

При наблюдении за больными с бессимптомным течением заболевания в течение 6 лет выявлено его прогрессирование у 70% из них у трети с развитием печёночной недостаточности [56].

Хотя некоторые больные могут чувствовать себя удовлетворительно, у большинства прогрессирует холестатическая желтуха и поражение печени, наиболее ярко проявляющееся кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода, печёночной недостаточностью и холангиокарциномой [56].

Прогноз при поражении внепеченочных жёлчных протоков хуже, чем при поражении только внутрипеченочных (рис. 15–8).

После проктоколэктомии может развиваться кровотечение из варикозно-расширенных вен, расположенных вокруг колостомы [75].

При НЯК наличие перихолангита и склерозирующего холангита увеличивает риск дисплазии и колоректального рака [16].

Для облегчения оценки результатов лечения, распределения больных по группам при проведении клинических исследований и для определения оптимальных сроков для трансплантации печени были разработаны модели выживаемости. В модели клиники Мейо, основанной на материале 5 медицинских центров, в которых наблюдались 426 больных, учитываются концентрация билирубина в сыворотке, гистологическая стадия, возраст больных и наличие спленомегалии [17]. Прогнозируемая выживаемость после постановки диагноза составила 78%. Выживаемость женщин была ниже, чем мужчин [62]. Значение моделей для отдельных больных невелико, поскольку заболевание у разных больных протекает по-разному. Кроме того, модели не позволяют выявлять больных с холангиокарциномой [8].

Лечение

Специфического лечения ПСХ не существует. При желтухе рекомендуются мероприятия, проводимые при хроническом холестазе и зуде (см. главу 13). Особенно важна заместительная терапия жирорастворимыми витаминами. Целесообразность систематической кортикостероидной терапии не доказана. Приём урсодезоксихолевой кислоты улучшает биохимические показатели и уменьшает активность заболевания по данным биопсии печени [4, 69].

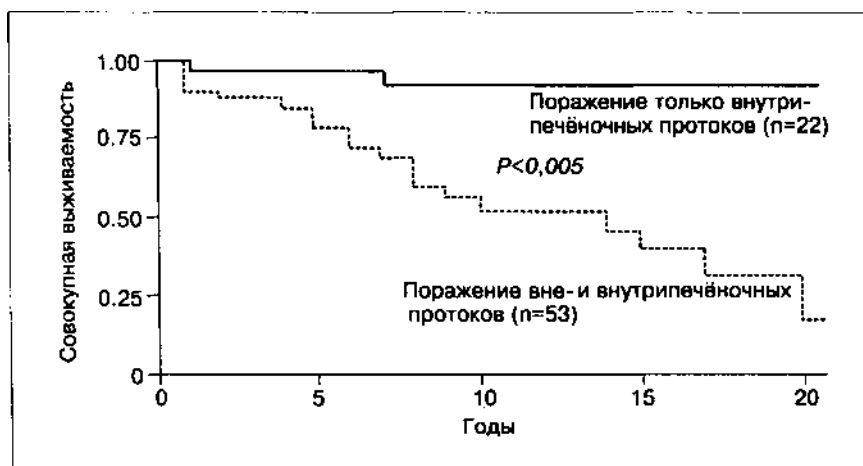


Рис. 15-8. Совокупная выживаемость больных с ПСХ в зависимости от изменений при холангиографии.

Пероральная пульс-терапия метотрексатом или колхицином неэффективна [35, 54]. Учитывая вариабельность течения и длительные бессимптомные периоды, эффективность лечения клинически оценивать трудно. Холангит следует лечить антибиотиками широкого спектра действия.

Колэктомия не влияет на течение ПСХ, сочетающегося с НЯК [10].

Эндоскопическое лечение позволяет расширять стриктуры крупных протоков и удалять мелкие пигментные камни или сгустки жёлчи [37]. Возможна установка стентов и назобилиарных катетеров. При этом показатели функции печени улучшаются, а результаты холангиографии вариабельны. Смертность невелика. Контролируемые исследования по эндоскопии при ПСХ не проводились.

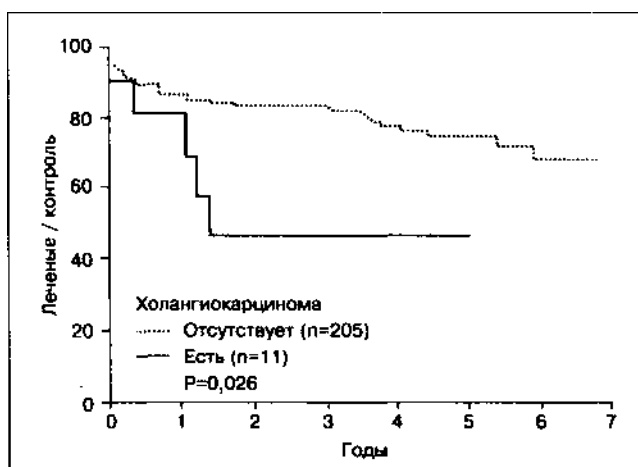


Рис. 15-9. Оценка методом Каплана—Мейера выживаемости после трансплантации печени по поводу ПСХ при наличии и при отсутствии холангиокарциномы в удалённой печени. Разница оказалась статистически достоверной, 5-летняя выживаемость составила соответственно 47 ± 17 и $75 \pm 4\%$.

Оперативное лечение, например резекция внепечёночных жёлчных протоков и их реконструкция с использованием чреспечёночных стентов, нежелательно из-за высокого риска развития холангита [24].

После *трансплантации печени* у взрослых 3-летняя выживаемость составила 85% [49]. В жёлчных протоках пересаженной печени у больных с ПСХ стриктуры печени развиваются чаще, чем у больных с другими заболеваниями после трансплантации.

Причинами этого могут быть ишемия, реакция отторжения и инфекция в области анастомозов жёлчных путей. Возможны рецидивы заболевания пересаженной печени [27].

Холангиокарциномы в трансплантате развились у 11 из 216 больных, продолжительность жизни этих больных оказалась очень низкой (рис. 15-9) [1]. Учитывая это, трансплантацию следует производить как можно раньше [34].

При наличии в анамнезе операций на жёлчных путях трансплантацию выполнить сложнее, требуется переливание большого количества крови [47]. В связи с поражением жёлчного протока реципиента необходима холедохоеюностомия. Всё это приводит к увеличению частоты посттрансплантационных осложнений со стороны жёлчных путей.

После трансплантации течение колита нередко улучшается, однако может развиться рак толстой кишки [29].

Инфекционный склерозирующий холангит

Даже при несомненной инфекционной природе склерозирующего холангита по биохимическим, гистологическим и холангиографическим признакам он может ничем не отличаться от ПСХ.

Бактериальный холангит

Бактериальный холангит при отсутствии механической, обычно частичной, билиарной обструкции развивается редко. Чаще всего инфекция восходящая, из кишечника. Обструкция жёлчных путей вызывает чрезмерный рост микрофлоры в верхних отделах тонкой кишки.

В стенках повреждённых протоков возникают инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами и деструкция эпителия. В конце концов жёлчный проток замещается фиброзным тяжом. Причиной могут быть желчнокаменная болезнь, стриктуры жёлчных путей и стеноз билиарнокишечного анастомоза. Потеря жёлчных протоков необратима. После их разрушения билиарный цирроз персистирует, даже если устранить причину обструкции протоков (например, удалить камни жёлчных путей).

Если наложен анастомоз между общим жёлчным или печёночным протоком и двенадцатиперстной кишкой, постоянное поступление микроорганизмов из кишечника в жёлчные пути может и при отсутствии обструкции жёлчных протоков приводить к бактериальному холангиту (синдром «слепого мешка»: рис. 15-10). Аналогичные осложнения могут развиваться после сфинктеропластики.



Рис. 15-10. Чрескожная холангиограмма после холедохоеюностомии. Обструкции, затрудняющей движение контрастного вещества в тощую кишку, нет, однако стриктуры и четкообразные изменения протоков свидетельствуют о наличии внутрипеченочного склерозирующего холангита.

Инвазия китайской печёночной двуусткой (*Clonorchis sinensis*), вызывая обструкцию жёлчных путей, способствует развитию вторичной инфекции, обычно вызываемой *Escherichia coli*, которая является причиной склерозирующего холангита.

Множественные гнойные абсцессы ведут к картине склерозирующего холангита (рис. 15-11, 15-12) [68].

Холангит, вызванный оппортунистическими микроорганизмами и обусловленный иммунодефицитом

Склерозирующий холангит может развиваться при поражении жёлчных протоков оппортунистическими микроорганизмами, обычно на фоне врождённого или приобретённого иммунодефицита.

У новорождённых эпителий жёлчных путей избирательно поражают CMV и реовирус III типа, которые вызывают облитерирующий холангит.

К иммунодефицитам, при которых часто наблюдается холангит, относятся семейный комбинированный иммунодефицит [60], иммунодефицит с гиперпродукцией IgM [19], ангиоиммуобластическая лимфаденопатия [2], иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой [52], и иммунодефицит с преходящими Т-клеточными нарушениями [15, 25]. Чаще заболевание бывает вызвано CMV, криптоспоридиями или их сочетанием. Возможно инфицирование *Cryptococcus*, *Candida albicans* и *Klebsiella pneumoniae* [14].



Рис. 15-11. Эндоскопическая холангиограмма у больноу с тяжёлым сепсисом, вызванным обширным ожогом. Видны деформированные внутрипеченочные жёлчные протоки. Картина напоминает изменения, характерные для ПСХ.



Рис. 15-12. Компьютерная томограмма больного, холангиограмма которого представлена на рис. 15-11. Многочисленные объёмные образования представляют собой метастатические бактериальные абсцессы.

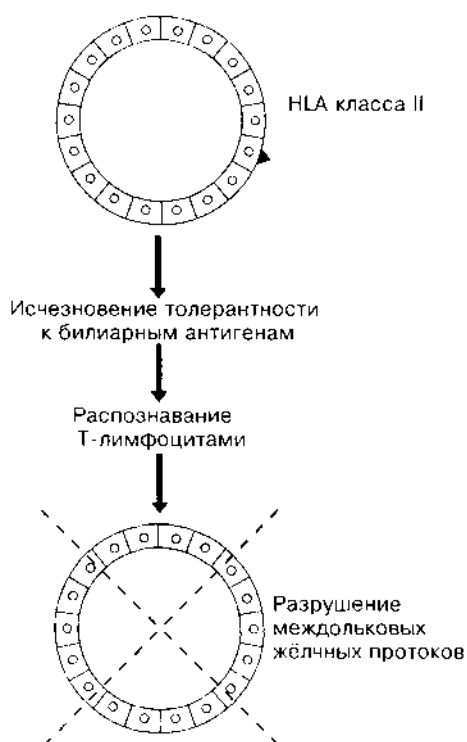


Рис. 15-13. Отторжение печени (БТПХ). На жёлчном протоке показана экспрессия антигенов HLA класса II. Отсутствует толерантность к билиарным антигенам, которые распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами; в результате междольковые жёлчные протоки разрушаются.

При СПИДе также развивается патология жёлчных путей [II]. В группе из 26 больных СПИДом с патологией жёлчных путей у 20 на холангиограммах были выявлены значительные изменения. У 14 из них наблюдалась картина склерозирующего холангита со стенозирующим папиллитом или без него [II].

Поражение жёлчных протоков при ПСХ и СПИДе различается по характеру воспалительной инфильтрации. При ПСХ в инфильтратах содержится большое количество Т4-лимфоцитов, при СПИДе отсутствует именно эта субпопуляция лимфоцитов [61].

Болезнь «трансплантат против хозяина»

При отторжении пересаженной печени и болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ), развивающейся после пересадки аллогенного костного мозга, в жёлчных протоках выявляется патологическая экспрессия антигенов HLA класса II (рис. 15-13) [18]. Отторжение проявляется прогрессирующим негнойным холангитом, наиболее ярким признаком которого оказывается исчезновение междольковых жёлчных протоков [72]. Эпителий жёлчных протоков инфильтрируется лимфоцитами, развиваются очаги некроза и нарушается его целостность. Сходные изменения обнаруживаются при БТПХ после пересадки аллогенного костного мозга. У одной из таких больных выраженная холестатическая желтуха продолжалась

10 лет и при биопсии печени в динамике были обнаружены прогрессирующий билиарный фиброз и цирроз [33]. Больная погибла от печёночной недостаточности.

Склерозирующий холангит после трансплантации печени

Склерозирующий холангит может развиваться в несостоятельном трансплантате [63]. При биопсии печени диагноз удаётся поставить не всегда, изменения могут свидетельствовать просто об обструкции крупного протока. Причинами склерозиру-

щего холангита могут быть несовместимость трансплантата, тромбоз печёночной артерии и хроническое отторжение [20].

Сосудистый холангит

Жёлчные протоки обильно кровоснабжаются печёночной артерией, которая образует перибилиарное сосудистое сплетение (см. главу 11). Нарушение кровоснабжения ведёт к ишемическому некрозу вне- и внутрипеченочных жёлчных протоков и в итоге к их полному исчезновению [64]. Повреждение крупных ветвей печёночной артерии, например при холецистэктомии, приводит к ишемии стенки протоков, повреждению их слизистой оболочки и попаданию жёлчи в стенку, что вызывает фиброз и стриктуру протока [70]. Сходные процессы могут происходить при трансплантации печени [77], особенно если сегмент протока реципиента оказывается слишком коротким и вследствие этого лишается артериального кровоснабжения.

В редких случаях у мужчин с хроническим отторжением трансплантата развивается ишемия жёлчных протоков вследствие утолщения интимы артериол печени [72].

Исчезновение жёлчных протоков возможно также при системном васкулите с диффузным воспалением мелких артерий.

Для лечения метастазов рака прямой или ободочной кишки в печень прибегают к введению в печёночную артерию с помощью инфузионного насоса флоксуридина (5-FUDR). Оно может осложняться стриктурами жёлчных путей [43]. Картина напоминает ПСХ [32]. Процесс исчезновения жёлчных протоков может быть столь выраженным, что возникает необходимость в трансплантации печени.

Лекарственный холангит

Холангит может возникать при введении противогельминтных препаратов в эхинококковую кисту. Обычно поражение при этом ограничивается лишь частью жёлчных путей [3]. В течение нескольких месяцев развивается стриктура, приводящая к желтухе, билиарному циррозу и портальной гипертензии.

Гистиоцитоз X

Холангиографическая картина, аналогичная таковой при ПСХ, может наблюдаться при гистиоцитозе X [71]. При прогрессировании поражения жёлчных путей гиперпластические изменения сменяются гранулёматозом, ксантоматозом и, наконец, фиброзом. Клиническая картина сходна с картиной ПСХ.

Глава 16. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

Впервые эпидемическая желтуха была описана Гиппократом. Самый ранний в Западной Европе литературный источник, в котором упоминается это заболевание, — письмо папы Захария св. Бонифацию, архиепископу Майнцскому, датированное 751 г. С того времени наблюдались многочисленные эпидемии заболевания, особенно в периоды войн. Вспышки эпидемии гепатита возникали во время франко-прусской войны, гражданской войны в США и первой мировой войны. Масштабная эпидемия гепатита на-

блюдалась во время второй мировой войны, особенно на Среднем Востоке и в Италии [14].

Существует множество разновидностей вирусного гепатита (табл. 16-1). Гепатит А передаётся фекально-оральным путём и спонтанно разрешается. Гепатит В передаётся парентеральным путём, и часто заболевание приобретает хроническое течение. Гепатит D — парентерально передающаяся болезнь, которая поражает только больных, инфицированных HBV. Гепатит С передаётся парентерально и очень часто приобретает хроническое течение. Гепатит E распространяется фекально-оральным путём; обычно источником инфекции служит вода; встречается в слаборазвитых странах и разрешается самостоятельно. Появляется всё больше доказательств в пользу существования других вирусов гепатита (ни А, ни В, ни С, ни D, ни Е) [1, 2, 13]. Одним из них является HGV; в дальнейшем, по-видимому, будут открыты и другие вирусы.

Морфологические изменения

В основе всех форм вирусного гепатита лежат общие морфологические изменения. Характерными признаками является острое воспаление всей печени [4]. Некроз гепатоцитов сопровождается лейкоцитарной и гистиоцитарной реакцией, а также инфильтрацией. В зоне 3 отмечается наибольшая степень некроза, наиболее выраженной клеточной инфильтрации подвергаются портальные тракты (рис. 16-1–16-3).

Таблица 16-1. Сравнительная характеристика вирусного гепатита А, В, С, D и Е

Возбудитель	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Геном	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
Семейство	Пикорнавирусы	Гепаднавирусы	Флави- и пести-вирусы	Вироид	Калицивирусы
Инкубационный период, дни	15-45	30-180	15-150	30-180	15-60
Путь передачи	Фекально-оральный	Парентеральный, половой	Парентеральный, половой	Парентеральный	Фекально-оральный
Острая атака	Зависит от возраста	Мягкая или тяжёлая	Обычно мягкая	Мягкая или тяжёлая	Обычно мягкая
Сыпь	+	+	+	+	+
Серодиагностика	Анти-HAV IgM	Анти-HBc IgM HBsAg HBV-ДНК	Анти-HCV HCV-РНК	Анти-HDV IgM	Анти-HEV IgM
Максимальная активность АлАТ, МЕ/л	800-1000	1000-1500	300-800	1000-1500	800-1000
Волнообразное клиническое течение			+		—
Профилактика	Вакцинация	Вакцинация	—	—	—
Лечение	Симптоматическое	Симптоматическое Противовирусное (?)	Симптоматическое Противовирусное (?)	Симптоматическое Противовирусное (?)	Симптоматическое

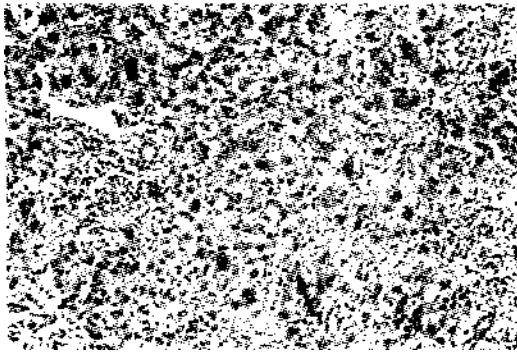


Рис. 16-1. Вирусный гепатит. В зоне 3 (центральная; указано стрелкой) видно значительное уменьшение количества гепатоцитов. В зоне 1 (портальная) видны клеточная инфильтрация и пролиферация жёлчных протоков. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 774.**

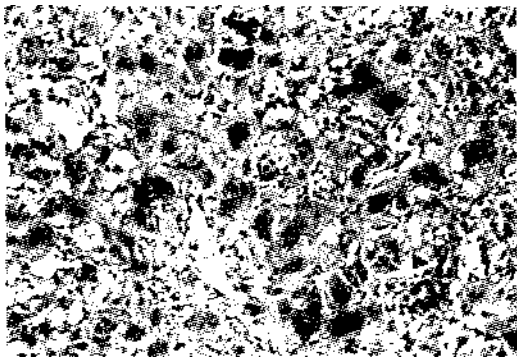


Рис. 16-2. Вирусный гепатит. В зоне 3 видны набухшие клетки, митозы и ацидофильные тельца. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 80$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 774.**

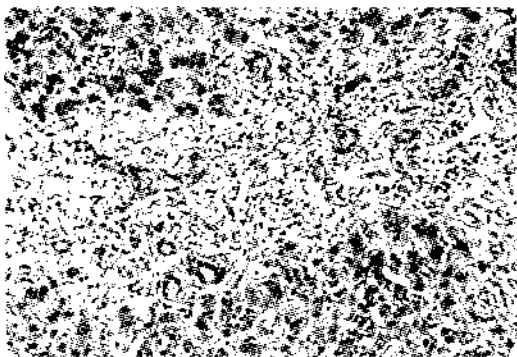


Рис. 16-3. Вирусный гепатит. В зоне 1 (портальный тракт) видна острая воспалительная реакция с пролиферацией протоков. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 50$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 774.**

Синусоиды инфильтрированы мононуклеарными клетками, нейтрофилами и эозинофилами. В сохранившихся гепатоцитах остаётся гликоген. Жировая дистрофия встречается редко. Возможны эозинофильные изменения зоны 3 гепатоцитов (*ацидофильные тельца*), баллонная дистрофия, полиморфизм и гиалинизация; встречаются гигантские многоядерные клетки. Иногда выражены митозы. В зоне 3 возможны явления холестаза. Может наблюдаться фокальный «пятнистый» некроз. Часто выявляют пролиферацию жёлчных протоков, иногда отмечается их повреждение [9]. Признаки гепатита обнаруживают ещё до развития желтухи.



Рис. 16-4. Остаточные рубцовые изменения в портальной зоне через 33 сут после появления желтухи. Окраска кармином по Бесту, x100 [1 11].

Ретикулиновая сеть обычно хорошо сохранена даже в центре участков с крайне выраженным нарушением структуры. Она обеспечивает каркас для регенерации гепатоцитов. Воспалительные клетки постепенно исчезают, и новообразованная соединительная ткань в зоне 1 может обнаруживаться на протяжении многих месяцев (рис. 16-4). В периоде выздоровления повышается активность ретикулоэндотелиальной системы всего органа (феномен «очистки»). Отмечают незначительное увеличение окрашивающегося жира. Клетки Купфера содержат липофусцин и железо.

Иногда очаги некроза могут *сливаться* (субмассивный некроз), поражая большие группы прилежащих гепатоцитов, обычно в зоне 3.

При массивном фульминантном некрозе поражается весь ацинус. Макроскопически печень уменьшена, дряблая и морщинистая; левая доля может быть непропорционально атрофирована. Уменьшение размеров печени наиболее выражено при раннем наступлении смерти. Более чем через 2 нед от начала заболевания у выживших обнаруживают узловую регенерацию (рис. 16-5). На разрезе поверхность имеет «мускатный» вид: очаги кровоизлияний красного цвета чередуются с желтыми пятнами некроза. Обнаруживаемые при аутопсии некротические изменения более выражены, чем при жизни, что объясняется особенно быстрым аутолизом при остром гепатите.

При распространении некроза из зоны 3 в зону 1 происходит коллапс ретикулума с сохранением соединительнотканых перегородок. Этот некроз обозначается термином «мостовидный» (рис. 16-6). Впоследствии могут появиться активные фиброзные септы, узлы и развиваться цирроз. Чаще это приводит к образованию рубца (*постнекротическое рубцевание*; рис. 16-7).

Острый вирусный гепатит может перейти в хронический (см. главу 17).

Изменения других органов

Регионарные лимфатические узлы увеличены. Спленомегалия обусловлена клеточной пролиферацией и венозным застоем. Костный мозг умеренно гипопластичен, однако созревание кроветворных клеток не нарушено. Приблизительно в 15% случаев со смертельным исходом обнаруживают изъязвления в желудочно-кишечном тракте, особенно в слепой кишке.

В головном мозге отмечают острую неспецифическую дегенерацию ганглиозных клеток. В некоторых случаях выявлялись острый панкреатит и миокардит. В большинстве органов происходят кровоизлияния.

Вирусный гепатит является системной инфекцией, протекающей с поражением многих органов.

Клинические типы

Острый вирусный гепатит

При обследовании больных необходимо учитывать национальную принадлежность, контакты, недавние путешествия, инъекции, наличие татуировок, лечение у стоматолога, трансфузии, гомосексуализм и употребление в пищу моллюсков. Необходимо выяснить все лекарственные препараты, которые употреблял больной в течение 2 мес до начала заболевания.

В целом клиническое течение гепатита А, В и С одинаковое. Гепатит В и С характеризуется более тяжёлым течением и может сопровождаться синдромом, подобным сывороточной болезни.

В самых лёгких случаях атака заболевания протекает бессимптомно и проявляется лишь повышением активности сывороточных трансаминаз.

У других больных желтуха может отсутствовать, однако при этом имеются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта и гриппоподобные симптомы. Диагноз в таких случаях, вероятно, установить не удастся, если данные о возможном заражении отсутствуют. Тяжесть заболевания значительно варьирует – от желтушной формы, заканчивающейся обычно выздоровлением, до фульминантного гепатита с летальным исходом.

Появлению желтухи у взрослых предшествует продромальный период, который длится примерно 3–4 сут (иногда до нескольких недель). Больной жалуется на плохое самочувствие, диспепсические явления, особенно отсутствие аппетита и тошноту; на более поздней стадии может отмечаться субфебрилитет. Озноб наблюдается редко. Появляется боль в правом верхнем квадранте живота, усиливающаяся при резких движениях. Исчезает тяга к курению и алкоголю. Отмечается выраженная слабость, которая нарастает к вечеру. Больной чувствует себя измождённым.

Головная боль иногда может быть интенсивной, а её сочетание с ригидностью затылочных мышц у детей заставляет заподозрить менингит; при этом в спинномозговой жидкости выявляют повышенное содержание белка и лимфоцитоз.

К концу продромального периода темнеет моча и обесцвечивается кал. Эти симптомы являются предвестником желтухи, с развитием которой выраженность симптомов уменьшается. Температура тела снижается до нормы, может иметь место брадикардия. Нормализуется аппетит, рвота прекращается, исчезает дискомфорт в области живота. В течение нескольких дней больной испытывает преходящий зуд.

У 70% больных пальпируется мягкий край увеличенной печени. Поколачивание в области задних отделов нижних рёбер справа вызывает болезненные ощущения. Селезёнку удаётся пальпировать приблизительно у 20% больных.

У взрослых отмечается уменьшение массы тела, составляющее около 4 кг. Могут появляться преходящие сосудистые звёздочки.

После желтушного периода (1–4 нед) состояние взрослого больного улучшается вплоть до полного выздоровления. У детей это улучшение наступает особенно быстро, а желтуха выражена незначительно или отсутствует. Восстанавливается цвет кала. Возвращается аппетит. После выздоровления в течение нескольких недель сохраняются слабость и повышенная утомляемость. Клиническое выздоровление и восстановление биохимических показателей обычно происходят в течение 6 мес после начала заболевания. Однако острый гепатит В и С может переходить в хронический.

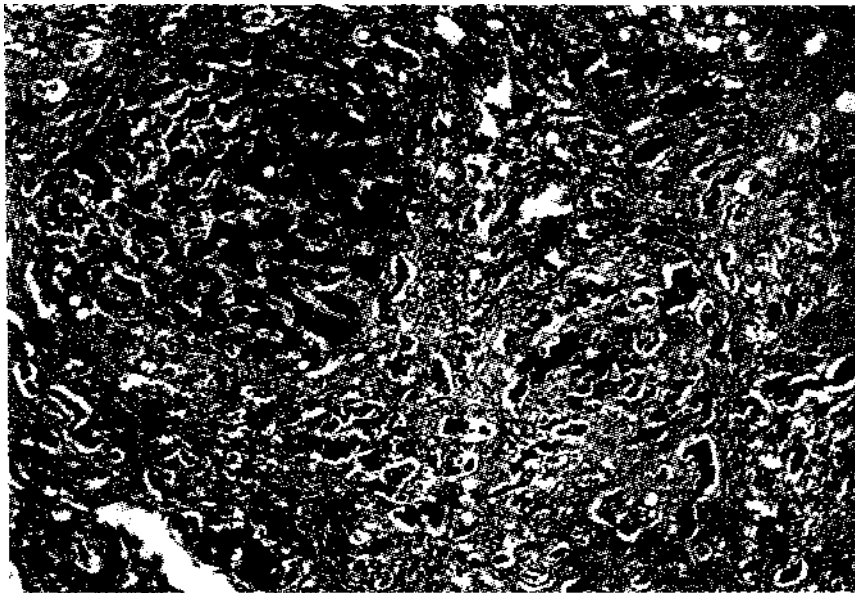


Рис. 16-5. Острый вирусный гепатит. Подострый массивный некроз с узловой регенерацией. Окраска гематоксилином и эозином, х120.

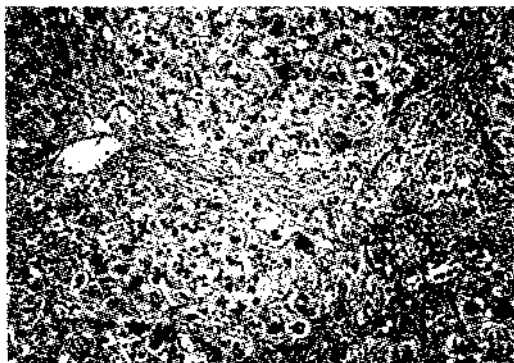


Рис 16-6. Острый вирусный гепатит. Между зонами 1 и 2 образовалась септа (мост). Окраска гематоксилином и эозином, х40.

См. также цветную иллюстрацию на с. 775.

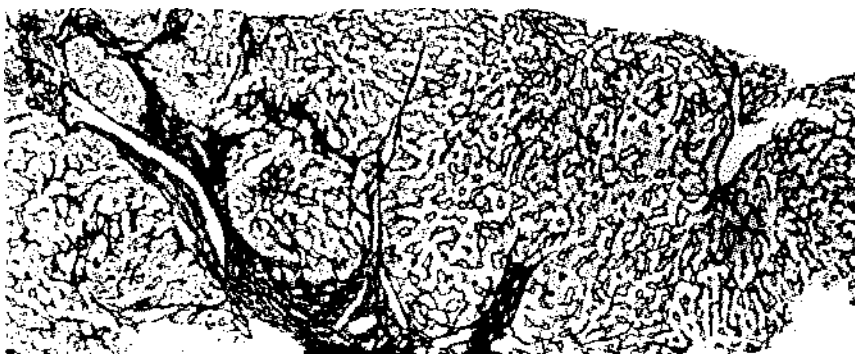


Рис. 16-7. Постнекротическое рубцевание. В биоптате печени отмечается рубцевание портальных трактов, распространяющееся на соседние участки. Окраска на ретикулин, х34.

Неврологические осложнения, включая синдром Гийена–Барре, могут возникать при всех формах острого вирусного гепатита [12].

Длительный холестаз

В некоторых случаях отмечается длительная желтуха холестатического типа. Заболевание характеризуется острым началом, нарастающей желтухой и более поздним (в течение 3 нед) появлением зуда. Через несколько недель самочувствие становится удовлетворительным, увеличивается масса тела, и все симптомы заболевания, кроме желтухи и незначительного увеличения печени, исчезают. Желтуха сохраняется на протяжении 8–29 нед, после чего наступает полное выздоровление [10]. Такое течение характерно для гепатита А [6].

При биопсии печени выявляют холестаз, который маскирует признаки обычно лёгкого гепатита.

Этот тип заболевания необходимо дифференцировать с встречающейся в хирургической практике обструктивной желтухой [6]. Наиболее важными диагностическими критериями являются острое начало и умеренное увеличение печени. Холестатическую желтуху, вызванную действием лекарственных препаратов, исключают на основании анамнеза.

Если диагноз остаётся сомнительным, целесообразно провести ультразвуковое исследование и биопсию печени.

Прогноз обычно хороший, происходит полное выздоровление и восстановление функции печени [10].

Рецидивы

Рецидивы заболевания возникают в 1,8–15% случаев, особенно при гепатите А. У некоторых больных повторяется картина первичной атаки, обычно в более мягкой форме. В большинстве случаев рецидив проявляется повышением активности сывороточных трансаминаз, а иногда уровня билирубина в сыворотке. Обострение может быть спровоцировано преждевременной активизацией больного. Возможно многократное рецидивирование заболевания, обычно с полным выздоровлением. У некоторых больных рецидивы свидетельствуют о прогрессировании заболевания и его переходе в хронический гепатит.

Фульминантный гепатит (см. главу 8)

Это редкая форма болезни, которая обычно заканчивается смертью больного в течение 10 дней. Заболевание может развиваться столь быстро, что желтуха не успевает появиться; при этом ставится ошибочный диагноз психоза или менингоэнцефалита. В других случаях после типичного острого начала развивается выраженная желтуха. Угрожающими симптомами являются повторная рвота, печёночный запах, сонор и сонливость. «Хлопающий» тремор может носить преходящий характер, но ригидность мышц отмечается почти всегда. Быстро развивается кома, и картина заболевания приобретает характер острой печёночной недостаточности. Повышается температура тела, усиливается желтуха и уменьшаются размеры печени. Развивается геморрагический синдром.

В противоположность обычной при вирусном гепатите лейкопении иногда наблюдается лейкоцитоз. Биохимические изменения аналогичны таковым при острой печёночной недостаточности (см. главу 8). Показателями плохого прогноза являются высокие уровни билирубина и активности сывороточных трансаминаз. Однако ухудшение клинического состояния больного может сопровождаться снижением активности трансаминаз. Имеются выраженные расстройства в системе свёртывания крови, и наилучшим прогностическим показателем при этом является уровень протромбина.

Динамика заболевания и течение зависят от этиологии (А, В или ни А ни В ни С; табл. 16–2) [5].

Фульминантное течение наблюдается при вирусном гепатите А, В и Е. Фульминантный гепатит в США и Европе редко обусловлен HCV [7].

Частота фульминантного течения различных типов вирусного гепатита зависит от особенностей больного и распространённости носительства HBV. В Великобритании и Калифорнии чаще встречается гепатит ни А ни В ни С. В то же время в Дании и Греции более распространён гепатит В.

Фульминантное течение каждого из этих трёх основных типов гепатита (А, В, и ни А ни В ни С) имеет свои особенности [5]. При гепатите А самым частым признаком является лихорадка. Продолжительность заболевания до развития энцефалопатии более длительная при гепатите ни А ни В ни С. Протромбиновое время наибольшее при гепатите В. Плохой прогноз у больных с более длинным временным промежутком между началом болезни и развитием энцефалопатии, вероятно, связан с большим количеством случаев гепатита ни А ни В ни С в этой группе больных (см. табл. 16-2).

Постгепатитный синдром

Взрослые после перенесённого острого гепатита продолжают жаловаться на плохое самочувствие, которое может сохраняться на протяжении нескольких недель (иногда до нескольких месяцев).

Таблица 16-2. Фульминантный вирусный гепатит в Великобритании [5]

Показатель	А	В	Ни А ни В ни С
Частота, %	31,5	24,7	43,8
Продолжительность от начала заболевания, дни	10	7	21
Выживаемость, %	43,4	16,6	9,3

Это состояние называется постгепатитным синдромом [11] и включает такие признаки, как тревога, повышенная утомляемость, отсутствие восстановления массы тела, нарушение аппетита и непереносимость алкоголя, а также дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Иногда пальпируется чувствительный край печени.

Активность сывороточных трансаминаз в 3 раза превышает нормальную. Сохраняющиеся колебания активности трансаминаз указывают на возможность развития хронического гепатита (обычно гепатита С или В).

Гистологическое исследование печени выявляет лишь незначительную остаточную клеточную инфильтрацию портальной зоны и фиброз с возможными незначительными жировыми изменениями гепатоцитов. Такие же признаки отмечаются у больных с полным выздоровлением и отсутствием симптомов. Указанные гистологические изменения сохраняются не более года после острой атаки гепатита.

Лечение при постгепатитном синдроме заключается в психологической поддержке больного после полного его обследования. Если острая атака была вызвана НАV, заболевание в хроническую форму не переходит.

Лабораторные исследования

Моча и кал

Билирубин появляется в моче до развития желтухи. Позже он исчезает, несмотря на сохранение повышенного уровня в сыворотке.

Уробилиногенурия обнаруживается в поздней преджелтушной фазе. На высоте желтухи лишь очень небольшое количество билирубина поступает в кишечник и уроби-

линоген исчезает. Повторное его появление свидетельствует о начинающемся выздоровлении.

С началом желтухи кал обесцвечивается. Отмечается умеренная стеаторея. По мере выздоровления цвет кала восстанавливается.

Биохимические показатели

Уровень общего билирубина в сыворотке колеблется в широких пределах. Интенсивная желтуха обычно свидетельствует о длительном клиническом течении. Повышение уровня конъюгированного билирубина отмечается рано даже при нормальном уровне общего билирубина.

Активность ЩФ обычно менее чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Содержание альбуминов и глобулинов в сыворотке не изменено. Уровни железа и ферритина в сыворотке повышены.

Приблизительно у трети больных в острой фазе болезни повышается уровень IgG и IgM в сыворотке.

Определение активности сывороточных трансаминаз играет важную роль в ранней диагностике, выявлении больных с безжелтушной формой заболевания и с латентным течением гепатита в эпидемических очагах. Максимальная активность отмечается за 1–2 сут до или в первое время после возникновения желтухи. На более поздних этапах заболевания даже при ухудшении состояния больного активность трансаминаз падает, что не может служить прогностическим критерием. Активность трансаминаз может оставаться повышенной в течение 6 мес после полного выздоровления.

Кровь

Для преджелтушной фазы характерны лейкопения, лимфопения и нейтропения. При появлении желтухи эти показатели нормализуются. У 5–28% больных обнаруживаются атипичные лимфоциты (виروциты), напоминающие лимфоциты при инфекционном мононуклеозе. Редким осложнением является гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса. Может развиваться гемолиз [8], особенно у лиц с дефицитом Г-6-ФД [3].

Апластическая анемия развивается очень редко. Она возникает через несколько недель или месяцев после острого эпизода и является особенно тяжёлой и необратимой. Апластическая анемия при инфекции, вызванной HAV, HBV и HCV, обычно не наблюдается и может быть следствием инфицирования до настоящего времени не идентифицированными вирусами типа ни А ни В ни С. При развитии этого осложнения проводят трансплантацию костного мозга.

Протромбиновое время увеличено при тяжёлом течении заболевания, и лечение витамином К не приводит к полному восстановлению этого показателя.

СОЭ высокая в преджелтушной фазе, снижается до нормальных значений при появлении желтухи и вновь повышается после её исчезновения.

СОЭ возвращается к норме при полном выздоровлении.

Пункционная биопсия печени

Эта процедура редко показана в острой стадии заболевания. В некоторых случаях она может потребоваться пожилым больным для дифференцирования от внепеченочного или других форм внутрипеченочного холестаза и лекарственной желтухи. Биопсию можно использовать для диагностики хронических осложнений, однако её следует проводить через 6 мес и более после острого эпизода, так как в более ранние сроки различить картину, характерную для выздоровления и для хронического гепатита, иногда невозможно.

Дифференциальный диагноз

В *преджелтушной стадии* гепатит можно ошибочно принять за другие острые инфекционные заболевания, синдром острого живота, особенно острый аппендицит и острый гастроэнтерит. Наличие жёлчных пигментов в моче, уплотнение и увеличение печени и повышение активности сывороточных трансаминаз являются наиболее важными признаками в диагностике острого вирусного гепатита. Критерии дифференциальной диагностики с инфекционным мононуклеозом приведены в табл. 16-16. Необходимо исследовать маркёры вирусной инфекции.

В *желтушной стадии* проводят дифференциальную диагностику с хирургическим (внепеченочным) холестазом (см. главу 12).

Разграничение между острым вирусным гепатитом и лекарственными реакциями проводят на основании анамнеза.

При затруднениях в диагнозе используют пункционную биопсию печени. Попытка уточнить его с помощью пробной лапаротомии может оказаться губительной для больного.

Дифференциальная диагностика с болезнью Вейля описана в главе 27.

В *постжелтушной стадии* отграничение органических осложнений от функциональных требует проведения стандартных исследований, используемых в диагностике хронического гепатита, включая пункционную биопсию.

Прогноз (см. табл. 16-2)

Считают, что гепатит В сопровождается самой высокой летальностью. Исследование группы из 1675 больных в клиниках Бостона показало, что 1 из 8 больных с трансфузионным гепатитом (В и С) погибает, в то время как при гепатите А погибает лишь 1 из 200 больных. Так как в статистическую обработку не были включены многие больные с безжелтушными формами заболевания, общая смертность больных гепатитом, несомненно, значительно ниже.

В Великобритании наименьшая выживаемость отмечается у больных гепатитом ни А ни В, но не гепатитом С или гепатитом, обусловленным другим вирусом [5].

Прогноз заболевания плохой у пожилых больных и у пациентов с тяжёлой соматической патологией. Фульминантный гепатит редко встречается у больных моложе 15 лет. Выживаемость не зависит от пола.

Лечение

Профилактика

Обязательная регистрация случаев заболевания помогает раннему выявлению и определению путей инфицирования, например водного или пищевого, полового или инфицирования заражённой донорской кровью. Вопросы вакцинации рассмотрены в последующих разделах.

Лечение острой атаки

Лечение мало влияет на естественное течение заболевания. В начале болезни его предсказать невозможно, и с самого начала оправданно отношение к заболеванию как к потенциально смертельному; больным предписывают постельный режим в палате с изолированным санузлом. Эти меры соблюдают вплоть до исчезновения желтухи. Для молодых и прежде здоровых пациентов возможен менее строгий режим. При хорошем самочувствии им разрешается вставать с постели независимо от степени желтухи. Они должны отдыхать после каждого приёма пищи. При возобновлении симптомов больному вновь назначают постельный режим. Повышения частоты поздних осложнений при такой тактике не отмечено.

Выздоровление не наступает до тех пор, пока у больного не исчезнут все симптомы, в частности болезненность при пальпации печени, и уровень билирубина в сыворотке не снизится до 1,5 мг% и ниже. Период выздоровления в 2 раза превышает период постельного режима в больнице или дома.

Популярна традиционная высокоуглеводная диета с низким содержанием жиров, так как она наиболее предпочтительна для больного с анорексией. Другие объяснения целесообразности ограничения жиров в пищевом рационе у этих больных отсутствуют.

При улучшении аппетита употребление в пищу продуктов с высоким содержанием белка ускоряет выздоровление. Однако богатая белками диета у тяжелобольных может приводить к развитию печёночной комы. Обычно диета при гепатите должна включать продукты, которые предпочитает сам больной. Добавки в рацион витаминов, аминокислот и липотропных препаратов не требуется.

Кортикостероиды не оказывают влияния на степень печёночного некроза, скорость излечения и состояние иммунной системы при остром вирусном гепатите. Гепатит имеет тенденцию к спонтанному разрешению, и применение кортикостероидов независимо от возможной пользы от них неоправданно, за исключением некоторых случаев холестатического гепатита А. Приём препарата должен быть продолжен и в периоде выздоровления, так как преждевременная его отмена приводит к рецидиву заболевания. Восстановление нормальной окраски кожи под влиянием стероидов укрепляет веру в лечение как у больного, так у и врача, но лишь незначительно влияет на процесс выздоровления [10].

Больным с острой печёочно-клеточной недостаточностью и прекомой требуются более активные меры и режим, описанные в главе 8.

Последующее наблюдение

Больных следует осмотреть через 3–4 нед после выписки из больницы, а при необходимости осмотр проводят ежемесячно на протяжении последующих 3 мес. Особое внимание уделяют рецидивам желтухи, размерам печени и селезёнки. Определяют уровень билирубина и активность сывороточных трансаминаз, а также маркёры гепатита В и С, если они исходно были обнаружены.

Больным разрешают нагрузку, не приводящую к усталости. Необходимо воздерживаться от употребления алкогольных напитков в течение 6 мес, а лучше – в течение года после заболевания. При склонности больного к употреблению алкоголя его приём может привести к рецидиву заболевания. Ограничений в диете не требуется.

Вирус гепатита А

Гепатит А составляет 20–25% случаев клинически проявляющегося гепатита в экономически развитых странах. Заболевание вызывается маленьким, (27 нм), симметричным кубическим пикорнавирусом (рис. 16–8) [5]. Капсид состоит из 60 центромер, в состав каждой из которых входит 4 одинаковых вирусных белка – VP1, VP2, VP3 и VP4. Идентифицирован лишь 1 серотип. Однако удалось клонировать и изучить геном и выявить незначительные различия между изолятами от больных из различных регионов мира [13].

Вирус всасывается из желудочно-кишечного тракта и достигает печени, где и остаётся (рис. 16–9). Вирусные белки синтезируются и упаковываются в пузырьки, которые выделяются в жёлчь. Вирус не оказывает прямого цитопатического действия, а повреждение гепатоцитов вызывается не репликацией вируса, а Т-клеточным иммунным ответом на инфекцию.

Вирус передаётся малышкам и шимпанзе, а также культивируется *in vitro* (рис. 16–10). Вирус растёт в различных линиях эпителиальных клеток. Использование *Escherichia coli* позволило клонировать ДНК, комплементарную к геномной НАВ-РНК.

Анти-НАВ в сыворотке появляются после исчезновения вируса из кала; их титр достигает максимума

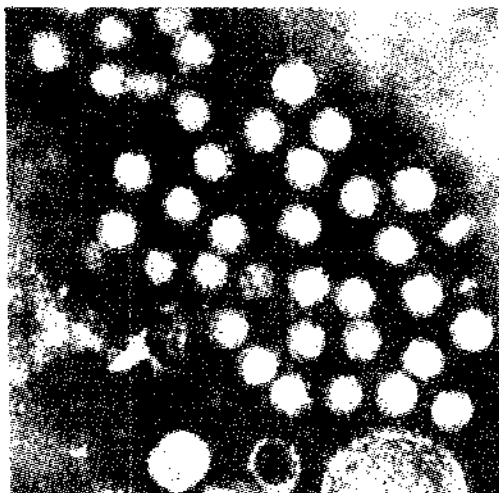


Рис. 16-8. Электронно-микроскопическое исследование антигенных частиц HAV в кале. Они имеют вид сферических частиц диаметром 22 нм. х250 000.

в течение нескольких месяцев и обнаруживается на протяжении многих лет (рис. 16-11). Анти-HAV IgG, вероятно, обеспечивают иммунитет против повторного инфицирования HAV. В диагностическом плане более важно выявление анти-HAV IgM, наличие которых свидетельствует о текущей инфекции. Анти-HAV IgM сохраняются лишь на протяжении 2–6 мес (см. рис. 16-11), и в редких случаях их низкий титр обнаруживают в течение 1 года от начала заболевания. Хроническое носительство HAV не выявлено.

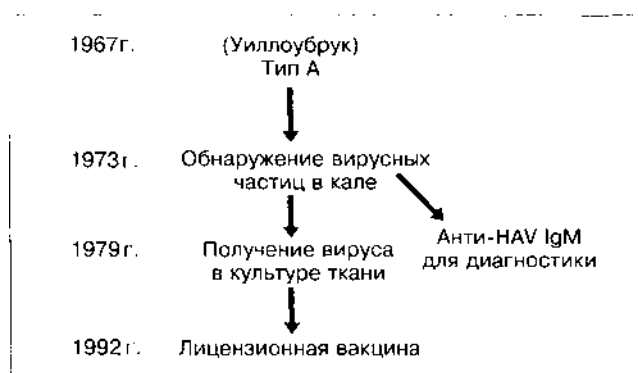


Рис. 16-10. Основные вехи в изучении гепатита А.

Эпидемиология

Заболевание встречается спорадически или в виде эпидемий, имеет инкубационный период, равный 15–50 сут, и передаётся фекально-оральным путём. Парентеральный путь передачи встречается исключительно редко и реализуется при трансфузии крови от донора, у которого инфекция находится в инкубационном периоде [8].

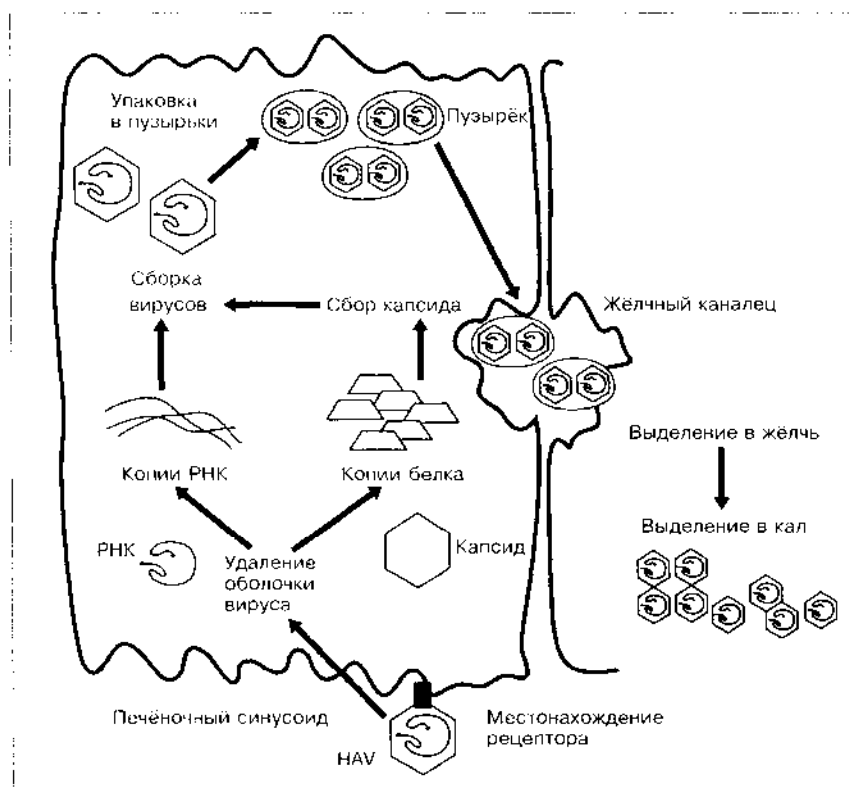


Рис. 16-9. Цикл репликации HAV.

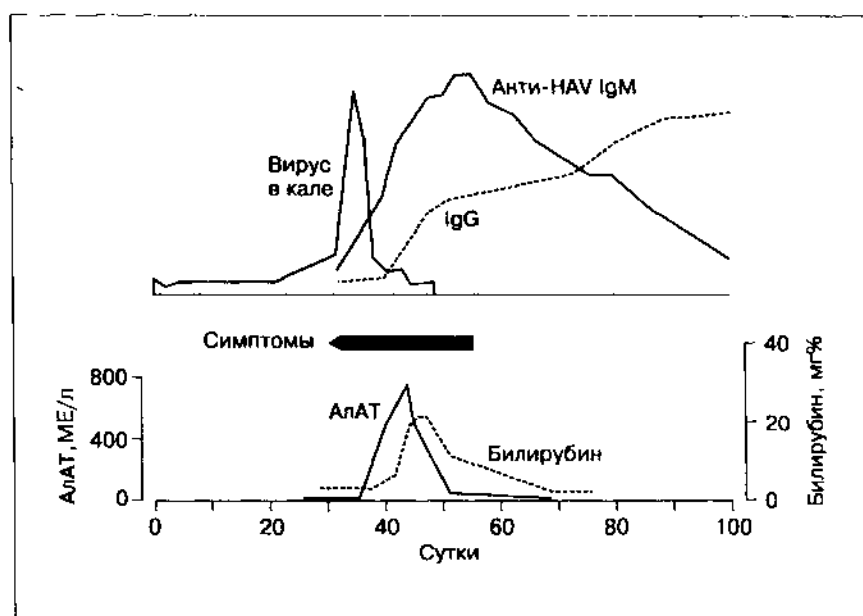


Рис. 16-11. Течение острого вирусного гепатита А.

Наиболее часто заражаются дети в возрасте 5-14 лет, инфицирование взрослых происходит при контакте с заражёнными детьми.

Распространению болезни способствуют перенаселённость, несоблюдение правил гигиены и антисанитарные условия. С улучшением условий жизни распространённость болезни во всём мире снижается (рис. 16-12). В городских районах у 29% (Швейца-

рия) и 96,9% (Югославия) взрослых выявляются анти-HAV IgG. В странах с низким уровнем экономического развития у 90% детей по достижении ими 10-летнего возраста обнаруживаются анти-HAV. Прежде не инфицированные и посещающие эндемичные зоны молодые люди всё чаще заболевают гепатитом А. К группе риска в экономически развитых странах относится медицинский персонал. Описана крупная вспышка гепатита А среди медсестёр и матерей вследствие заражения от новорождённого с илеостомой, болеющего острым гепатитом А [1].

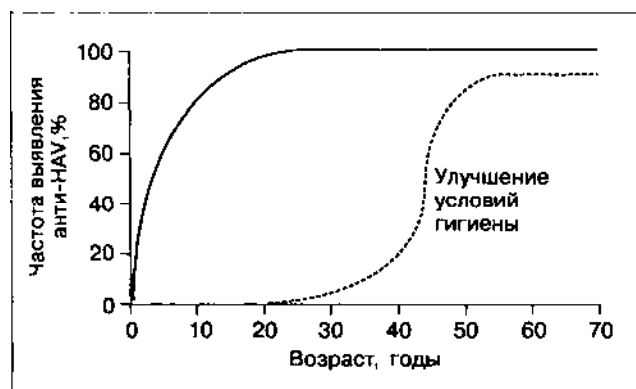


Рис. 16-12. Изменение распространённости заболевания при улучшении условий гигиены. У пожилых людей отсутствует иммунитет (анти-HAV IgG) к HAV.

Вспышки заболевания наблюдались среди больных гемофилией, которым переливали обработанные детергентным растворителем концентраты фактора VIII, что, вероятно, было обусловлено инфицированием донорской плазмы HAV [10].

Большинство спорадических случаев обусловлено контактами с инфицированными лицами. К группе риска относятся дети в детских учреждениях и мужчины-гомосексуалисты.

Описаны крупные эпидемии, распространяющиеся водным и алиментарным путём. Применением человеческих фекалий для удобрения почвы можно объяснить эпидемии, вызванные употреблением в пищу замороженных фруктов.

Описаны 4 эпидемии вследствие употребления в пищу сырых моллюсков и устриц из загрязнённых водоёмов. Обработка моллюсков паром не всегда убивает вирус, так как достигаемая внутри продукта температура недостаточно высока.

Загрязнение во время приготовления приводило к передаче вируса через другие продукты питания, например сэндвичи, апельсиновый сок, картофельные салаты и мясо.

Клиническое течение

Для острого гепатита А обычно характерно мягкое течение, особенно у детей, у которых он часто протекает стёрто либо под маской гастроэнтерита. У взрослых заболевание более тяжёлое и длительное.

Пункционная биопсия печени у больных с острым гепатитом А выявляет существенное повреждение портальной зоны со значительной клеточной инфильтрацией и разрушением пограничной пластинки. Выражен холестаза. Эти изменения достаточно серьёзны, и поэтому удивляет тот факт, что инфицирование HAV никогда не приводит к хроническому гепатиту или циррозу. Описаны фибриновые кольцевидные гранулёмы [11].

Холестатический гепатит А поражает взрослых [6]. Желтуха длится 42-110 сут и сопровождается тяжёлым зудом. В сыворотке выявляют анти-HAV IgM. Прогноз благоприятный. Для уменьшения длительности желтухи и облегчения кожного зуда можно провести короткий курс лечения преднизолоном в дозе 30 мг/сут с последующей полной отменой в течение 3 нед.

Описан *нефротический синдром* с отложением иммунных комплексов и развитием мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита [21]. У лиц с генетической предрасположенностью (наличие дефектов в системе Т-клеток супрессоров-индукторов) вследствие гепатита А может развиваться хронический аутоиммунный гепатит I типа; при этом НАV играет роль запускающего фактора [18].

Рецидивирующий гепатит А. Иногда через 30–90 сут возникает рецидив. Активность сывороточных трансаминаз в этих случаях никогда не снижается до нормы. По клинической картине и биохимическим показателям рецидив напоминает первую атаку, и в кале больного обнаруживают НАV [16]. Рецидив может длиться несколько месяцев, однако затем обязательно наступает выздоровление [5].

Изредка рецидив может сопровождаться артритом, васкулитом и криоглобулинемией [3].

Прогноз

Прогноз хороший, обычно наступает полное выздоровление. Смертность при больших эпидемиях не превышает 1:1000. НАV обуславливает менее 1% случаев фульминантного вирусного гепатита. В среднем у взрослого с желтушной формой гепатита длительность заболевания составляет 6 нед и редко превышает 3 мес.

Хронизации заболевания не наступает. Наблюдения в очагах крупных эпидемий в период первой мировой войны [2] не выявили отдалённых последствий. Вирусоносительство наблюдается часто, но в кале вирус обнаруживается периодически. Появление анти-НАV IgG свидетельствует о развитии стойкого иммунитета.

Профилактика

На протяжении 2 нед до появления желтухи отмечается экскреция вируса с калом. В течение такого же периода времени наблюдается выделение вируса и при безжелтушном течении болезни. Таким образом, больной является контагиозным ещё до установления диагноза. По этой причине изоляция больных и контактировавших с ними лиц не влияет существенным образом на распространение гепатита.

Вирус А относительно устойчив к инаktivации теплом, эфиром или кислотой, но погибает при обработке формалином в разведении 1:4000 при температуре 37 °С в течение 72 ч, хлорировании в разведении 1:1000000 в течение 30 мин и при воздействии микроволнами.

Профилактика сывороточным иммуноглобулином (табл. 16–7)

Введение сывороточного иммуноглобулина может служить мерой кратковременной (около 6 мес) профилактики. Эффективность зависит от содержания антител и источника плазмы. В большинстве случаев вместо введения сывороточного иммуноглобулина проводят вакцинацию.

Сывороточный иммуноглобулин позволяет предупредить заболевание в 80–90% случаев при введении в течение 6 сут после инфицирования. При высоком риске заражения, например в результате контакта с больным или другим источником инфекции, сывороточный иммуноглобулин вводят в течение 1 нед.

Его можно вводить с первой дозой вакцины, однако конечный титр анти-НАV-антител при этом снижается [20].

Вакцины против гепатита А

Вирусные частицы получают в клеточной культуре и инаktivируют формальдегидом. Получена и лицензирована безопасная и иммуногенная вакцина [7]. Её единственным побочным проявлением является болезненность в месте введения в руку. Через 6–12 мес после однократного введения 1 мл вакцины проводят повторную дополнительную вакцинацию. Однократная вакцинация обеспечивает быстрое (в течение 15

сут) формирование иммунитета, который сохраняется в течение 1 года. При ревакцинации в 95% случаев достигается сероконверсия с формированием долговременного иммунитета [15]. Предварительное исследование сыворотки на анти-HAV-антитела необходимо лишь у лиц, родившихся после 1945 г. и проживающих в странах с низкой распространённостью гепатита, у которых отмечается низкая вероятность контакта с больными гепатитом А (см. рис. 16-12) [17].

Из HAV, полученного в клеточной культуре млекопитающих, была создана живая аттенуированная вакцина. Она недорогая, эффективная и может применяться перорально. Однако не доказана её безопасность, так как трудно получить полностью аттенуированные штаммы.

Показана высокая эффективность введения 1 дозы инактивированной формальдегидом вакцины у детей еврейской общины Нью-Йорка [19]. Большое исследование, проведённое в Таиланде, доказало протективный эффект против HAV 2 доз вакцины, который длился по меньшей мере 1 год [9].

Применение. К группе риска относятся лица, отправляющиеся в районы с плохим санитарно-гигиеническим состоянием. Без вакцинации у 3–6 из 1000 таких лиц в течение 1 мес развивается гепатит А.

Риск инфицирования гепатитом А повышен у школьников и персонала детских учреждений.

Необходимо проводить вакцинацию среди медсестёр, особенно в отделениях интенсивной терапии.

Вакцинация показана работникам пищевой промышленности и канализационных систем [12].

Следует вакцинировать военнослужащих, особенно при их передислокации в районы с плохими санитарно-гигиеническими условиями [14].

Вакцинации подлежат также мужчины-гомосексуалисты.

Гепатит В

В 1965 г. Бламберг и соавт, из Филадельфии у 2 больных гемофилией, получивших в прошлом многократные гемотрансфузии, обнаружили антитела, которые реагировали с антигеном в образце сыворотки, полученной у австралийского аборигена [II]. Впоследствии этот антиген был обнаружен у больных вирусным гепатитом и назван австралийским антигеном. За своё открытие Бламберг в 1977 г. получил Нобелевскую премию. В настоящее время установлено, что австралийский антиген является поверхностным антигеном вириона гепатита В; он обозначается как HBsAg.

Вирион гепатита В (частица Дейна) состоит из поверхностного слоя и сердцевины (рис. 16-13). Сердцевина (core) вируса формируется в ядре гепатоцитов, а поверхностные частицы — в их цитоплазме. В сердцевине содержится ДНК-полимераза и ДНК с молекулярной массой $1,8-2,3 \cdot 10^6$ кДа. Вирусная ДНК имеет двухцепочечную циркулярную структуру. Её длина приблизительно составляет 3200 нуклеотидов. Одна из цепей ДНК вируса гепатита В имеет разрыв в 600–2100 нуклеотидов. ДНК-полимеразная реакция, по-видимому, сопровождается достраиванием молекулы ДНК. В сердцевине содержится ядерный антиген, а также другой антиген, обозначаемый буквой *e*, который является белковой субъединицей сердцевины вириона.

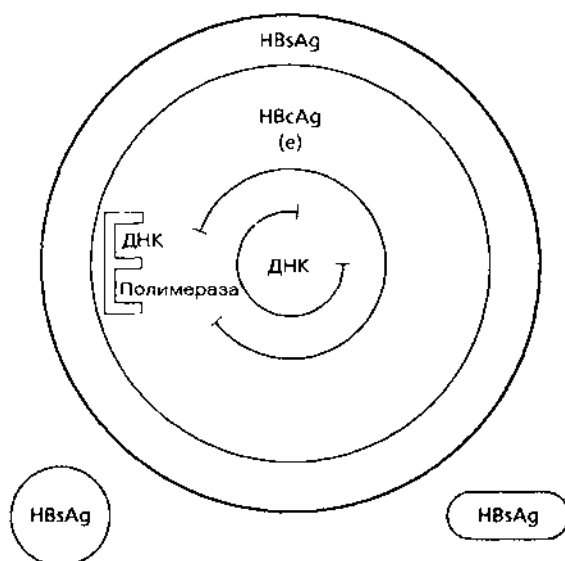


Рис. 16-13. Строение вириона гепатита В (HBV, частица Дейна). Сердцевина содержит ДНК-полимеразу, двухцепочечную ДНК, ядерный антиген и е-антиген. Поверхностный слой содержит HBsAg. В сыворотке в свободном состоянии циркулируют сферические частицы и трубочки HBsAg.

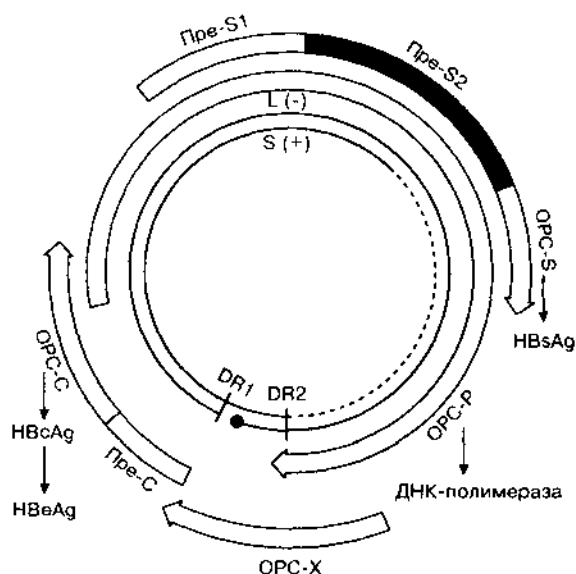


Рис. 16-14. Схема строения генома HBV, показывающая 4 открытые рамки считывания (ОРС), полимеразу (Р), поверхностный антиген и X, а также пре-S1- и пре-S2-участки.

Двухцепочечная ДНК генома HBV клонирована и секвенирована [59]. Имеются 4 основные полипептидные рамки считывания (рис. 16-14). Ген S кодирует полипептид HBsAg. Пре-S1-домен участвует в распознавании HBV рецепторами гепатоцита. Он стимулирует образование вируснейтрализующих антител (анти-пре-S1) и выявляется при остром гепатите В. Нарушение синтеза этих антител способствует постоянному реинфицированию гепатоцитов циркулирующими вирионами и тем самым приводит к развитию хронического гепатита В [3]. Концентрация пре-S1-антигена в сыворотке коррелирует с репликацией HBV и используется в клинической оценке хронической вирусной инфекции [68]. Аналогичную роль играет пре-S2 [46]. Ген С (core) кодирует нуклеокапсидный белок, несущий ядерный антиген HBV (HBcAg). Ген Р кодирует предполагаемую ДНК-полимеразу. Ген X отвечает за синтез белка с транскрипционной трансактивирующей функцией, возможно, связанной с репликацией вируса [33].

Аналогичное заболевание поражает сурков, сусликов и пекинских уток, в связи с чем этих животных используют в исследовательских целях [65, 69]. Вся группа возбудителей образует семейство *гепаднавирусов*.

Подтипы HBsAg

Частицы HBsAg имеют поверхность со сложным антигенным составом, что привело к выделению антигенных детерминант. Общая детерминанта обозначается буквой *a*. Другие поддетерминанты обозначаются как *d*, *y*, *w* и *g*. Таким образом, к 4 основным детерминантам относятся *adw*, *adr*, *ayw* и *ayg*. Они генетически устойчивы и играют большую роль в эпидемиологических исследованиях.

Серологический диагноз (табл. 16-3)

HBsAg появляется в крови через 6 нед после заражения и исчезает через 3 мес (рис. 16-15). Сохранение его в сыворотке в течение более 6 мес свидетельствует о вирусоносительстве.

Анти-HBs появляются на поздней стадии, через 3 мес после начала заболевания, и сохраняются длительное время. Концентрация анти-HBs редко бывает высокой, а у 10–15% больных они никогда не образуются. Анти-HBs свидетельствуют о выздоровлении и формировании иммунитета. Раньше считали, что HBsAg и анти-HBs-антигена являются взаимоисключающими показателями. Однако у трети носителей HBsAg выявляют анти-HBs-антитела. Механизм этого явления неизвестен, тем не менее полагают, что оно обусловлено одновременным инфицированием различными подтипами.

Таблица 16-3. Вирусный гепатит: значение серологических маркёров

Маркёр	Значение
Гепатит А	
Анти-HAV IgM	Острый гепатит А
Анти-HAV IgG	Иммунитет к гепатиту А
Гепатит В	
HbsAg	Острое или хроническое вирусоносительство
Анти-HBc IgM	Острый гепатит В (высокий титр) Хронический гепатит В (низкий титр)
Анти-HBc IgG	Контакт в анамнезе с больными гепатитом В (HBsAg-отрицательный) Хронический гепатит В (HBsAg-положительный)
Анти-HBs	Иммунитет к гепатиту В
HBeAg	Острый гепатит В. Персистенция свидетельствует о продолжающейся инфекции
Анти-HBe	Выздоровление или продолжающаяся инфекция
HBV-ДНК	Продолжающаяся инфекция
Гепатит D	
Анти-HDV IgM	Острая или хроническая инфекция, вызванная HDV
Анти-HDV IgG	Хроническая инфекция HDV (высокий титр с наличием анти-HDV IgM) Инфекция HDV в прошлом (низкий титр в отсутствие анти-HDV IgM)

HBeAg коррелирует с продолжающейся репликацией вируса и контагиозностью. Этот антиген ненадолго появляется в острой фазе, однако выявляется в течение меньшего времени, чем HBsAg. Персистенция в течение более 10 нед свидетельствует о хронизации гепатита (см. главу 17).

Анти-HBe свидетельствуют об относительно низкой контагиозности больного. Появление анти-HBe — предвестник полного выздоровления.

HBsAg не выявляется в крови, однако могут выявляться анти-НВс-антитела. Высокий титр анти-НВс IgM свидетельствует об остром вирусном гепатите [17]. Эти антитела обнаруживают после элиминации HBsAg из сыворотки, что отмечается в 5–6% случаев острого вирусного гепатита, особенно при фульминантном течении [73]. Этот критерий позволяет также судить, является ли острая атака гепатита следствием инфекции HBV или суперинфекции другим вирусом. Персистенция *анти-НВс IgM* свидетельствует о хронической болезни, обусловленной HBV, обычно о хроническом активном гепатите. Более низкие титры анти-НВс IgG с наличием анти-НВс свидетельствуют о перенесённом в отдалённом прошлом гепатите В. Более высокие титры анти-НВс IgG при отсутствии анти-НВс указывают на персистирование вируса [40]. Значение высоких титров анти-НВс IgG при отсутствии анти-НВс не установлено. Возможно, это указывает на позднюю фазу острой атаки заболевания и может быть следствием нарушения синтеза анти-НВс. У некоторых больных обнаруживается HBsAg в составе иммунных комплексов и может выявляться HBV-ДНК [40, 70].

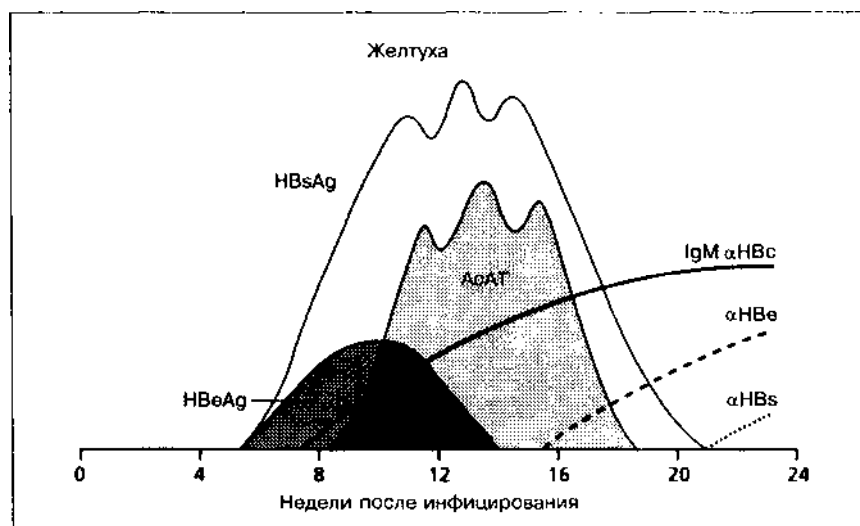


Рис. 16-15. Динамика маркёров HBV при остром гепатите В. HBsAg — поверхностный антиген HBV; HBeAg — е-антиген HBV; IgM αHBc — антитела класса IgM против ядерного антигена HBV; αHBe — антитела против е-антигена HBV; αHBs — антитела против поверхностного антигена HBV.

HBV-ДНК — наиболее чувствительный показатель репликации вируса. Её выявляют методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [41]. С помощью ПЦР HBV-ДНК можно обнаружить в сыворотке и печени больных после элиминации HBsAg, особенно при проведении противовирусной терапии [55]. Выявленная в сыворотке HBV-ДНК является хорошим маркёром уровня виремии, который коррелирует с активностью сывороточных трансаминаз и персистенцией HBsAg [8]. У больных с мутантным в пре-соге-локусе HBV отсутствует HBeAg и обнаруживается HBV-ДНК.

Маркёры HBV в гепатоцитах

При окраске орсеином (рис. 16-16) HBsAg приобретает коричневый цвет в гепатоцитах носителей и больных хроническим гепатитом, но не в острой стадии. При электронно-микроскопическом и иммуногистохимическом исследовании HBeAg выявляется в ядре, а HBsAg — в мембранах гепатоцитов. Ядерные маркёры вируса в печени в острой стадии не обнаруживаются.

Заразность жидкостей организма

Кровь, содержащая HBV, или любая контаминированная такой кровью жидкость организма является заразной. Само по себе обнаружение HBsAg в жидкостях не обя-

зательно указывает на их заразность. Однако в слюне, моче и семенной жидкости HBeAg-положительных мужчин выявляется HBV-ДНК.

В лимфоцитах периферической крови может обнаруживаться HBV-ДНК. При аутопсии в лимфатических узлах, селезёнке, почках, поджелудочной железе, головном мозге и некоторых эндокринных железах обнаруживали реплицирующиеся промежуточные вирусные частицы [63, 85]. Эта внепеченочная пролиферация вируса имеет особенно важное значение у больных гепатитом В, которым выполнена трансплантация печени, так как обуславливает реинфицирование трансплантата.

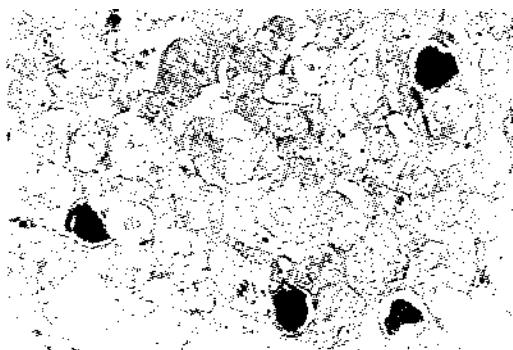


Рис 16-16. Окраска орсеином выявляет содержащие HBsAg гепатоциты (коричневый цвет). См. также цветную иллюстрацию на с. 775.

Эпидемиологические данные

(табл. 16-4, 16-5)

Заболевание передаётся парентеральным путём или при тесном, в основном половом, контакте.

Частота носительства HBsAg варьирует от 0,1–0,2% в Великобритании, США и скандинавских странах до более чем 3% в Греции и Южной Италии и даже до 10–15% в Африке и на Дальнем Востоке. По результатам определения анти-HBs частота заражения НВУ значительно выше независимо от региона. Носительство HBsAg более распространено в некоторых изолированных популяциях. Например, среди эскимосов Аляски оно достигает 45% [54], а у австралийских аборигенов – 85%.

В регионах с высокой частотой носительства происходит заражение новорождённых от матери. Инфекция обычно передаётся не через пупочную вену, а во время родов и при тесном контакте в послеродовом периоде. Вероятность заражения возрастает с приближением родов и более высокая при остром гепатите, чем при хроническом носительстве. У матери выявляют HBsAg, а часто также HBeAg. Антигенемия развивается у ребёнка в течение первых 2 мес после рождения и имеет тенденцию к персистированию [12].

Таблица 16-4. Приблизительная частота (в %) носительства HBsAg (метод радиоиммунологического анализа) среди «здоровых» доноров крови

Регион	Частота носительства
Скандинавские страны	0,1
Великобритания	0,5
США	0,1
Голландия	0,2
Швейцария	0,2
Бельгия	0,5
Франция	0,5

Испания	2,0
Южная Италия	3,0
Япония	3,0
Греция	5,0
Южная Африка	11,3
Тайвань	15,0
Сингапур	15,0
Гонконг	15,0

Таблица 16-5. Группы риска заболевания острым и хроническим гепатитом В

Иммигранты из стран Средиземноморья, Африки или Дальнего Востока

Наркоманы

Гомосексуалисты

Новорождённые от HBsAg-положительных матерей

Больничный персонал

Больные с почечной недостаточностью, ретикулёзом, раком

Больные после трансплантации органов

Медперсонал и больные отделений для умственно отсталых

Больные, получавшие гемотрансфузии

В высокоэндемичных регионах, например в Африке, Греции и на Дальнем Востоке, заражение происходит в детском возрасте, вероятно горизонтальным путём: через поцелуи, бытовые предметы (зубные щётки и лезвия) и при инъекциях [37, 38, 57]. Возможен контакт и в дошкольных учреждениях. Половые контакты в семье связаны с риском заражения [4].

На распространение гепатита В среди гомосексуалистов влияют длительность гомосексуального поведения, частота половых контактов и анальные контакты [71].

Кровососущие членистоногие, например москиты или постельные клопы, могут быть переносчиками инфекции, особенно в тропиках, хотя обработка жилых помещений инсектицидами не влияет на HBV-инфекцию [58].

Исследование, проведённое в Гамбии, показало, что у детей и взрослых, имеющих аллель DRB1*1302 главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, персистенции HBV не наблюдается [76].

В странах, где доноров на гепатит В не обследуют, гемотрансфузии продолжают служить причиной заражения; при этом оно отмечается чаще при переливании крови от платных доноров, чем от добровольцев.

Парентеральное заражение возможно при использовании нестерильных инструментов стоматологами, косметических проколах ушей и маникюре, неврологическом обследовании, профилактических прививках, подкожных инъекциях, акупунктуре и накалывании татуировок.

У инъекционных наркоманов гепатит развивается вследствие использования общих нестерильных шприцев и игл. В этой группе смертность может быть очень высокой. Заболевание характеризуется частыми обострениями и хронизацией. При биопсии печени, помимо острого или хронического гепатита, могут выявляться чужеродные вещества, например мел, инъецированный вместе с наркотиком.

Среди больничного персонала, контактирующего с больными, особенно с их кровью, частота носительства больше, чем в общей популяции. Более частое носительство отмечается, в частности, среди персонала отделений гемодиализа или онкологических отделений. Больные этих отделений обычно имеют сниженный иммунитет и в случае инфицирования становятся хроническими носителями. Обслуживающий боль-

ного персонал заражается парентеральным путём, например через уколы или порезы. К группе особого риска относятся хирурги и стоматологи, оперирующие больных, у которых выявляется сочетание HBsAg и HBeAg, в связи с возможностью разрыва перчаток и ранения рук. Наибольшую опасность представляет ранение проволочными швами.

Медицинский персонал, в частности хирурги, может в свою очередь заражать больных при выполнении сложных инвазивных процедур [82]. В Великобритании всех хирургов и медицинских работников, выполняющих инвазивные процедуры, проверяют на наличие иммунитета, приобретённого после инфекции или после вакцинации. Для зачисления на лечебные или стоматологические курсы студенты обязаны предъявить удостоверения о проведённой иммунизации или наличии иммунитета [27, 42].

Проводимая обычно стандартная обработка инструментария предупреждает распространение HBV-инфекции через эндоскопы [81].

Высокая частота носительства отмечается среди умственно отсталых детей (особенно страдающих болезнью Дауна), содержащихся в специальных интернатах, и обслуживающего их персонала [45].

Во всём мире насчитывается более 350 млн носителей HBV, 60 млн из которых погибают от первичного рака печени и 45 млн — от цирроза.

Распространённость HBV-инфекции во всём мире снижается. Это связано не только с проведением вакцинации, но и с улучшением санитарно-гигиенических условий и кампаний против СПИДа, в которой особое внимание уделяется разъяснению опасности беспорядочных половых контактов и использования общих шприцев и игл (рис. 16-17) [31]. Распространённость всех форм гепатита имеет тенденцию к снижению.

Клиническое течение

Заболевание может протекать без желтухи. Высокое носительство сывороточных маркёров среди тех, у кого отсутствуют указания в анамнезе на острый гепатит В, свидетельствует о высокой частоте субклинического течения. Безжелтушная форма заболевания более склонна к хронизации, чем заболевание, протекающее с желтухой.

Клиническое течение острого гепатита В у взрослых более тяжёлое, чем гепатита А и С, однако общая картина при этих заболеваниях сходная. Доброкачественно протекающая желтушная форма заболевания, заканчивающаяся спонтанным выздоровлением, обычно длится менее 4 мес. Желтуха редко длится более 4 нед. В некоторых случаях при длительном доброкачественном течении отмечается повышение активности сывороточных трансаминаз на протяжении более чем 100 сут. Рецидивы развиваются редко. Также редко наблюдается холестатический гепатит с интенсивной желтухой.

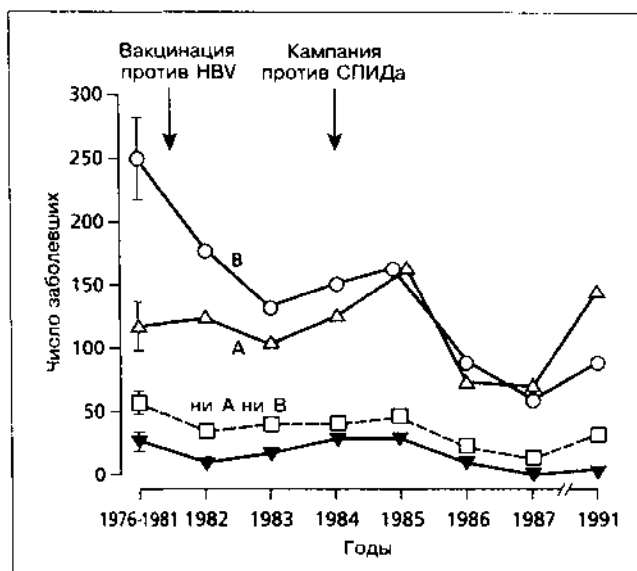


Рис. 16-17. Заболеваемость острым гепатитом В в Цюрихе (1,1 млн жителей) за период с 1976 по 1991 г. А — гепатит В; { — гепатит А; } — гепатит ни А, ни В; V — неклассифицируемый.

Возможны признаки иммунокомплексного заболевания. Они могут проявиться в продромальном периоде в виде синдрома, подобного *сывороточной болезни*. Этот синдром появляется за неделю до развития желтухи и может возникнуть как при желтушной, так и при безжелтушной форме болезни, а также при хроническом гепатите В. Он включает лихорадку, крапивницу, а в редких случаях у детей развивается папулезный акродерматит. Отмечается симметричная немигрирующая артропатия с вовлечением мелких суставов. Ревматоидный фактор в сыворотке крови отсутствует. Описанные симптомы обычно носят преходящий характер, но могут сохраняться длительно. Их наличие можно объяснить появлением циркулирующих иммунных комплексов.

Фульминантное течение гепатита В в первые 4 нед обусловлено сильной иммунной реакцией с ускоренной элиминацией вируса. При этом повышается титр анти-НВs и анти-НВе, а репликация вируса прекращается [13]. При фульминантном гепатите В титры НВsАg могут быть низкими или он не обнаруживается. Диагноз устанавливают лишь на основании выявления анти-НВс IgM.

Суперинфицирование другим вирусом при бессимптомном носительстве НВV может провоцировать фульминантное течение заболевания. Новыми агентами могут быть НАV или HDV, а также HCV.

Подострый печёночный некроз проявляется усугублением тяжести заболевания и развивается на протяжении более 1–3 мес.

Хронический гепатит может развиваться исподволь (см. главу 17).

Внепеченочные поражения

Внепеченочные поражения часто обусловлены циркулирующими иммунными комплексами, содержащими НВsАg. При наличии внепеченочных поражений болезнь печени обычно протекает в лёгкой форме и проявляется хроническим персистирующим гепатитом.

У больных с *агаммаглобулинемией* может развиваться острый и хронический гепатит В.

Узелковый полиартериит является редким осложнением гепатита В [53], которое развивается на ранней стадии болезни вследствие поражения артерий преимущественно среднего и мелкого калибра. В стенке поражённых сосудов выявляют иммунные комплексы, содержащие НВsАg, концентрация которых в крови коррелирует с активностью болезни. С лечебной целью применяют плазмаферез и видарабин [78].

Гломерулонефрит. Гломерулонефрит может сочетаться с НВV-инфекцией, что наблюдается в основном у детей [51]. Поражение печени минимальное. Больные обычно являются НВеАg-положительными. В базальных мембранах почечных клубочков и сосочков обнаруживают отложения иммунных комплексов, содержащих НВsАg и анти-НВs, НВеАg и анти-НВс или НВеАg и анти-НВе [80]. У детей лечение интерфероном (ИФН) может привести к ремиссии [52]. Ответ на кортикостероидную терапию плохой [51]. Ремиссия заболевания может предшествовать сероконверсии НВеАg в анти-НВе. У детей гломерулонефрит обычно спонтанно разрешается в период от 6 мес до 2 лет. У взрослых заболевание протекает медленно, однако у трети больных процесс неуклонно прогрессирует и эффект от лечения ИФН отсутствует [47].

При НВV-инфекции описано развитие *ревматической полимиалгии* [7].

Эссенциальная смешанная криоглобулинемия. У больного с периферической нейропатией и криоглобулинемией были выявлены криопреципитаты с высокой концентрацией НВsАg, однако при отсутствии анти-НВs и комплемента [49]. Связь гепатита В с этим заболеванием не установлена [23].

Описан *синдром Гийена—Барре* у больных с наличием в сыворотке и спинномозговой жидкости иммунных комплексов, содержащих НВsАg [67].

Описан *миокардит* иммунокомплексного генеза [79].

Носительство HBV

Приблизительно у 10% взрослых больных и у 90% новорождённых, которые были инфицированы HBV, в течение 6 мес в сыворотке продолжает циркулировать HBsAg (рис. 16-18). Такие больные становятся носителями, и вероятность персистенции вируса у них велика. Реверсия в HBsAg-отрицательное состояние встречается редко, однако может наблюдаться в пожилом возрасте. Мужчины становятся носителями в 6 раз чаще, чем женщины.

В сложном положении оказываются люди, в частности медицинские работники, которые являются носителями антигена и выходцами из области с высокой распространённостью инфекции. У медицинских работников, которые перенесли HBsAg-положительный и гепатит и у которых антиген элиминировался из крови, развивается иммунитет к гепатиту типа В. Если же эти лица становятся носителями, то дальнейшее продолжение работы становится проблематичным.

У здоровых носителей могут выявляться изменения в биоптате печени, которые варьируют от неспецифических минимальных отклонений до хронического гепатита и цирроза. О степени этих изменений нельзя судить по биохимическим тестам, оценить их можно только с помощью биопсии печени. При случайно выявленном носительстве более вероятны минимальные изменения в печени, чем у больных, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение, у которых чаще обнаруживают более серьёзное поражение. При обследовании доноров, у которых в сыворотке был обнаружен HBsAg, у 95% в биоптатах печени выявлена картина, близкая к нормальной, и лишь у 1,6% обнаружены признаки прогрессирования до хронического активного гепатита или цирроза [25]. У 90% в сыворотке отсутствовал HBeAg при наличии анти-HBe.

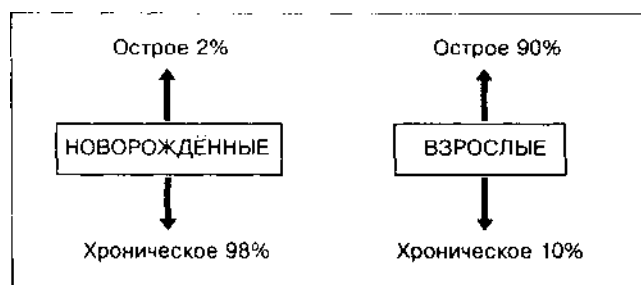


Рис 16-18. Течение острого гепатита В у новорождённых и взрослых.

Выявление в сыворотке носителя HBV-ДНК, анти-HBc IgM и HBeAg указывает на их контагиозность и продолжающееся заболевание. Механизмы хронизации описаны в главе 17.

Отдалённые последствия

Попадание HBV в организм может приводить к различным последствиям (рис. 16-19). Некоторые лица имеют иммунитет, и у них не развивается клиническая атака; предположительно они имеют анти-HBs. У других развивается острая атака, которая варьирует от безжелтушной до фульминантной. У исходно здоровых людей антиген обычно выводится из сыворотки в течение 4–6 нед после возникновения первых симптомов заболевания. Хроническая болезнь печени сопровождается персистенцией антигена в сыворотке. В целом чем острее и ярче первая атака, тем менее вероятно развитие хронических последствий.

Если больной переживает фульминантную атаку вирусного гепатита, обязательно наступает полное выздоровление. Вероятность хронизации процесса более высока у больных с иммунной недостаточностью, например у новорождённых, гомосексуалистов, больных СПИДом, лейкозом и раком, больных с почечной недостаточностью, либо у лиц, которым проводится иммунодепрессивная терапия (см. главу 17) [26].

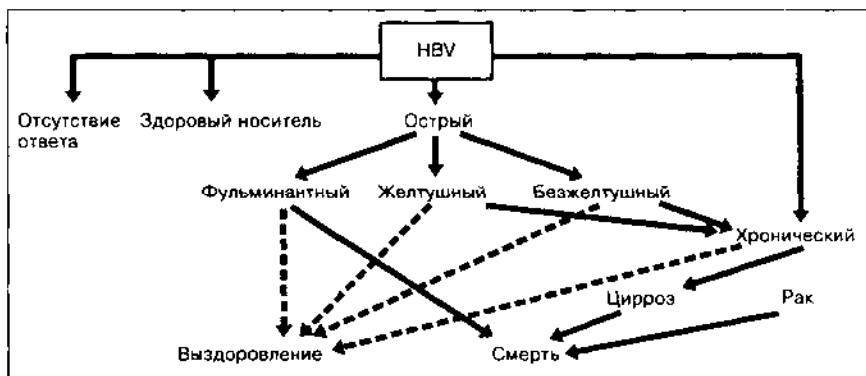


Рис 16-19. Возможный исход при попадании HBV в организм.

Мутанты вируса гепатита В

Описаны различные варианты генома HBV, которые образуются вследствие мутаций в разных рамках считывания (рис. 16-20). Хотя это более характерно для РНК-содержащих вирусов, ДНК-содержащий HBV для своей репликации использует РНК и обратную транскриптазу, что связано с возможностью мутаций. Замены, делеции, дупликации, вставки и перестройки нуклеотидов могут протекать без последствий, вести к нарушению репликации, изменению чувствительности хозяина или приводить к «избеганию» вирусом иммунной атаки хозяина. Воздействие различных мутантов вариабельно, что, возможно, связано с состоянием иммунной системы больного или влиянием ИФН.

Описаны больные с прогрессирующим поражением печени, высоким уровнем в сыворотке HBV-ДНК при отсутствии HBeAg. Этот вариант вируса образуется вследствие мутации в пре-core-локусе, которая приводит к нарушению секреции HBeAg, являющегося продуктом продолжающейся трансляции указанного локуса [1, 4, 15]. Мутация точечная и заключается в замене гуанина на аденин в нуклеотиде 83, что приводит к образованию блокирующего кодона (стоп-кодона) в положении 28 (см. рис. 16-20). Другие точечные мутации также вносят свой вклад в образование мутантов вируса. Значение *мутации в пре-core-локусе* различное. В Израиле и Японии она сочетается с фульминантным течением болезни [44, 50, 64, 66]. Однако она редко встречается у больных фульминантным гепатитом В во Франции [29] и Северной Америке [48]. Активация пре-core-мутанта HBV может приводить к фульминантной печёночной недостаточности (ФПН) после проведения цитостатической терапии

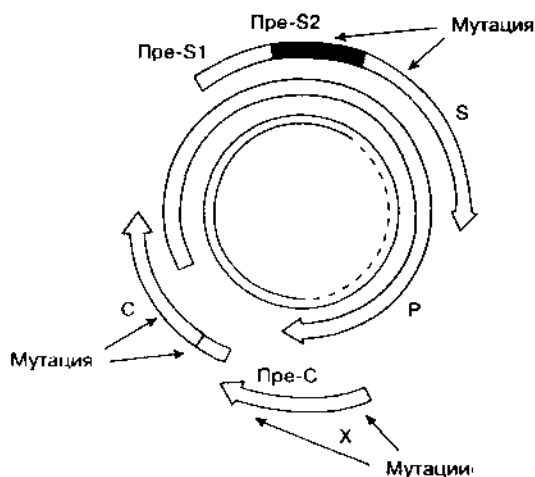


Рис. 16-20. Место мутаций HBV.

[86]. Эта мутация сопровождается, по данным некоторых исследователей, плохим ответом на ИФН, что, однако, не подтверждается другими авторами. Мутации ядерного гена встречаются преимущественно в период элиминации HBeAg, когда отмечается наибольшая активность болезни печени [2].

Снижение ответа на ИФН при наличии мутантов может также быть обусловлено нарушением Т-клеточного иммунитета у больных с поздними стадиями хронического гепатита В [62]. Появление пре-core-мутантов на фоне терапии обычно указывает на то, что элиминации вируса не произойдёт [28]. Их наличие может сопровождаться тяжёлой рецидивирующей болезнью после трансплантации печени [6]. Пре-core-мутанты могут быть обнаружены у бессимптомных HBsAg-положительных членов семьи больного [2].

При мутации в S гене дети, рождённые от матерей-носителей, становились HBsAg-положительными, несмотря на успешную вакцинацию. Этот вариант мутации обусловлен заменой глицина на аргинин в положении аминокислоты 145, α-детерминанты, антитела к которой содержатся в вакцине (рис. 16-21) [16].

Мутации в S гене, не затрагивающие α-детерминанту, могут обуславливать отсутствие HBsAg у некоторых больных с хроническим гепатитом В, китайцев по происхождению [36].

Выявляется всё больше мутантов HBV, не поддающихся иммунному надзору. Описаны *мутанты гена X*, однако их биологическое и клиническое значение точно не установлено [10].

Мутация *гена полимеразы* наблюдалась у больного с наличием HBV-ДНК в печени и анти-HBc и анти-HBs в сыворотке [10].

Мутанты могут определять клиническое течение и, являясь более патогенными, способствуют фульминантному течению болезни. Сывороточный HBeAg становится менее ценным критерием инфекции. Возможно, в последующем при создании вакцин потребуются их модификация с учётом существующих мутаций HBV-генома.

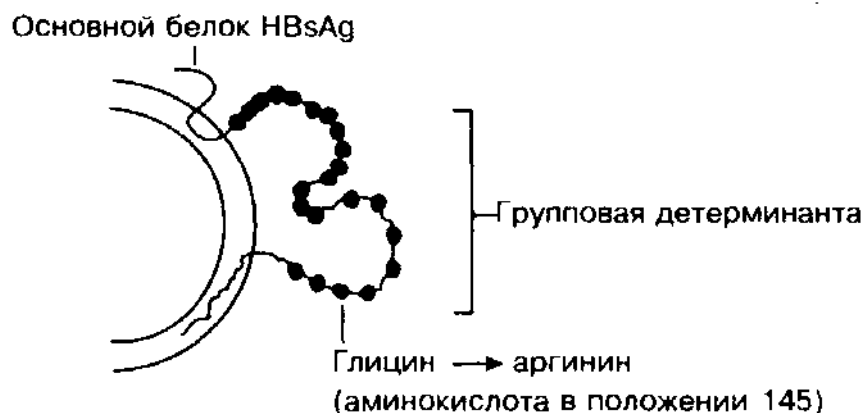


Рис. 16-21. HBV: возникновение мутанта, выходящего из-под иммунного надзора, вызванное вакциной.

Таблица 16-6. Профилактика гепатита В гипериммунным сывороточным глобулином

Тип	Показания	Режим введения
В (взрослые)	Контакт с HBsAg-положительной кровью Половые контакты с больными гепатитом В	Вводят как можно раньше в дозе 0,06 мл/кг, по возможности в комбинации с первой дозой вакцины *
В (новорождённые)	HBsAg-положительная мать	Вводят как можно раньше в дозе 0,5 мл/кг, по возможности в комбинации с первой дозой вакцины **

* Проводится полный курс вакцинации, если отсутствуют анти-НВс-антитела.

** Проводится полный курс вакцинации.

Профилактика

Иммуноглобулин против гепатита В

Иммуноглобулин против гепатита В представляет собой специальный гипериммунный сывороточный глобулин с высоким титром антител. Он пригоден для пассивной иммунизации против гепатита В при введении до заражения или в течение нескольких часов после него [72]. Вакцинацию против гепатита следует всегда проводить параллельно с введением гипериммунного глобулина, особенно при угрозе реинфицирования. Введение препарата показано лицам, имевшим половой контакт с больными острым гепатитом В, детям, рождённым от HBsAg-положительных матерей [84], и лицам, имевшим контакт (укол) с HBsAg-положительной кровью (табл. 16-6–16-8).

Повторные введения гипериммунного сывороточного глобулина показаны с целью профилактики реинфицирования донорской печени, трансплантированной HBV-ДНК-положительному реципиенту (см. главу 35).

Вакцины против гепатита В

Вакцины против гепатита В готовят из поверхностной оболочки вируса (HBsAg), которая не является заразной.

Плазменную вакцину производят из плазмы носителей гепатита В. Она высокоэффективна в профилактике гепатита В в группах высокого риска и абсолютно безопасна.

HBsAg экспрессируют в клетках дрожжей. Получающаяся в итоге *рекомбинантная дрожжевая вакцина* свободна от человеческой плазмы. Она так же безопасна и эффективна, как плазменная вакцина [74].

Вакцины эффективны в профилактике гепатита В у гомосексуалистов, часто меняющих партнёров (рис. 16-22) [75], больных отделений гемодиализа [22], с синдромом Дауна и других умственно отсталых больных [34], медицинских работников [24], детей, рождённых от HBsAg-положительных матерей [74, 84], и восприимчивых к гепатиту жителей Аляски [54].

Таблица 16-7. Контингент, подлежащий вакцинации против гепатита В

Хирурги и стоматологи, а также студенты-медики

Сотрудники больниц и лабораторий, контактирующие с кровью

Больные и сотрудники онкологических, гематологических, гепатологических, нефрологических, психиатрических отделений

Больные с психическими расстройствами

Случайный контакт с HBsAg-положительной кровью

Тесные семейные и половые контакты с HBsAg-положительными носителями

Дети, рождённые от HBsAg-положительных матерей

Дети при осуществлении расширенной программы иммунизации

Наркоманы

Мужчины-гомосексуалисты

Лица, направляющиеся в районы высокого риска

Таблица 16-8. Профилактика гепатита у лиц, имевших случайный контакт с кровью, которая могла быть инфицированной

- **Проверяют** донорскую кровь на HBsAg, а также кровь лиц, имевших контакт с кровью, на HBsAg и анти-HBc.
- **Вводят одномоментно** 0,06 мл/кг гипериммунного глобулина и первую дозу вакцины против гепатита В.

	HBsAg	Анти-HBc	Дальнейший комплекс мероприятий в отношении имевшего контакт с кровью
Имевшие контакт с кровью	+	+	Не требуется (имеется стойкий иммунитет)
Донор	+		Продолжают курс вакцинации
	—		Не требуется, либо продолжают вакцинацию, если в дальнейшем существует угроза заражения

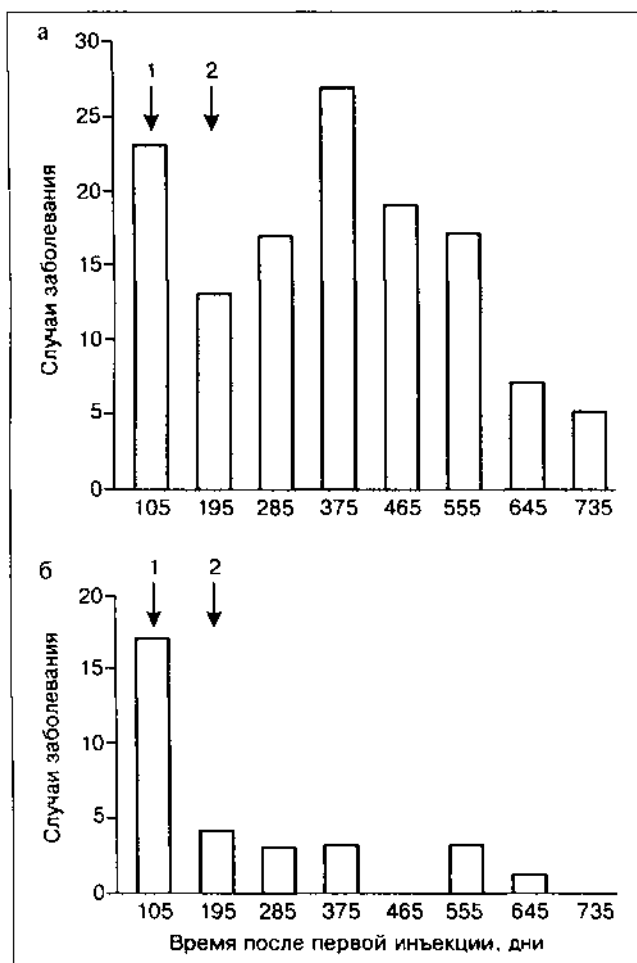


Рис. 16-22. Эффективность вакцины против гепатита В. Результаты исследования двойным слепым методом эффективности вакцинации против гепатита В у 1083 мужчин-гомосексуалистов. Случаи заболевания у получивших плацебо (а) и вакцину (б) на протяжении более 735 сут. Стрелками указаны моменты первой и второй инъекций.

Таблица 16-9. Вакцинация против гепатита В в Гамбии [30]

	Количество
Вакцинированные	
В грудном возрасте	720
В другом возрасте	816
Через 4 года	
Предотвращение гепатита	84%
Профилактика носительства	94%

Вакцинация младенцев в Гамбии позволила предотвратить гепатит В у 84% из них и предупредить хроническое носительство у 94% (табл. 16-9) [30, 83]. 12-летнее наблюдение вакцинированных в Сенегале младенцев показало, что у 81% из них, которым в школьном возрасте была введена дополнительная доза вакцины, имелись анти-НВс. Эффективность вакцинации составила 88% [19].

Здоровым людям рекомбинантную вакцину вводят в дозе 10 мкг (1 мл) внутримышечно дважды с интервалом 1 мес с последующей ревакцинацией через 6 мес после первого введения (рис. 16-23). Это обеспечивает достаточную выработку антител по крайней мере у 94% вакцинированных.

Вакцину обычно вводят внутримышечно в область плеча. Внутривенное введение эффективно, хотя титры образующихся при этом антител ниже, чем при внутримышечном введении [87].

Предварительное тестирование. Вакцинация нецелесообразна у лиц с наличием анти-НВс или анти-НВс.

Целесообразность предварительного тестирования для экономии вакцины зависит от распространённости сывороточных маркёров НВВ в популяции.

Изолированное обнаружение в сыворотке анти-НВс не обязательно свидетельствует о наличии иммунитета к гепатиту В. Обнаружению анти-НВс в сыворотке придаётся большее значение, так как этот маркёр позволяет выявить не только инфицированных, но и лиц, имеющих иммунитет.

Продолжительность защитного эффекта вакцинации. Длительность достигнутого иммунитета не установлена; возможно, протективный эффект сохраняется и после того, как концентрация анти-НВс-антител снижается до подпорогового уровня. Иммунная память обеспечивает длительную защиту [77]. Однако при сохранении угрозы заражения следует проводить ревакцинацию через 5–7 лет после первого курса. Уровни антител в момент повторной вакцинации дают хорошее представление о продолжительности сохранения адекватного титра антител [20].

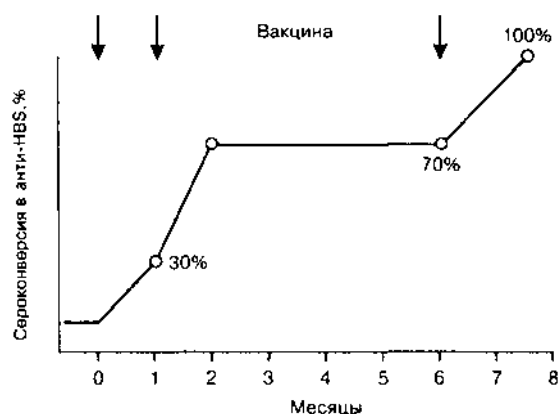


Рис. 16-23. Использование вакцины против гепатита В. Три инъекции приводят к сероконверсии приблизительно у 93% вакцинированных молодых здоровых людей через 8 мес после вакцинации.

Выработка антител (табл. 16-10)

Обеспечение длительного иммунитета зависит от выработки антител, которая наблюдается у 85–100% молодых здоровых людей. Титр анти-HBs следует определять через 1–3 мес после окончания основного курса вакцинации.

Если пиковый уровень анти-HBs не превышает 10 МЕ/л, считают, что *ответ отсутствует*. В этих случаях вакцина не оказала протективного действия.

При *недостаточном ответе* пиковые уровни анти-HBs составляют 10–100 МЕ/л, а через 5–7 лет у таких лиц анти-HBs перестают выявляться. Адекватной выработки антител у них можно достичь путём повторной вакцинации двойной дозой вакцины.

При *хорошем ответе* максимальный уровень анти-HBs составляет 100 МЕ/л и выше и иммунитет обычно длительный.

Недостаточное образование антител может быть обусловлено замораживанием вакцины или введением её в ягодичную область, а не в область дельтовидной мышцы. Оно наблюдается также у пожилых и у лиц с иммунодефицитом, в том числе ВИЧ-инфицированных [18]. При вакцинации в этих случаях следует использовать дозу 20 мкг.

Выявлена связь между недостаточным ответом и гаплотипом системы гистосовместимости (HLA), в частности В8, SC01, DR3 [62].

Приблизительно у 5–10% здоровых людей выработка антител в ответ на вакцинацию отсутствует или является незначительной. У некоторых из них ревакцинация приводит к хорошему ответу [21].

Таблица 16-10. Причины отсутствия выработки антител в ответ на введение вакцины против гепатита В

- Возраст старше 50 лет
- Наличие сопутствующего заболевания
- ВИЧ-инфицированность
- Генетические особенности (HLA-B8)
- Введение вакцины в ягодицу
- Замороженная вакцина
- Причина неизвестна

Необходимость в вакцинации зависит от вероятности заражения гепатитом В. Вакцинация является обязательной для медицинского персонала, находящегося в тесном контакте с больными гепатитом В, особенно для сотрудников отделений гемодиализа, гепатологических, онкологических отделений, отделений для больных гемофилией, а также отделений для гомосексуалистов с заболеваниями мочеполовой системы. Вакцинацию необходимо проводить сотрудникам пансионатов для умственно отсталых больных [34]. Хирурги и стоматологи, их ассистенты, студенты-медики и работники лабораторий, постоянно контактирующие с кровью, подлежат вакцинации. Вакцинировать следует также медицинских работников, выезжающих в страны с высокой распространённостью гепатита В.

Больные с острым гепатитом В отличаются высокой контагиозностью; лица, вступающие с ними в половой контакт, подлежат иммунизации вакциной и гипериммунным глобулином. Вакцинировать следует лиц, имеющих половые и семейные контакты с вирусоносителем, после предварительного серологического исследования на наличие антител к HBV.

Гомосексуалистов, ведущих беспорядочную половую жизнь, перед вакцинацией необходимо обследовать на наличие HBsAg и анти-HBc. При отсутствии таковых их вакцинируют. Такой же подход принят в отношении наркоманов.

Детей, рождённых от HBsAg-положительных и особенно от HBeAg-положительных матерей, необходимо вакцинировать сразу после рождения. Одновременно им также вводят иммуноглобулин [39].

Даже в странах с низким уровнем носительства необходимо обследовать на HBsAg всех беременных женщин, а не только имеющих высокий риск носительства. По возможности тестирование следует проводить на 14-й неделе беременности и дополнительно при родах у тех женщин, в отношении которых не проводился стандартный пренатальный контроль [32].

В отношении медицинских работников, имевших случайный парентеральный контакт с кровью, которая могла быть инфицированной, необходим специальный подход (см. табл. 16-8) [24].

Внедрение вакцинации против гепатита В повлияло на его эпидемиологию в США [5]. Общая заболеваемость осталась относительно постоянной, однако изменилась её структура [56]. Снизилась заболеваемость среди гомосексуалистов, что отчасти объясняется изменением стиля жизни (см. рис. 16-22). Увеличилось число инъекционных наркоманов, и в связи с этим повысилась частота заражения лиц, находящихся в бытовых и половых контактах с наркоманами. Этим можно отчасти объяснить возросшую заболеваемость гепатитом среди лиц с гетеросексуальными контактами. Отмечается снижение частоты заражения медицинских работников, что, вероятно, связано с их обязательной вакцинацией против гепатита В. В целом статистические данные не могут вызвать удовлетворения. ВОЗ настаивает на проведении обязательной вакцинации грудных детей против гепатита В [35]. Она уже осуществляется в 75 странах с высокой эндемичностью, и есть надежда, что к 1997 г. обязательную вакцинацию проведут в странах с низкой эндемичностью. У детей возможна горизонтальная передача HBV, поэтому следует проводить ревакцинацию в возрасте 10-12 лет. Таким образом, защиту от гепатита В необходимо обеспечить до того, как человек определится относительно сексуальной ориентации, станет наркоманом либо решит быть медицинским работником. Вакцинировать следует также лиц, не относящихся к группе повышенного риска, которые составляют примерно 32% заболевших гепатитом В.

В Китае, Италии, Корее, на Тайване, в Малайзии, Сингапуре, Гонконге, Саудовской Аравии, Испании и США массовую вакцинацию новорождённых проводят независимо от того, инфицирована ли мать HBV. В число этих стран также необходимо включить Австралию и Великобританию, где вероятность инфицирования HBV детей и новорождённых небольшая. Организационные вопросы, в частности высокая стоимость препарата, препятствуют всеобщей вакцинации в рамках Расширенной программы иммунизации ВОЗ. Вакцины, поставляемые по правительственным контрактам в развивающиеся страны по низким ценам, следует применять и в развитых странах. Так, в Италии проводят обязательную вакцинацию новорождённых и подростков в возрасте 12 лет, обязательное скрининговое обследование беременных, а в группах риска осуществляют бесплатную вакцинацию.

Наиболее простую вакцину получают из HBsAg-содержащей инактивированной тепловой плазмы, что основано на оригинальном наблюдении Кругмана, который доказал защитное действие прокипячённой HBsAg-положительной инфицированной сыворотки против гепатита В [22]. Эта вакцина, хотя и недостаточно очищена, обладает высокой иммуногенностью и недорогая.

Полипептидные вакцины состоят из специфических иммуногенных антигенных детерминант HBsAg. До настоящего времени не доказана их способность эффективно стимулировать выработку антител. Кроме того, их выпуск неэкономичен.

пре-S-локус. Этот локус важен для элиминации HBV (см. рис. 16-14). Проходят исследование рекомбинантные дрожжевые вакцины, содержащие пре-S-локус (пре-S1 и пре-S2) [43]. Их можно применять при отсутствии эффекта от стандартной вакцины.

Вирс гепатита D (HDV)

HDV представляет собой очень маленькую (36 нм) частицу, которая содержит РНК, покрытую HBsAg (рис. 16-24, табл. 16-11) [21]. HDV не способен к самостоятельной репликации, но может вызывать инфекцию при активации в присутствии вируса HBV. Этим HDV напоминает сателлитные вирусы растений, которые не могут размножаться без других специфических вирусов. Взаимодействие двух вирусов очень сложное. Синтез частиц HDV может сопровождаться подавлением экспрессии маркёров HBV в заражённых клетках и даже прекращением активной репликации HBV.

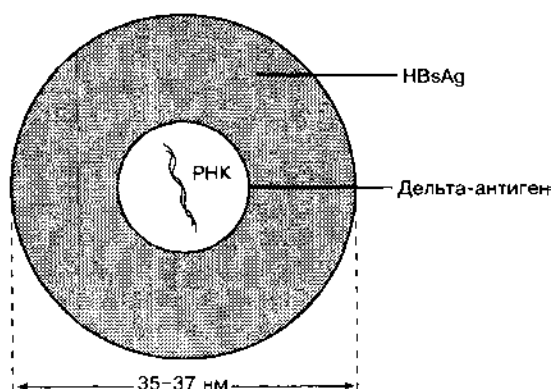


Рис. 16-24. Дельта-антиген представляет собой мелкую частицу, содержащую РНК, которая покрыта HBsAg.

Таблица 16-11. Характерные особенности HDV-инфекции

HDV является сателлитным вирусом при гепатите В
Широкая распространённость HDV во всём мире
Особенно высокая заболеваемость среди наркоманов
Подавляет репликацию HBV
ИФН неэффективен, наблюдаются рецидивы
Рецидивирует в трансплантированной печени

HDV содержит одноцепочечную циркулярную антисмысловую РНК длиной 1,7 тыс. оснований [19]. Он обладает высокой контагиозностью и может вызывать гепатит у HBsAg-положительных лиц. Этим вирусом удалось заразить шимпанзе, которые были носителями HBV [9].

Клонировано и секвенировано 3 генотипа HDV. Генотип II преобладает на Тайване и реже приводит к фульминантному гепатиту, чем генотип I, который чаще сочетается с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [28].

Заражение HBV и HDV может произойти одновременно (коинфекция), либо HDV может поражать хронического носителя HBsAg (суперинфекция; рис. 16-25 и 16-26).

Эпидемиология

Дельта-инфекция не является новым заболеванием. Исследование длительно хранящейся крови свидетельствует о распространении HDV среди военнослужащих армии США в 1947 г., в Лос-Анджелесе с 1967 г. [8]; HDV обнаружен также в образцах ткани печени, полученных у жителей Бразилии в 30-х годах.

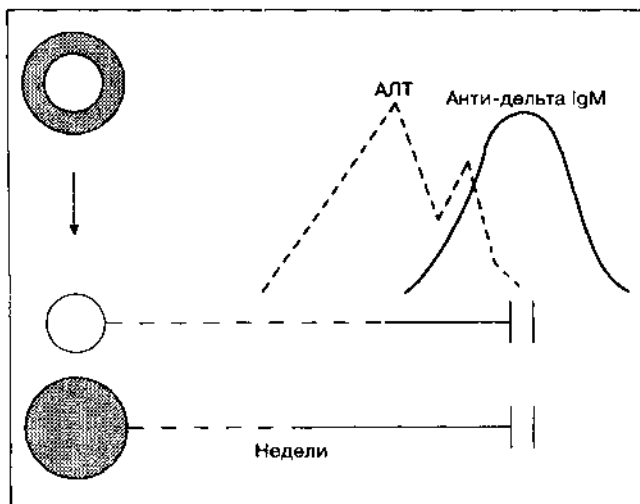


Рис. 16-25. Одновременное заражение HBV- и HDV-инфекцией приводит к острому гепатиту В с повышением активности АлАТ. HDV-инфекция сопровождается вторым подъёмом активности АлАТ и появлением анти-HDV IgM в крови. Элиминация HBsAg сопровождается исчезновением HDV [21].

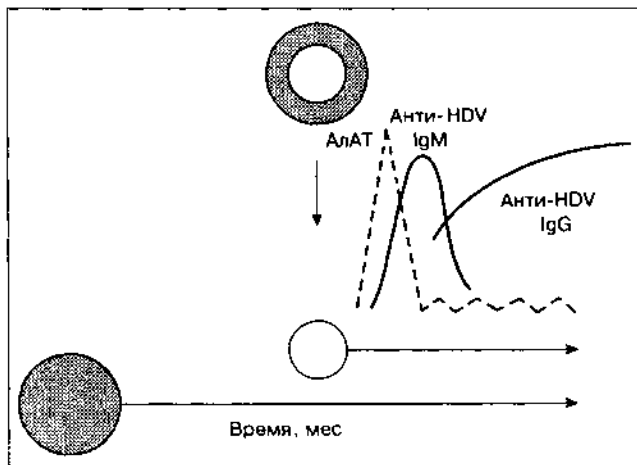


Рис. 16-26. Инфицирование HDV носителей HBsAg вызывает атаку острого гепатита с появлением в крови анти-HDV IgM, а впоследствии анти-HDV IgG [21].

HDV-инфекция часто встречается среди инъекционных наркоманов, однако также может поражать лиц всех групп риска по развитию гепатита В. Среди гомосексуалистов HDV-инфекция наблюдается редко [26], однако часто отмечается у медицинских работников, лиц, которым многократно переливают кровь [16], больных гемофилией, иммигрантов и лиц с дефектами умственного развития [14]. HDV может распространяться при гетеросексуальных контактах [16]. Описаны случаи внутрисемейного инфицирования в Южной Италии [4]. Могут поражаться дети. ВИЧ-инфекция сопровождается реактивацией HDV.

HDV широко распространён во всём мире, но особенно в Южной Европе, на Балканах, Ближнем Востоке, в Южной Индии, на Тайване и в некоторых районах Африки. Выявлен эндемичный очаг в Окинаве (Япония) [23].

Описаны эпидемии HDV-инфекции в бассейне реки Амазонки, Бразилии (лабрийская лихорадка) [3], Колумбии (гепатит Сайта-Марта) [5], Венесуэле [13] и экваториальной Африке. В этих регионах заболевают дети коренных жителей и отмечается высокая смертность.

В Италии наблюдается быстрое снижение распространённости ярко протекающего острого гепатита D [25] и эта тенденция сохранится при проведении массовой вакцинации против HBV.

Диагностика (табл. 16-12)

Диагноз острого гепатита D ставят на основании повышенного титра в сыворотке анти-HDV IgG.

Коинфекцию диагностируют по наличию в сыворотке анти-HDV IgM и высокого титра анти-HBc IgM. Эти маркёры появляются в течение 1-й недели, и анти-HDV IgM исчезают к 5–6-й неделе, но могут обнаруживаться в сыворотке на протяжении 12 нед [I]. Когда анти-HDV IgM исчезают, в сыворотке начинают выявляться анти-HDV IgG. Между исчезновением одного класса антител и появлением другого возможен некоторый промежуток («окно»). Исчезновение анти-HDV IgM свидетельствует об излечении от HDV-инфекции. В то же время персистенция анти-HDV IgM свидетельствует о хронизации болезни [II].

В сыворотке больных гепатитом D выявляют HBsAg, однако часто в низком титре; иногда HBsAg не обнаруживается. Также отмечается снижение титра анти-HBc IgM. Больным может ошибочно ставиться диагноз острого гепатита С до тех пор, пока в сыворотке не будут выявлены маркёры HDV.

Для *суперинфекции* HDV у носителей HBV характерны раннее появление в сыворотке анти-HDV IgM, почти одновременно с анти-HDV IgG, и персистенция обоих классов антител [б]. У этих больных анти-HBc IgM обычно отсутствуют, хотя могут выявляться в низких титрах. У больных с хронической HDV-инфекцией, страдающих хроническим гепатитом и активным циррозом, в сыворотке обычно обнаруживаются анти-HDV IgM.

В сыворотке и печёночной ткани больных острой и хронической HDV-инфекцией с наличием анти-HDV антител гистохимически или с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) можно выявить HDV-RНК [7, 17, 27].

Клинические проявления

(рис. 16-25, 16-26)

При *коинфекции* острый гепатит D обычно разрешается самостоятельно, так как HDV не может сохраняться при преходящей HBsAg-антигемии. Таким образом, отдалённый прогноз благоприятный. Обычно клиническая картина неотличима от таковой «чистого» гепатита В. Однако может отмечаться двухфазный подъём активности АсАТ; при этом второй пик обусловлен острым поражением HDV [10].

Приблизительно треть случаев фульминантного гепатита В вызвана сопутствующей HDV-инфекцией. При этом имеются значительные географические различия в тяжести его течения.

При *суперинфекции* острый гепатит может быть тяжёлым и даже фульминантным либо проявляться только повышением активности сывороточных трансаминаз. При возникновении рецидива у клинически стабильных носителей HBV всегда необходимо иметь в виду возможность HDV-инфекции.

HDV-инфекция угнетает репликацию HBV, и у больных обычно отсутствуют HBeAg и HBV-ДНК.

Таблица 16-12. Диагностика дельта-инфекции

	Острая коинфекция		
	ранняя стадия	стадия выздоровления хроническая стадия	
Сыворотка			
Анти-HDV IgG	+	+ (низкий титр)	+ (высокий титр)
Анти-HDV IgM	+ (к концу)	—	+
HDAg	+	—	+
HDV-РНК	+	—	+
Печень			
HDAg	+	—	—
HDV-РНК	+	—	+

У 2–10% больных HBsAg исчезает. Однако HDV-инфекция часто приобретает хроническое течение и приводит к ускоренному развитию цирроза.

Возможны эпизоды реактивации HDV и HDV-виремии [12]. При сохранении HBV-виремии прогноз хуже, так как это способствует распространению HDV из клетки в клетку и может тем самым усилить его патогенное действие [24]. У носителей HBsAg при инфицировании HDV первичный рак печени встречается реже, что, возможно, объясняется подавлением HBV или быстрым прогрессированием гепатита В и гибелью больного ещё до развития рака. Однако при возникновении HDV-инфекции на поздних стадиях хронической болезни печени она не оказывает никакого влияния на продолжительность жизни и болезнь может осложниться развитием ГЦК.

HDV-суперинфекция у здоровых носителей HBV может усугубить поражение печени.

Гистологическое исследование печени

При гистологическом исследовании у HDV-положительных больных обнаруживают более выраженные изменения, чем у носителей только HBV. Отмечается выраженное внутридольковое и перипортальное воспаление. Возможны очаговые, сливающиеся и мостовидные некрозы. В гепатоцитах выявляются ацидофильные тельца.

Эпидемии в Южной Америке и экваториальной Африке характеризуются мелкокапельным ожирением гепатоцитов, выраженным эозинофильным некрозом и большим количеством дельта-антигена в печени [5] (рис. 16-27). Аналогичные изменения также описаны у наркомана из Нью-Йорка, инфицированного HDV [15]. У этих больных могут выявляться клетки, напоминающие по виду тутовую ягоду.

С помощью иммунопероксидазного метода в ядрах гепатоцитов обнаруживается дельта-антиген. Его экспрессия снижается при остром гепатите D и повышается при хроническом; на поздних стадиях цирроза она вновь снижается (рис. 16-28). Уровень дельта-антигена соответствует виремии [27].

Профилактика

Вакцинация против гепатита В создаёт у реципиента иммунитет к HBV-инфекции и защищает против HDV-инфекции. Больным с риском заражения HDV следует проводить вакцинацию против гепатита В.

С носителями HBV необходимо проводить разъяснительную работу об опасности заражения HDV, связанной с наркоманией.

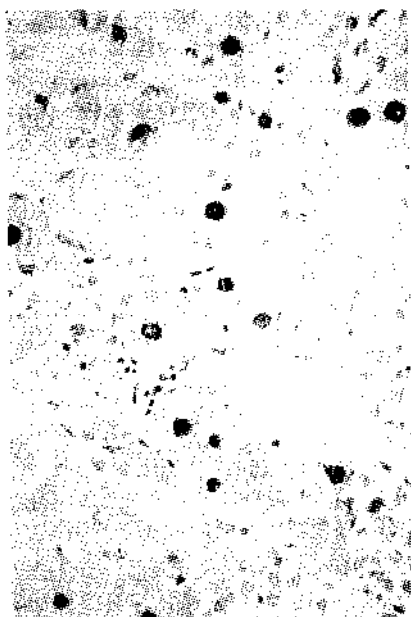


Рис. 16-27. Фульминантный гепатит D (лабрийский гепатит) у 3-летней девочки из Северной Бразилии, которая умерла через 3 дня после начала заболевания. На аутопсии в ткани печени выявлены мелкокапельное ожирение крупных гепатоцитов с центрально расположенным ядром (клетки, напоминающие тутовую ягоду). Окраска иммунопероксидазой, $\times 500$. См. также цветную иллюстрацию на с. 775.

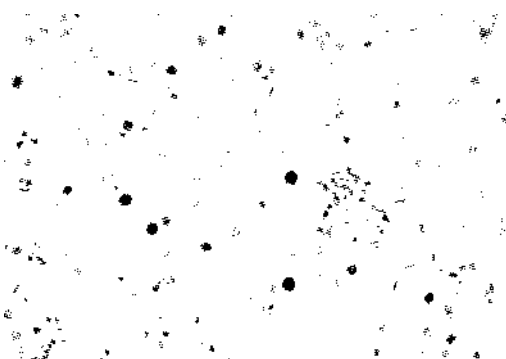


Рис. 16-28. Гепатит D. При окраске иммунопероксидазой выявляются дельта-частицы в ядре гепатоцита, $\times 100$. См. также цветную иллюстрацию на с. 775.

Лечение

Результаты лечения неудовлетворительные. ИФН лишь временно подавляет репликацию HDV.

Согласно данным одного исследования с применением ИФН (по 9 млн ед. 3 раза в неделю в течение 12 мес), активность трансаминаз нормализовалась у 70% больных, однако отмечалось множество побочных эффектов [22]. Через 6 мес у 50% больных ещё сохранялись нормальные показатели. Может потребоваться применение более высоких доз ИФН в течение более длительных периодов времени [20]. Сопутствующий гепатит В не влиял на результаты лечения.

Если на фоне лечения ИФН у больных исчезает HBsAg, то перестаёт выявляться и HDV-РНК [2]. После трансплантации печени по поводу терминальной стадии поражения печени, вызванного HDV и HBV, рецидивы гепатита В становятся реже [18]; в гепатоцитах выявляется большое количество HDV, однако гепатит развивается лишь при персистирующей HBV-инфекции (см. главу 35).

ВИРУС ГЕПАТИТА С

Выявление специфических серологических маркёров при вирусном гепатите А и В не решило проблему диагностики острого и хронического гепатита. Всегда высказывалось предположение о наличии третьего распространённого типа вируса. Однако из-за отсутствия диагностических тестов заболевание обозначалось как гепатит ни А ни В. Недавно этот третий тип вируса был идентифицирован и назван HCV (рис. 16-29). Гепатит С, по-видимому, является самым распространённым в мире заболеванием печени. Установлено, что в мире имеется 300 млн носителей вируса, в том числе приблизительно 2,5 млн в Европе. По самым скромным подсчётам, в США острым гепатитом С ежегодно заболевают 170 тыс. человек. Из них у 70–80% инфекция персистирует и переходит в хронический гепатит [3].

В США от хронических болезней печени ежегодно умирают 8–10 тыс. больных и 1 тыс. пациентам с этим заболеванием выполняют трансплантацию печени [63].

Установлено, что посттрансфузионный гепатит ни А ни В может передаваться шимпанзе, что позволило получить от этих животных и инфицированных доноров крови образцы плазмы с высокой степенью контагиозности. Из этой плазмы экстрагирована РНК и методом обратной транскрипции получена кДНК (рис. 16-29). Затем была создана библиотека кДНК путём встраивания участков генома в плазмидный вектор и клонирования в *Escherichia coli*. Различные белки, экспрессированные полученными клонами, подвергали скринингу против сыворотки реконвалесцента после гепатита ни А ни В, допуская, что она содержит антитела к предполагаемому агенту ни А ни В. После тестирования миллионов клонов и 6 лет упорного труда был получен вирусспецифический клон, реагирующий с антителами в сыворотке реконвалесцента. Эта HCV-кДНК была клонирована в дрожжах; разработан серологический метод, позволявший выявлять антитела к эпитопу с100 вируса [5, 68]. Результаты были подтверждены выявлением сероконверсии у инфицированных шимпанзе и больных с естественно развившимся заболеванием [5].

HCV— вирус размером 50–60 нм, содержащий одну цепочку РНК с одной рамкой считывания и покрытый оболочкой (рис. 16-30). Он состоит из 30Н аминокислот и 9033 нуклеотидов. HCV, вероятно, имеет отдалённое родство с семейством флавириусов, одним из представителей которых является вирус жёлтой лихорадки [47].

Серологические исследования

Серологические тесты позволяют обнаружить антитела к вирусным антигенам. Методы иммуноферментного анализа (ИФА) первого поколения предусматривают использование рекомбинантного антигена с100 (см. рис. 16-30, табл. 16-13). В последующих тестах использовались рекомбинантные и синтетические пептиды HCV, оказавшиеся более чувствительными и специфичными (табл. 16-14).

Методы ИФА третьего поколения основаны на использовании антигенов из сердцевинной части, а также NS3-, NS4- и М55-участков вируса [18]. Определявшиеся в тестах первого поколения антитела к с100 появляются только через 4–6 мес, а иногда даже через 1 год после заражения. В то же время антитела к с33 появляются рано: на 11-й неделе у некоторых больных, а на 20-й неделе после начала заболевания — у всех (рис. 16-31). Однако наблюдаются ложноположительные результаты, а средний период между заражением и обнаружением антител составляет 12 нед [13]. Исследование донорской крови методом ИФА обеспечивает 100% профилактику заражения реципиентов HCV [65]. Тесты RIBA третьего поколения позволили значительно уменьшить число ложноположительных результатов [73], но полностью устранить их не удалось [19].

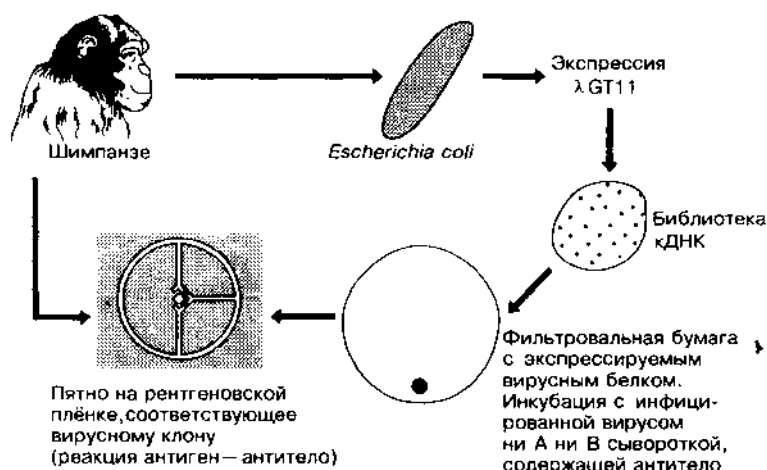


Рис. 16-29. Идентификация клона HCV из печени шимпанзе, инфицированной вирусом ни А ни В, способствовала разработке тестов на выявление антител [68].

Для выявления нуклеотидных последовательностей HCV (HCV-РНК) в печени и сыворотке используется метод ПЦР с кДНК. Они присутствуют обычно у лиц с наличием анти-HCV-антител и подтверждают заразность больного [29]. Однако HCV-РНК может быть выявлена также у больных, у которых отсутствуют анти-HCV-антитела, и, следовательно, на основании только теста на анти-HCV-антитела можно недооценить распространённость HCV-инфекции. Определение HCV-РНК позволяет уточнить, являются ли анти-HCV-антитела свидетельством активной или просто перенесённой в прошлом инфекции. При ведении больных с хронической HCV-инфекцией следует опираться на определение HCV-РНК, а не на такой неспецифический показатель, как активность сывороточных трансаминаз. ПЦР— сверхчувствительный метод, однако она слишком сложна, занимает много времени, требует больших материальных затрат и не исключает несовпадения результатов разных лабораторий, что ограничивает её использование в широкой практике.

Новый количественный метод основан на амплификации сигнала разветвлённой ДНК (рДНК) [39]. Это дорогой, но общедоступный и технически более простой метод, который, однако, менее чувствителен, чем ПЦР. Тест с рДНК может быть отрицательным, несмотря на вирусемия [11]. Кровь для исследования берут с соблюдением всех необходимых условий, центрифугируют не позднее чем через 2 ч после образования сгустка. Сыворотку тотчас отделяют и по возможности замораживают в течение 2 ч после взятия [20]. С помощью теста рДНК на HCV-РНК у большинства анти-HCV-положительных доноров была выявлена HCV-РНК. Однако результаты этого теста не коррелировали с активностью трансаминаз [45], которая может быть нормальной даже при высоких титрах циркулирующего вируса. Уровень сывороточной HCV-РНК, определяемый методом ПЦР с рДНК, коррелирует с тяжестью гистологических изменений [45]. Метод позволяет контролировать эффективность лечения [20].

Таблица 16-13. Частота выявления (в %) анти-HCV среди доноров крови с помощью метода ИФА и дополнительных тестов [3]

Регион	Частота выявления
Великобритания	0,075-0,01
Скандинавия	0,01-0,1
Северная Америка	0,3
Средиземноморье	0,67
Южная Америка	2,0
Африка	1,4

Япония	2,2
Австралия	0,06
Египет	4
Группы риска	
Больные гемофилией	70
Наркоманы	76
Гомосексуалисты	43

Уровень анти-HCV IgM коррелирует с активностью вирусной инфекции и биохимическими признаками активной болезни печени при острой и хронической HCV-инфекции [12, 55].

Вирус не удалось культивировать. Чувствительны к HCV лишь человек и приматы. Вирус визуализирован путём электронной микроскопии с использованием иммунологических методов исследования [34, 59].

Таблица 16-14. Результаты серологических тестов на гепатит С в зависимости от используемых белковых антигенов из различных доменов вирусного генома

Белковый антиген	Неструктурный участок c100 5-1-1 c33	Сердцевина c22
ИФА 1 RIBA 2** ИФА 2 / RIBA 4	+ + + + + *	+

* Появляется рано, на 11–20-й неделе. Методом ПЦР выявляется также HCV-РНК.

** Метод рекомбинантного иммуноблотинга.

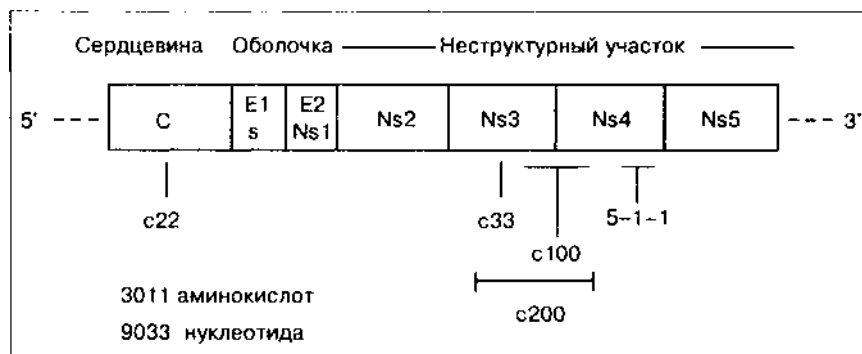


Рис. 16-30. HCV является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, покрытым оболочкой, размерами 50—60 нм. Он имеет сердцевинный (C), оболочечный (E) и неструктурные (Ns) домены. Показано расположение полипротеинов, кодируемых HCV. Представлено взаиморасположение отдельных вирусных белков c22, c33 и c100. Указаны предполагаемые вирусные домены, кодирующие полипротеины.

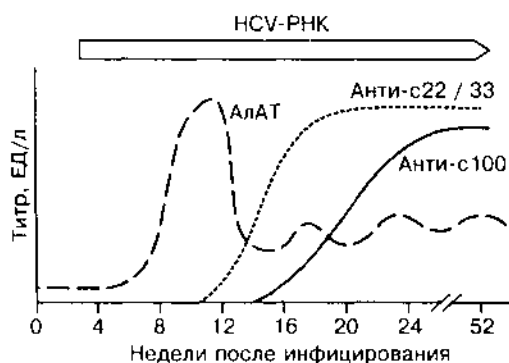


Рис. 16-31. Динамика серологических маркёров хронического гепатита С. Как видно, HCV-РНК появляется рано, до повышения активности АлАТ, и определяется в течение длительного времени. Антитела к с22/33 появляются через 12 нед, а антитела к с100 — приблизительно только через 20 нед после заражения.

Генотипы

HCV и особенно locus, кодирующий его оболочку, отличаются значительной гетерогенностью [60]. Сердцевина вируса имеет относительно консервативную последовательность. Стабильный некодирующий locus на 5'-конце был амплифицирован с целью генотипирования. Существует 6 филогенетических групп и по крайней мере 50 генотипов. Имеются географические различия в частоте выявления различных генотипов (табл.16-15).

Особенно тяжело протекает заболевание при заражении вирусом генотипа 1b. Он, возможно, обуславливает большую длительность инфекции. Источником заражения при этом генотипе является перелитая кровь, либо установить его не удаётся. Особенно распространён вирус генотипа 1b в Австралии, Европе и США. Эффективность лечения гепатита, вызванного вирусом генотипа 1b, ИФН существенно снижается [10, 45]. Она намного выше при гепатитах, вызванных вирусами генотипов 2a и 2b [22]. Наилучшими прогностическими критериями стойкого ответа на лечение ИФН являются количество вируса и его генотип [6, 45]. При заражении вирусом генотипа 1b рецидивы гепатита после трансплантации печени наблюдаются чаще.

Вирус генотипа 4, обнаруживаемый в основном на Среднем Востоке, также устойчив к ИФН.

Таблица 16-15. Географические особенности распространения генотипов HCV

Регион	Типы
Европа	1,2,3
Австралия	1, 2, 3
США	1, 2, 3
Дальний Восток	1, 2
Средний Восток	4
Северная Африка	4
Южная Африка	5

Квазивиды вируса гепатита С

РНК-содержащие вирусы представляют собой гетерогенную комбинацию близкородственных мутантных геномов, образующихся вследствие большой частоты ошибок при репликации РНК. Эти антигенные варианты обозначают как квазивиды. Степень разнообразия коррелирует с прогрессированием поражения печени [32]. Квазивиды

характеризуются различной чувствительностью к ИФН [37, 49]. Низкая гетерогенность повышает ответ на противовирусное лечение, так как в последнем случае имеется меньше вариантов, ускользающих от иммунного надзора и, таким образом, выживающих после противовирусного лечения [37].

Эпидемиология

Гемотрансфузии

Приблизительно 0,01–2% доноров крови во всём мире являются носителями гепатита С (см. табл. 16-13) [3, 57]. К факторам риска развития острого гепатита С в США относят инъекции лекарственных препаратов, трансфузии в анамнезе, работу в сфере здравоохранения, половые и внутрисемейные контакты и плохое социально-экономическое положение (рис. 16-32) [3]. В ранних исследованиях с использованием тестов первого поколения получены завышенные показатели выявления анти-HCV-антител у доноров. При использовании дополнительных тестов установлено, что в Великобритании и Скандинавии инфицировано лишь 0,01–0,1% доноров, а в США – только 0,3%. В Египте отмечается наибольшая частота вирусоносительства среди доноров [1]. Анти-HCV-антитела были обнаружены у 12% детей сельских начальных школ, 22,1% новобранцев и 16,4% детей с гепатоспленомегалией [1].

Введение в лабораторную практику тестов второго поколения на анти-HCV привело к значительному снижению частоты посттрансфузионных гепатитов. В Испании этот показатель снизился с 9,6 до 1,9% [31]. В Японии количество заболевающих посттрансфузионным гепатитом уменьшилось на 73% [33]. В США применение для скрининга HCV-инфицированных доноров косвенных маркёров (анти-HBc-антитела и активность АЛАТ) снизило заболеваемость посттрансфузионными гепатитами на 73% [24]. Эти маркёры в настоящее время, когда для скрининга существуют тесты на анти-HCV-антитела, определяют редко. Их ценность окончательно ещё не установлена [9].

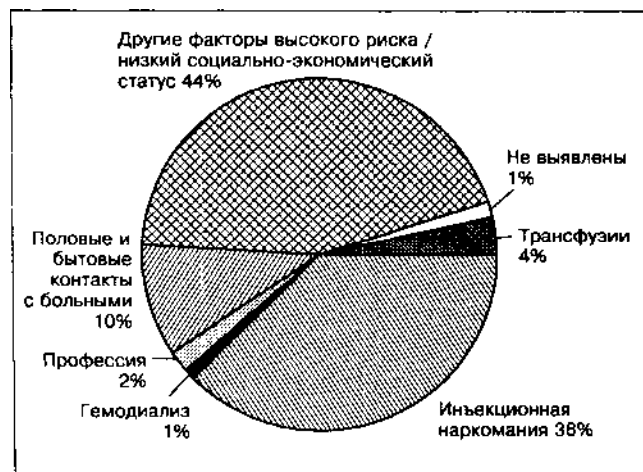


Рис. 16-32. Факторы риска развития острого гепатита С в США (1990–1993): половые или бытовые контакты, работа в медицинских учреждениях, частые контакты с кровью и инъекционная наркомания. К другим факторам высокого риска относятся низкий социально-экономический статус и частая смена полового партнера. (По данным Центров по контролю и профилактике болезней [3].)

Трансфузии компонентов крови

У лиц, которым проводятся многократные гемотрансфузии, риск заражения особенно высок. У больных талассемией из-за частых гемотрансфузий в 10–50% случаев выявляют анти-HCV [42, 69].

Приблизительно до 1964 г. концентраты факторов свёртывания были заражены HCV [41]. В результате почти 100% больных гемофилией, которым переливали нестерилизованные большие пулы факторов свёртывания, оказались HCV-положительными

[67]. Внедрение в практику обработки паром препаратов коагуляционных факторов привело к снижению вероятности этого пути инфицирования.

Описан гепатит С у больных с первичной типогаммаглобулинемией после введения им заражённого иммуноглобулина [8, 71].

Инфузии заражённого анти-резус IgD привели к большим вспышкам гепатита С в Ирландии [54] и Германии [23]. В настоящее время рассматриваются иски пострадавших о материальной компенсации.

Парентеральное заражение

Вероятность заражения гепатитом С после укола инфицированной HCV иглой составляет 3–10% [48, 61].

К группе риска инфицирования HCV относятся стоматологи; заражение, вероятно, происходит в результате контакта с кровью и слюной больных. Так, в Нью-Йорке анти-HCV-антитела были обнаружены у 8 (1,75%) из 456 стоматологов, в то время как из 723 обследованных контрольной группы – лишь у 1 (0,14%). Особенно высок риск заражения у челюстно-лицевых хирургов [36]. Инфицированный хирург может передать HCV своим больным [26].

В центрах гемодиализа больные заболевают гепатитом С не только вследствие гемотрансфузий, но и из-за нарушения правил асептики при проведении гемодиализа [51]. У этой категории больных риск заражения с годами увеличивается.

В США 40% больных с острым гепатитом С составляют инъекционные наркоманы, использующие общие иглы и шприцы. Инъекция могла быть выполнена много лет назад и уже забыта больным [17]. У 28% наркоманов, живущих в городах, через 2 года после инъекций обнаруживаются анти-HCV-антитела [64].

Роль половых и внутрисемейных контактов в распространении инфекции

Роль половых и внутрисемейных контактов в распространении гепатита С считается незначительной, хотя этот вопрос ещё обсуждается [II]. Исследования, на которых основывается такое мнение, проводились у небольшого числа больных и были неконтролируемыми. В них определялись анти-HCV, а не HCV-РНК. По данным большинства популяционных исследований, анти-HCV-антитела не обнаруживались до 16-летнего возраста, что позволяет предполагать важную роль передачи инфекции половым путём [62]. Имеются географические различия в частоте заражения половым путём. Тем не менее при обследовании больных гемофилией, имеющих анти-HCV, выявлена инфицированность HCV у тех, кто часто менял полового партнёра [4]. Однако, по данным исследования, проведённого в Испании, HCV был выявлен лишь у 6% инъекционных наркоманов с гетеросексуальными контактами [25].

Исследование образцов сывороток 94 супругов женщин, заражённых HCV при переливании инфицированного иммуноглобулина, не выявило HCV-РНК ни в одном случае [46]. Лишь у 3 из 231 ребёнка, которые принадлежали этим парам, были найдены серологические маркёры HCV.

Трудно дать медицинские рекомендации супругам, один из которых является HCV-положительным. Лицам с постоянным половым партнёром не следует его менять. При частой смене партнёра необходимо использовать презервативы. Распространённость HCV среди гомосексуалистов составляет 3%, среди проституток – 6%, а среди лиц с гетеросексуальными контактами, посещающих венерологические клиники, – 4%. Внутрисемейное распространение происходит редко, однако, если это случается, у всех заражённых членов семьи выявляется один и тот же штамм вируса [32].

Вертикальная передача наблюдается редко. Её вероятность повышается при наличии в сыворотке матери HCV-РНК [50]. Риск трансмиссии гепатита С увеличивается при сопутствующей ВИЧ-инфекции у матери [74]. Заражение плода более вероятно, если мать болеет острым гепатитом С в последнем триместре беременности. HCV не передаётся через материнское молоко [43]. У детей, рождённых от анти-HCV-положительных матерей, обычно в течение 6 мес выявляются циркулирующие антитела, что, вероятно, является следствием пассивной передачи, однако HCV-РНК при этом отсутствует [56].

Гепатит С при невыявленных факторах риска

Что могло быть причиной заболевания у миллионов носителей вируса без факторов риска? Внутрисемейное распространение инфекции возможно, однако наблюдается редко. Заражение может произойти при общем пользовании лезвиями для бритья, зубными щётками или нестерильными шприцами и иглами. К другим возможным причинам относятся инъекции наркотиков в анамнезе, а также лечение нетрадиционными методами, например акупунктурой, и порез кожи ножом [35].

Гепатит С — значительно менее заразное заболевание, чем гепатит В. Для заражения гепатитом С требуется перенос большого количества вирусных частиц.

Острый гепатит С

Инкубационный период заболевания составляет от 5 до 12 нед. Только у 25% заражённых развивается желтуха; течение болезни может быть полностью бессимптомным. У ВИЧ-инфицированных больных заболевание может быстро прогрессировать [44].

Частота фульминантного гепатита при HCV-инфекции различна. В западных странах фульминантный гепатит ни А ни В не является также гепатитом С [38]. Однако в Лос-Анджелесе у 9 из 15 больных с острым фульминантным гепатитом обнаруживалась HCV-РНК [66]. В Японии и на Тайване HCV-инфекция была выявлена приблизительно у 50% больных с фульминантным гепатитом [16, 72].

Заболевание может осложняться апластической анемией [7], агранулоцитозом и периферической нейропатией.

Активность сывороточных трансаминаз нарастает умеренно, превышая в 15 раз верхнюю границу нормы. HCV-РНК может обнаруживаться в сыворотке через 1–2 нед после инфицирования [30]. Активность трансаминаз возрастает через 7–8 нед. При полном выздоровлении HCV-РНК в сыворотке не выявляется, но антитела персистируют в течение нескольких месяцев.

Через 1 год у большинства больных с посттрансфузионным гепатитом сохраняется повышенная активность трансаминаз. У большей части этих больных развивается хронический гепатит, а у 20% отмечается прогрессирование заболевания до цирроза. Заболевание развивается незаметно и проявляется волнообразными колебаниями активности трансаминаз (см. главу 17).

HCV-инфекция часто сопровождается развитием ГЦК (см. главу 17).

Сочетание с другими заболеваниями

HCV оказывает подавляющее действие на HBV и HDV [53]. Тем не менее у больных с двойной или тройной вирусной инфекцией (HCV в сочетании с HBV и HDV) заболевание имеет более тяжёлое прогрессирующее течение и резистентно к лечению ИФН [40].

У больных гемофилией, инфицированных ВИЧ, отмечается более высокий уровень HCV-РНК [27], однако этот показатель, по-видимому, не влияет на выживаемость [70]. Алкогольная болезнь печени способствует повышению уровня HCV-РНК в сыворотке и снижает эффективность лечения ИФН [52].

Профилактика

Исследование донорской крови на анти-HCV-антитела, а также ограничение использования общих шприцев и игл привели к снижению заболеваемости посттрансфузионным гепатитом (например, в Египте при лечении шистосомоза препаратами сурьмы). Получить вакцину трудно из-за очень малых количеств вируса в крови. Разработка вакцин против HCV находится на начальном этапе. Основными препятствиями являются гетерогенность вируса и отсутствие доказательств выработки нейтрализующих антител в ответ на её введение. Использование высококонсервативной некодирующей

нуклеотидной последовательности на 5'-конце генома целесообразно для проведения ПЦР, но не для конструирования вакцины. Необходимо найти критический участок с консервативной последовательностью, который кодировал бы антиген, способный стимулировать полноценный иммунный ответ. Разработка систем для культивирования HCV in vitro облегчит исследования по получению антител, которые перекрестно нейтрализуют различные вирусные изоляты. Вакцины, полученные из оболочки вируса, при испытании на шимпанзе не обеспечивали иммунитета к гетерологичной или гомологичной HCV-инфекции [28]. Возможно, больные с множественными эпизодами HCV-инфекции, как и шимпанзе, не реагируют на такую вакцинацию.

Недостаток другого исследования по разработке вакцины в экспериментах на шимпанзе заключался в использовании больших доз рекомбинантного вирусного белка, что на практике трудноосуществимо [14]. Кроме того, проводилась попытка введения небольших количеств вируса во время ожидаемого пикового уровня антител. Длительность гуморального ответа остаётся неопределённой.

Анти-HCV-положительные доноры крови

Тактика в отношении анти-HCV-положительных доноров не разработана, так как трудно предсказать течение болезни у каждого из них. Алгоритм действий основан на подтверждении наличия анти-HCV-антител тестами второго поколения, обнаружении в сыворотке HCV-РНК и биопсии печени в тех случаях, когда это необходимо (рис. 16-33) [21]. У большинства анти-HCV-положительных доноров в сыворотке крови обнаруживают HCV-РНК, и они могут быть источником заражения HCV независимо от повышения активности трансаминаз [2]. Большинство доноров крови с анти-HCV-антителами страдают хроническим гепатитом С с нормальной или повышенной активностью АлАТ. У доноров с нормальной активностью АлАТ и отсутствием HCV-РНК в сыворотке гистологические изменения в печени обычно отсутствуют либо они минимальны, что, по-видимому, свидетельствует о наступившем выздоровлении [58].

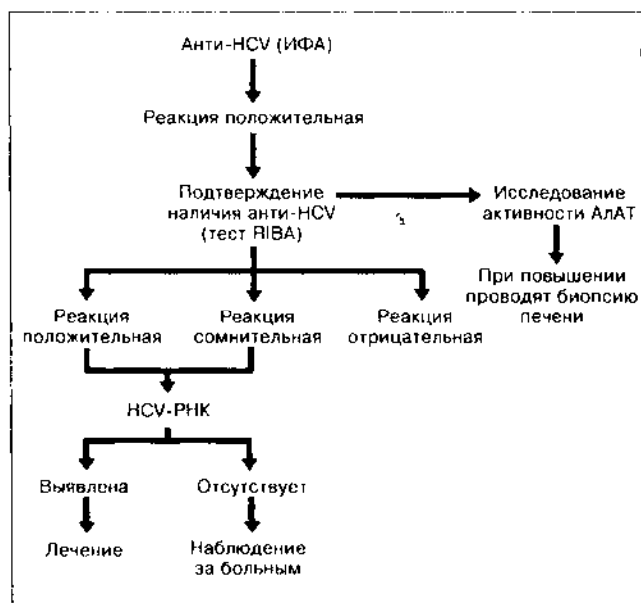


Рис. 16-33. Алгоритм дальнейшего обследования больных при обнаружении анти-HCV-антител методом ИФА [21].

ВИРУС ГЕПАТИТА G

Какое-то время считалось, что существует вирус гепатита человека, отличающийся от уже известных вирусов (ни А ни В ни С). Инкубационный период при этом посттрансфузионном гепатите более длительный, чем при гепатите В и С, и составляет от 14 до 145 дней. В США приблизительно 5% хронических гепатитов считаются криптогенными (ни А ни В ни С), из этих больных у половины имеются в анамнезе гемотрансфузии [3]; аутоантитела у них не выявляются.

В 1967 г. Фридрих Дейнхардт установил, что сыворотка, полученная от одного 34-летнего хирурга из Чикаго, больного острым гепатитом, индуцировала гепатит у обезьян рода тамаринов [2]. При этом оказалась возможной передача инфекции посредством последовательных пассажей. Инфекционный агент был обозначен как HGBV, где буквы GB соответствуют инициалам хирурга. Предполагаемый вирус был исследован в последнее время с помощью субтракционной ПЦР (анализ репрезентативных различий). Клонированы специфические нуклеотидные последовательности, выделенные от HGBV-инфицированных обезьян рода тамаринов [7]. Идентифицировано 3 вида вируса: HGBVA и HGBVB (вероятно, являющиеся вирусами тамаринов) и HGBVC (являющийся вирусом человека).

Другой идентифицированный в последнее время вирус — HGV — был выделен у больного хроническим гепатитом, приобретённым бытовым путём, плазма которого инфицировала обезьян тамаринов [5]. Выявлена более чем 95% гомология последовательностей HGBVC и HGV; считают, что оба эти агента являются близкородственными изолятами одного и того же вируса.

Определена последовательность HGV/HGBVC, и вирус отнесён к семейству флави-вирусов. Гомология между последовательностями HCV и других представителей флави-вирусов составляет менее 25% [4]. Для контроля за вирусемией разработан метод ПЦР. Ожидается разработка надёжного серологического теста на противовирусные антитела.

Клиническое значение HGV остаётся неясным [1]. Вирус передаётся шимпанзе, не вызывая повышения активности сывороточных трансаминаз и гистологических изменений в печени. В США 1–2% доноров являются HGV-положительными. HGV-инфекция более распространена в популяции, чем HCV-инфекция [1]. Факторы риска заражения НОВ те же, что и при HCV-инфекции. К ним относятся гемотрансфузии в анамнезе, гепатит ни А ни Е, инъекции наркотиков, гемофилия, требующая частого переливания факторов свёртывания, и многократные гемотрансфузии.

Течение острого гепатита обычно мягкое и сопровождается лишь умеренно повышенной либо нормальной активностью трансаминаз [1], однако в Японии HGBV был выявлен у больных с фульминантным гепатитом неизвестной этиологии [8].

В Японии HGV-инфекция выявлена у 3,1% больных отделений гемодиализа, из них у всех имелись признаки активного гепатита [6]. Персистенция вируса в крови выявлялась и через 16 лет.

HGV обнаруживается у 33% больных после трансплантации печени, и обусловленное им заболевание протекает более тяжело на фоне иммунодепрессивной терапии. HGV-инфекция выявлена у 6% больных со спорадическим хроническим гепатитом.

Предстоит выяснить, является ли HGV «невинным свидетелем» или возбудителем серьёзного заболевания человека. Динамическое наблюдение за клиническими проявлениями, гистологическими изменениями в печени и титрами вируса не проводилось. HGV, по-видимому, является не последним в алфавитном списке вирусов гепатита, и следует ожидать идентификации других вирусов [1].

ВИРУС ГЕПАТИТА Е

Этот вирус вызывает как спорадические случаи, так и крупные эпидемии гепатита в развивающихся странах. Ранее считалось, что многие эпидемии гепатита обусловлены НАV. В настоящее время установлено, что они были вызваны HEV. Заболевание передаётся фекально-оральным путём, обычно через воду, загрязнённую нечистотами. Вирус поражает обезьян, однако попытки его культивирования в условиях *in vitro* не увенчались успехом.

HEV — РНК-содержащий вирус размером 32–34 нм, не покрытый оболочкой и имеющий 3 рамки считывания. Он, вероятно, относится к группе калицивирусов (таких, как вирус Норфолк), которые часто вызывают тяжёлую диарею.

Трудно выделить большие количества вируса из фекалий, так как, вероятно, он распадается в кишечнике. Однако жёлчь инфицированных животных в остром периоде инфекции является богатым источником вируса. Первая нуклеотидная последовательность HEV была получена в изоляте из Бирмы [13]. В дальнейших работах было описано выделение полных последовательностей в Мексике [16], Пакистане и Китае [7]. Отмечается некоторая вариабельность последовательностей, в частности между мексиканскими и бирманскими штаммами вируса. Особенно ярко различие последовательностей видно в одном локусе неструктурной рамки считывания. Вирус трудно выделить из фекалий, и его низкая экскреция с калом, возможно, ограничивает дальнейшее распространение инфекции [11]. Иммуитет, вероятно, постепенно снижается; продолжительность циркуляции нейтрализующих антител не установлена.

Секвенирование генома HEV способствовало разработке специфических диагностических тестов. Рекомбинантные белки, экспрессируемые клонированным HEV, выделенным из изолятов в Мексике и Бирме, используют для выявления антител класса IgG и IgM к HEV. [4]. Для исследования требуется более одного изолята, а результаты его не совсем надёжны [10]. HEV-РНК определяют методом ПЦР.

Положительные результаты серологических тестов отмечались почти во всех развивающихся странах [12]. Антитела к HEV были выявлены у египетских детей [5], в Кашмире [6], на Тайване [9] и у рабочих-мигрантов Катара [14]. Гепатит Е составляет половину случаев гепатита ни А ни В ни С в Гонконге [10]. В западных странах гепатит Е преимущественно диагностировался у лиц, незадолго до этого выезжавших в развивающиеся страны [3,15]. Инфекция очень редко встречается у жителей западных стран, хотя антитела к HEV обнаруживались среди инъекционных наркоманов в Италии [17] и у 2% доноров крови в США [10].

Клинические признаки

В общем гепатит Е напоминает гепатит А. Он поражает молодых людей и редко встречается у детей [1]. Заболевание разрешается самостоятельно. Исследования на добровольцах показали, что инкубационный период при заражении через кровь длится от 22 до 46 сут, а при фекально-оральном заражении — от 34 до 46 сут [2]. Начало заболевания острое. У 100% больных возникает желтуха и отсутствуют внепеченочные проявления. HEV приводит к острой печёночной недостаточности в эндемичных регионах [11]. Отмечено также фульминантное течение [8]. Заболевание может протекать с явлениями холестаза. Хронизации процесса не происходит. Летальность очень высока (около 25%) среди женщин, находящихся в последнем триместре беременности. У них заболевание проявляется острым геморрагическим синдромом с энцефалопатией и почечной недостаточностью [6].

Биопсия печени

При биопсии обнаруживают канальцевый холестаз, псевдожелезистые образования, баллонную дистрофию гепатоцитов и ярко выраженную инфильтрацию портальной зоны (зона 1) полиморфноядерными лейкоцитами (рис. 16–34).

Профилактика

К профилактическим мерам относятся употребление чистой воды, соблюдение правил гигиены и повышение санитарной культуры. В связи с общим генотипом вируса возможна разработка вакцины.

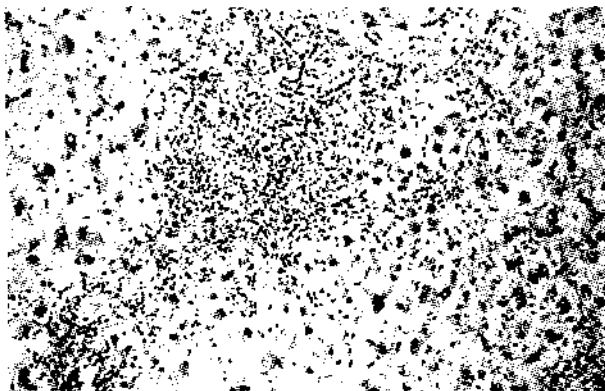


Рис. 16-34. Биопсия печени беременной арабской молодой женщины, страдающей острым гепатитом Е, выявила холестаз, псевдожелезистые образования, баллонную дистрофию гепатоцитов и резко выраженную клеточную инфильтрацию портальной зоны. Больная выздоровела. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. См. также цветную иллюстрацию на с. 776.

ЖЁЛТАЯ ЛИХОРАДКА

Это острое заболевание вызвано арбовирусом группы В, передающимся человеку при укусе заражёнными вирусом москитами [3]. Жизненный цикл вируса при джунглевой форме жёлтой лихорадки в отличие от городской формы в качестве резервуара охватывает также диких обезьян.

К двум эндемичным регионам относятся Южная Америка и Экваториальная Африка.

Морфологические изменения

У человека гистологическое исследование печени выявляет преимущественно среднезональные ацидофильные некрозы гепатоцитов (тельца Каунсилмена). В большом количестве выявляется цероид; признаки воспаления выражены слабо. При электронной микроскопии вирусные частицы не обнаруживаются. Ацидофильные тельца представляют собой цитоплазматическую массу, плотно заполненную органеллами, жировыми вакуолями, цероидным пигментом и резидуальными тельцами [2]. Эти ацидофильные тельца выглядят иначе, чем при других болезнях печени. Воспаление отсутствует. Диагностическое значение имеют внутриядерные включения (тельца Торреса). Выздоровление сопровождается полной регенерацией без перехода в хронический процесс.

Клинические признаки

Болезнь начинается после инкубационного периода продолжительностью 3–6 сут внезапно с лихорадки, озноба, головной боли и болей в спине, нарушения сознания и рвоты; часто отмечаются изменения в картине крови. Снижается артериальное давление, появляются обширные геморрагии, выраженная желтуха, альбуминурия и относительная брадикардия. Делирий прогрессирует в кому, и в течение 9 сут наступает смерть. При восстановлении функции органов температура тела нормализуется, и больные быстро выздоравливают без каких-либо последствий с формированием пожизненного иммунитета. У большинства больных жёлтая лихорадка, по-видимому, протекает в более мягкой форме, без желтухи, сопровождаясь только некоторыми общими симптомами.

Диагноз

Лабораторным исследованием, подтверждающим диагноз, служит тест на специфические антитела класса IgM к вирусу жёлтой лихорадки. Антиген вируса может обнаруживаться в срезах ткани, приготовленных из фиксированных в формалине и залитых в парафин блоков, которые хранились в течение 8 лет [1].

Дефицит протромбина коррелирует с тяжестью поражения печени. Уровни холестерина и глюкозы в сыворотке снижаются в случаях со смертельным исходом. Активность сывороточных трансаминаз повышается соответственно тяжести заболевания.

Лечение

Специфическое лечение отсутствует. Смерть наступает в основном в результате нарушения функции почек. Поражение печени кратковременно, разрешается самостоятельно и не требует проведения специального лечения.

Профилактика заключается в проведении вакцинации по меньшей мере за 10 сут до прибытия в эндемичную область и предотвращении укусов москитами.

Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз вызывается герпес-вирусом человека IV типа – EBV, который обуславливает генерализованную реакцию со стороны ретикулоэндотелиальной системы [2].

Первичная инфекция у детей обычно протекает бессимптомно. У подростков и молодых людей она вызывает гепатит, который может напоминать вирусный гепатит А, В или С. Первыми признаками заболевания, особенно у взрослых, могут быть лихорадка и чувство тяжести в правом верхнем квадранте живота. Фарингит и лимфаденопатия не являются постоянными признаками. У пожилых больных эта инфекция приводит к развитию фульминантного гепатита [3]. У восприимчивых людей EBV может быть запускающим агентом развития аутоиммунного гепатита [4]. У больных с иммунодефицитом, врождённым или обусловленным иммунодепрессивной терапией после трансплантации паренхиматозных органов или костного мозга, или страдающих ВИЧ-инфекцией, EBV может быть причиной лимфопролиферативных заболеваний. Это особенно характерно для детей, перенёвших трансплантацию печени (см. главу 35).

Гистологические изменения печени (рис. 16–35)

Изменения в печени появляются через 5 сут от начала заболевания и достигают максимума в период от 10 до 30 сут.

Синусоиды и портальные тракты инфильтрированы крупными мононуклеарными клетками. Увеличивается количество полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов, отмечается пролиферация клеток Купфера. Картина может напоминать лейкоз. Поражения сходны с изменениями при гепатите А, В или С. Структура печени сохранена.

Фокальные некрозы в зоне 3 могут быть разбросаны беспорядочно. Очаги некрозов не окрашены жёлчью, вокруг них отсутствует круглоклеточная реакция.

При последующих биопсиях на более поздних стадиях заболевания видны двуядерные гепатоциты с обилием митозов. Признаки регенерации существенно преобладают над некротическими изменениями в клетках. После клинического выздоровления изменённые клетки исчезают, хотя для этого может потребоваться 8 мес. Хронический гепатит и цирроз не развиваются.

Клинические признаки

Желтуха иногда может быть интенсивной [1]. Сдавления общего жёлчного протока увеличенными лимфатическими узлами в воротах печени не происходит.

Персистирующая инфекция вызывает хроническое недомогание.

Иммунный ответ определяет клинические и морфологические признаки заболевания. С использованием моноклональных антител удалось доказать прямое поражение печени вирусом.

Диагноз

Возможно незначительное снижение общего уровня альбумина в сыворотке и повышение уровня глобулинов.

Приблизительно у половины больных отмечается гипербилирубинемия. Активность сывороточных трансаминаз приблизительно в 20 раз превышает норму у 80% больных, однако она обычно ниже, чем на ранних стадиях острого гепатита А, В или С. Примерно у трети больных отмечается повышение активности ЩФ, часто более выраженное, чем повышение уровня билирубина.

При обычном течении заболевания экспресс-тест на инфекционный мононуклеоз положительный. Окончательно диагноз устанавливают на основании повышения в сыворотке антител класса IgM против капсидных антигенов EBV.

У больных с подавленным иммунитетом, в частности при посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваниях, белки EBV могут выявляться в биоптатах печени иммунофлюоресцентным методом. Специфические последовательности ДНК и РНК можно обнаружить методом гибридизации по Саузерну. Для выявления EBV-ДНК в крови и тканях используют ПЦР [2].

Отличия от вирусных гепатитов (табл. 16-16)

Хотя дифференциальная диагностика между вирусным гепатитом и инфекционным мононуклеозом обычно не представляет затруднений, у отдельных больных с лёгким безжелтушным гепатитом или тяжёлым мононуклеозом она может оказаться невозможной.

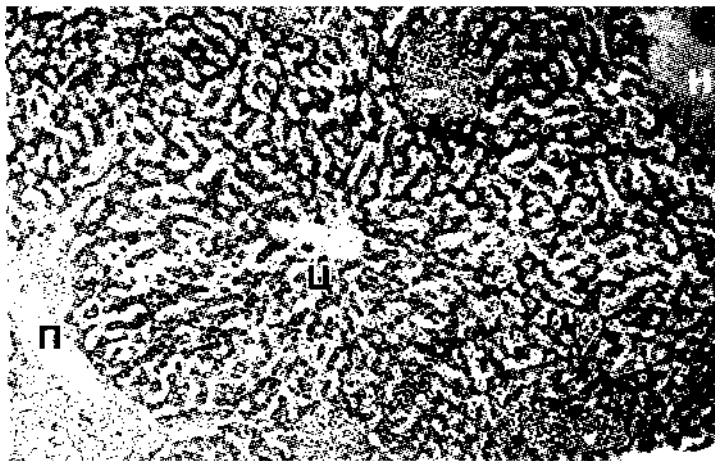


Рис. 16-35. Инфекционный мононуклеоз. Синусоиды и портальные тракты (П) заполнены мононуклеарными клетками. Ц — центральная вена. В правом верхнем углу виден фокальный некроз (Н). Окраска кармином по Бесту, $\times 70$.

Таблица 16-16. Сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза и вирусного гепатита

	Инфекционный мононуклеоз	Вирусный гепатит

Эпидемиологический анамнез	Предполагается	Предполагается
Начало заболевания		
Лихорадка	+	+
Анорексия	—	+
Боль в горле	+	-
Сыпь	+	Редко
Зуд	—	+
Физические признаки		
Лимфаденопатия	++	±
Желтуха	Лёгкая, преходящая	Интенсивная и длительная
Печень	Увеличенная, обычно безболезненная	Увеличенная и болезненная
Селезёнка	Увеличенная и болезненная	Увеличенная, но безболезненная
Обесцвеченный кал	-	+
Тёмная моча	±	++
Периферическая кровь		
Число лейкоцитов	Обычно увеличено. Атипичные клетки	Уменьшено. Относительный лимфоцитоз
Экспресс-тест	Положительный	Отрицательный
Анти-EBV IgM	+	-
HbsAg	Отрицательный	Положительный, тип В
Анти-HAV IgM	Отсутствуют	Выявляются, тип А
Биопсия печени	Диффузная инфильтрация мононуклеарными клетками. Фокальные некрозы	Пятнистый некроз зоны 3. Инфильтрация мононуклеарными клетками

ДРУГИЕ ВИРУСЫ

Все вирусы могут наряду с печенью поражать другие органы. Гистологические изменения обычно неспецифичны и проявляются жировой дистрофией, фокальными некрозами и лимфоцитарной инфильтрацией портальных зон. Биохимические показатели обычно в пределах нормы или отмечается незначительное повышение активности сывороточных трансаминаз. Иногда может быть ярко выраженная желтуха, и клиническая картина в этих случаях напоминает гепатит А, В или С.

Распространение ВИЧ-инфекции привело к учащению случаев гепатита, вызванного различными необычными вирусами. Инфекции, вызываемые этими вирусами, часто оказываются смертельными (см. главу 27). Им особенно подвержены больные с пересаженными печенью и костным мозгом, получающие большие дозы иммунодепрессантов, и больные ретикулёзом. Эти инфекции встречаются у новорождённых (см. главу 24) и могут быть следствием гемотрансфузий.

Цитомегаловирус

У новорождённых CMV-инфекция обычно протекает бессимптомно. В раннем грудном возрасте CMV-инфекцию диагностируют редко. Однако иногда в сочетании с респираторным дистресс-синдромом CMV-инфекция может привести к смертельному пневмониту [1]. У взрослых клиническая картина заболевания отличается большим разнообразием.

CMV вызывает заболевание, весьма напоминающее инфекционный мононуклеоз [8]. У больных обычно отсутствуют фарингит и увеличение задней группы шейных лимфатических узлов. Активность сывороточных трансаминаз и ЩФ повышена, и в кро-

ви обнаруживаются атипичные лимфоциты. Экспресс-тест на инфекционный мононуклеоз обычно отрицательный.

Начало заболевания может быть таким же, как при гепатитах А, В или С, однако в отличие от них с развитием желтухи лихорадка не исчезает. Желтуха держится 2–3 нед, а иногда даже до 3 мес.

Возможно возникновение массивного некроза печени с летальным исходом.

У здоровых взрослых людей может развиваться гранулематозный гепатит с длительной необъяснимой лихорадкой без лимфаденопатии [3], в биоптатах печени выявляют гранулёмы без казеозного некроза. У больных с подавленным иммунитетом обнаруживают характерные включения.

У больных СПИДом течение CMV-инфекции может осложняться холангитом, стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки и склерозирующим холангитом (см. главу 15) [9, 15].

CMV-инфекция является редкой причиной посттрансфузионного гепатита.

У больных с иммунодефицитом, например лейкозом, CMV может вызывать наряду с гепатитом поражение других органов и систем.

CMV-гепатит является серьёзной проблемой у взрослых и детей с трансплантированной почкой и особенно печенью [4, 10]. Инфекция при этом обычно обусловлена первичным заражением, а не реактивацией вируса, и у донора в этих случаях обнаруживают анти-CMV (см. главу 35).

Диагноз основан на выделении вируса из мочи или слюны. У больных повышается титр комплементфиксирующих антител и могут выявляться анти-CMV IgM. В биоптате печени обнаружить вирус обычно не удаётся, однако о прямом вовлечении печени свидетельствуют ядерные и цитоплазматические включения в гепатоцитах, выявляемые с помощью моноклональных антител, иммунопероксидазного и иммунофлюоресцентного методов [17].

Вирус простого герпеса

Герпесвирусы типов 1 и II поражают всех людей в тот или иной период их жизни.

У *грудных детей* герпетический гепатит может быть частью генерализованной герпетической инфекции.

У *взрослых* диссеминированная герпетическая инфекция встречается очень редко. Она поражает, например, больных с неспецифическим язвенным колитом [18], СПИДом, больных с трансплантированными органами, получающих иммунодепрессанты. ОПН может также развиваться у здоровых людей с ненарушенным иммунитетом [7]. Она может осложнять течение генитального герпеса [16] и беременности [11].

Герпетического поражения кожи и слизистых оболочек обычно не наблюдается. Начало заболевания проявляется лихорадкой, состоянием протрации, значительным повышением активности трансаминаз и лейкопенией [12]. Желтуха отсутствует. Может развиваться ФПН со смертельной коагулопатией.

При биопсии печени обнаруживают очаговый коагуляционный некроз и вирусные включения в гепатоцитах, окружающих очаги некроза (рис. 16–36) [7]. Вирус можно выявить при электронной микроскопии. Его можно выделить из печени, в культуре тканей, а также выявить в поражённых гепатоцитах с помощью окраски иммунопероксидажным методом [12].

Лечебный эффект в отношении вируса простого герпеса дают ацикловир и ганцикловир.

Другие вирусы

Вирус Коксаки В может вызывать гепатит у взрослых. Вирус Коксаки группы А типа IV был выделен из плазмы больного гепатитом ребёнка, у которого в стадии выздоровления в сыворотке появились комплементфиксирующие антитела.

Описан обусловленный аденовирусом фульминантный гепатит с обнаружением в печени ядерных включений у молодого человека с иммунодефицитом [2].

Ветряная оспа и *опоясывающий герпес* могут осложняться развитием гепатита как у здоровых людей, так и у больных с иммунодефицитом [13]. У детей необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом Рейе [13].

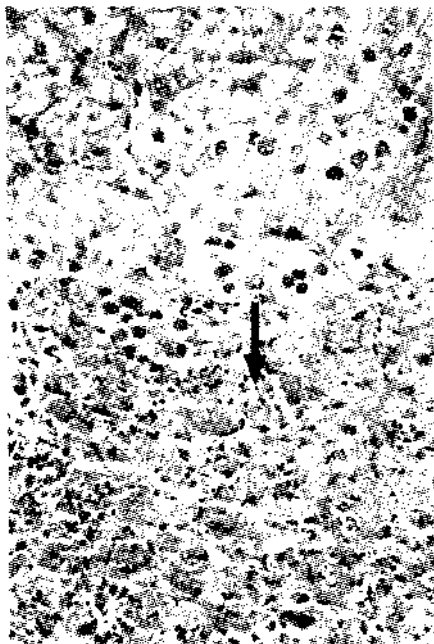


Рис. 16-36. Гепатит, вызванный вирусом герпеса типа II. Виден участок коагуляционного некроза (указан стрелкой). В ядрах прилежащих гепатоцитов имеются вирусные включения. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. См. также цветную иллюстрацию на с. 776.

Корь поражает более старшую возрастную группу. У 80% взрослых больных отмечается вовлечение печени; при этом у 5% из них развивается желтуха [6], наиболее часто у тяжелобольных. Выздоровление полное. Аналогичная картина отмечается и при атипичном коревом синдроме [5].

Краснуха может сопровождаться повышением активности сывороточных трансаминаз; возможна ошибочная диагностика гепатита С [19].

Парамиксовирусы. Тяжелый спорадический гепатит с наличием в гистологических препаратах крупных сетевидных гигантских гепатоцитов может быть связан с инфицированием парамиксовирусами [14]. Вирусологический метод диагностики и классификация разрабатываются.

Гепатит, вызванный экзотическими вирусами

Эта группа очень опасных, недавно открытых и необычных вирусов обычно поражает печень [2]. К ним относятся вирусы Марбург, Ласса и Эбола. Эти вирусы приобретают всё большее значение в связи с проникновением человека в недостаточно обжитые регионы, происходящими экологическими изменениями, а также с возросшей опасностью заражения контактирующего с больными или с их кровью медицинского персонала.

Возбудителем *лихорадки Ласса* является аренавирус, который передаётся от грызунов человеку и от человека человеку. Он в основном обнаруживается в Западной Африке. Летальность составляет 36–67%. Диагноз устанавливают на основании обнаружения вируса в крови в течение первых нескольких суток и антител класса IgM с 5-х суток заболевания. Лечение рибавирином эффективно [3].

В печени выявляют эозинофильный некроз отдельных гепатоцитов с незначительными признаками воспаления. Часто встречаются мостовидные некрозы.

Вирус Марбург — РНК-содержащий вирус, передающийся от зелёных марышек. В 1967 г. вспышка этой инфекции была отмечена среди лиц, контактировавших с обезьянами в научно-исследовательских институтах Германии [4]. В дальнейшем были описаны больные из Южной Африки и Кении [5].

После инкубационного периода продолжительностью 4–7 сут появляются головная боль, лихорадка, рвота, характерная сыпь, геморрагический диатез и признаки поражения центральной нервной системы. Активность сывороточных трансаминаз очень высокая.

Гистологическое исследование печени выявляет ацидофильный некроз отдельных клеток и гиперактивность клеток Купфера. По мере развития заболевания происходит эксцентрическое и радиальное распространение некроза, появляются включения в цитоплазме и клеточная инфильтрация портальной зоны. В случаях тяжёлого поражения развивается стеатоз. Вирус может персистировать в организме в течение 2–3 мес после первичного инфицирования.

Инфекция, вызванная вирусом Эбола, по клиническому течению, гистологическим изменениям в печени и данным электронно-микроскопического исследования напоминает инфекцию при заражении вирусом Марбург [1]. Описаны случаи этого заболевания в Заире и Судане, причём заболевали также биологи, контактировавшие с больными.

Лечение

Специфическое лечение инфекций, вызванных этими экзотическими вирусами, отсутствует. Проводится лишь симптоматическое лечение с соблюдением строгих мер предосторожности для предупреждения распространения инфекции.

Глава 17. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Спектр хронических воспалительных заболеваний печени очень широк — от острого до хронического гепатита и в конечном счёте до цирроза печени. Независимо от их этиологии наблюдаются сходные в своей основе гистологические изменения. Однако, прежде чем решить вопрос о назначении пункционной биопсии печени, врач должен убедиться в наличии клинических и соответствующих лабораторных признаков, предполагающих такой диагноз (табл. 17-1) [115].

Хронический гепатит определяют как хронический воспалительный процесс в печени, протекающий без улучшения по меньшей мере в течение 6 мес. Однако в тех случаях, когда диагноз очевиден, как при аутоиммунном хроническом гепатите, нет необходимости ждать 6 мес для назначения лечения.

Клинические проявления

Наиболее существенным симптомом является слабость. Вирусная этиология (гепатит В и С) может быть установлена у доноров во время сдачи крови. Отклонения биохимических показателей или вирусные маркёры могут обнаруживаться при рутинном обследовании. Реже заболевание диагностируют, когда отсутствуют признаки выздоровления после острого вирусного гепатита.

Хронический гепатит В можно заподозрить у представителей некоторых этнических групп, при указании в анамнезе на гомосексуальные контакты, пристрастие к наркотикам или контакт с кровью носителей HBV.

Имеющиеся в анамнезе данные о переливании крови или её компонентов, использовании наркотиков независимо от их давности предполагают диагноз гепатита С. Больной может предоставить записи, отражающие колебания активности сывороточных трансаминаз, которые велись в течение многих месяцев или лет.

Возможна также аутоиммунная природа гепатита, но у некоторых больных этиология остается неясной.

Субъективные проявления при хроническом гепатите трудно систематизировать [46]. Они включают тошноту, боли в верхнем отделе живота, в мышцах и суставах. Несмотря на ценность результатов опроса больного, при их интерпретации могут возникнуть трудности.

Клинические признаки включают желтуху, редко сосудистые звёздочки, увеличение или уменьшение размеров печени и спленомегалию.

Явные проявления портальной гипертензии (асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода) наблюдаются на поздних стадиях заболевания.

Биохимические исследования выявляют разную степень повышения уровня билирубина в сыворотке. Активность трансаминаз, а также концентрация γ -глобулина в сыворотке обычно повышены. Уровень билирубина, альбумина и активность ЩФ в пределах нормы, за исключением тяжёлых случаев заболевания.

Как показывает биопсия печени, активность трансаминаз не всегда отражает истинную степень поражения печени, но может быть использована для ориентировочной оценки [50].

Лёгкое поражение — менее 100 МЕ/л (менее 3-кратного превышения нормы).

Умеренное — 100–400 МЕ/л (до 10-кратного превышения нормы).

Тяжёлое — больше 400 МЕ/л (более 10-кратного превышения нормы).

Гистологическое исследование печени

В печени наблюдаются в разной степени выраженные гепатоцеллюлярный некроз и воспаление (рис. 17-1–17-7) [46]. Портальные тракты расширены за счёт воспалительной инфильтрации, в основном лимфоцитами и плазматическими клетками (см. рис. 17-3). С увеличением тяжести появляется фиброз, воспаление распространяется на печёночную дольку, вызывая повреждение пограничной пластинки и ступенчатые некрозы (см. рис. 17-7). Отдельные гепатоциты набухают (баллонная дистрофия), сморщиваются (ацидофильные изменения) и формируют ацидофильные тельца. Холестаз редок. Возможно повреждение жёлчных протоков, особенно при гепатите С. Гистологическая картина может напоминать острый вирусный гепатит, однако сохраняется дольше и характеризуется преимущественно внутрилобулярным воспалением и некрозом. Некроз может быть фокальным (пятнистым, очаговым) с вовлечением отдельных клеток или групп клеток.

Наиболее тяжёлая форма характеризуется обширными полями сливающихся лобулярных некрозов с изоляцией групп печёночных клеток в виде розеток (см. рис. 17-4–17-6).

Таблица 17-1. Обследование при предполагаемом диагнозе хронического гепатита

Клинические проявления

Слабость, недомогание

Последствие донорства — положительные маркёры HBV и HCV

После острого гепатита — неполная реабилитация, клиническая и/или биохимическая

Отклонения печёночных функциональных проб либо выявление маркёров гепатита В или С при рутинном обследовании

Отклонения при обследовании — гепатомегалия, спленомегалия, желтуха

Переливания крови в прошлом

Наркомания в прошлом

Тщательный сбор анамнеза и обследование Рутинные лабораторные тесты

Функциональные печёночные пробы Билирубин АсАТ АлАТ

γ-Глобулины Альбумины ЩФ

Гематологические исследования

Гемоглобин

Лейкоциты

Тромбоциты

Протромбиновое время HBsAg Анти-HCV-антитела

Специальные тесты

Сывороточные антитела: антинуклеарные к гладким мышцам антимитохондриальные к микросомам печени и почек (LKM) *

Церулоплазмин и медь сыворотки

Исследование роговицы с помощью щелевой лампы

HBeAg

Анти — HBe -антитела

HBV-ДНК

Анти-HCV-антитела и HCV-RНК

α-Фетопротейн

Железо сыворотки

Трансферрин сыворотки

Пункционная биопсия печени

Окраска гематоксилином и эозином, окраска соединительной ткани в гистологических препаратах

Ультразвуковое исследование печени

* Антитела к микросомам печени и почек в дальнейшем обозначаются как антитела LKM (liver/kidney microsomal).

Сливающиеся участки некроза, соединяющие сосудистые структуры, называются мостовидными некрозами. Они могут быть между двумя портальными трактами или между портальными трактами и терминальными венулами, что гораздо серьезнее (см. рис. 17-2 и 17-6).

Цирроз определяется как широко распространённый фиброз с формированием узлов (см. главу 19). Нормальная зональная архитектура печени нарушается (см. рис. 17-1). Это исход хронического гепатита.

Роль биопсии печени

Биопсия имеет большое значение для подтверждения диагноза и определения этиологии. Она позволяет уточнить степень активности и стадию заболевания, выявить цирроз, оценить эффективность лечения (табл. 17-2).

Поражение печени может быть неравномерным по тяжести в зависимости от локализации, и это обуславливает артефакты, которые более вероятны, если биоптат печени небольшой.

Не всегда легко отличить перипортальные ступенчатые некрозы от простого скопления воспалительных клеток внутри дольки, как при остром вирусном гепатите.

При холестатических заболеваниях перипортальные гепатоциты могут набухать и некротизироваться. Однако лимфоциты обычно редки, выделяются нейтрофилы и повышается уровень меди в гепатоцитах.

Трудности диагностики цирроза по биоптатам малого объёма обсуждаются в главе 19. Необходим опытный гистопатолог, располагающий красителями на ретикулин.

Классификация

Старая классификация с разделением на хронический персистирующий, хронический активный и хронический лобулярный гепатит заменена новой [36, 46], основанной на этиологии, клинической картине, гистологических изменениях (выраженность некрозов и воспаления) и стадии (распространённость фиброза) (табл. 17-3-17-7).

Таблица 17-2. Значение биопсии печени при хроническом гепатите

Подтверждение диагноза

Выяснение этиологии

Определение степени активности (воспаление)

Уточнение стадии прогрессирования (фиброз)

Верификация цирроза

Оценка эффективности лечения

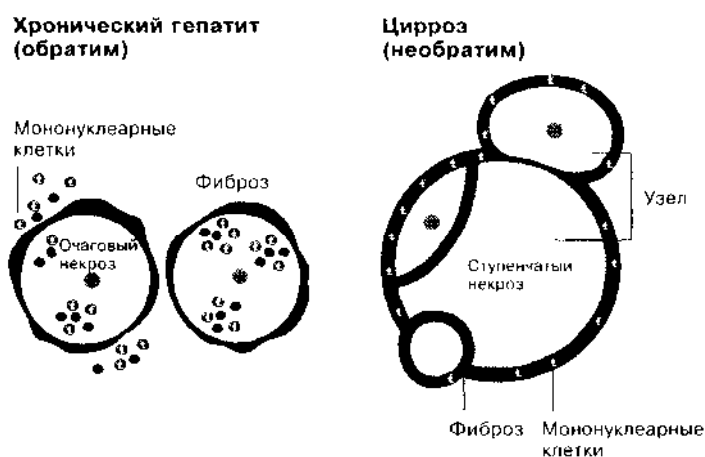


Рис. 17-1. Представлена зональная структура печени при хроническом гепатите. В случае цирроза узловая регенерация приводит к утрате исходной архитектоники печени. Хронический гепатит обратим, цирроз необратим. См. также цветную иллюстрацию на с.776.

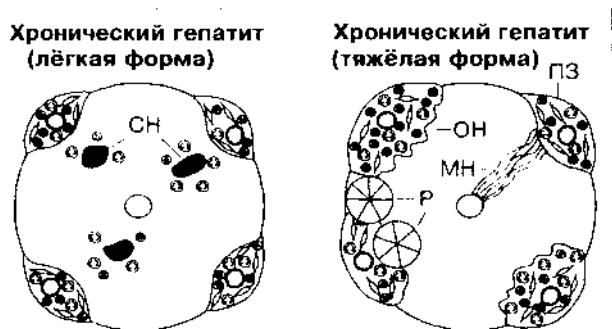


Рис. 17-2. Картина гистологических изменений при хроническом гепатите. ПЗ — портальная зона; ОН—очаговый некроз; СН — ступенчатый некроз; МН — мостовидный некроз; Р — розетки. **См. также цветную иллюстрацию на с. 777.**

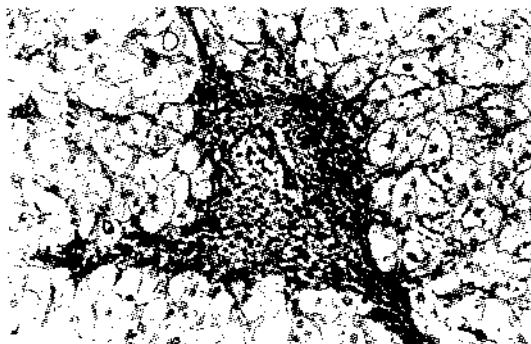


Рис. 17-3. Лёгкая форма хронического гепатита. В части биоптата печени отмечается расширенная за счет воспалительного инфильтрата портальная зона, однако пограничная пластинка хорошо определяется и отсутствует ступенчатый некроз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 777.**

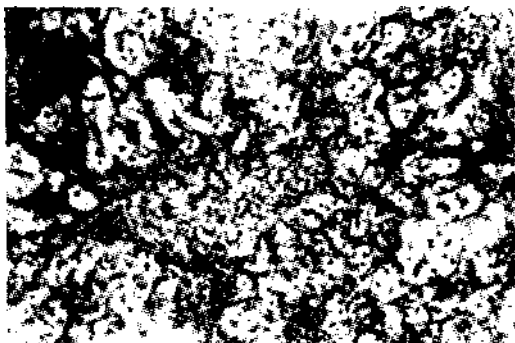


Рис. 17-4. Тяжёлая форма хронического гепатита. Дольковая архитектура полностью нарушена. Изолированные группы клеток печени, часто приобретающие розеткообразную форму, разделены перегородками соединительной ткани. Сохранившиеся клетки большие, со светлой цитоплазмой. Заметна инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 777.**

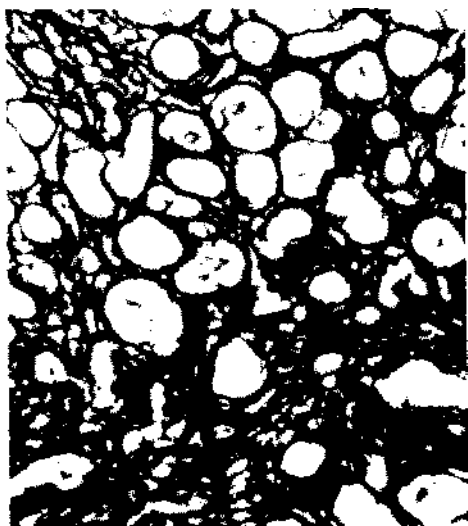


Рис. 17-5. Препарат того же больного (см. рис. 17-4). Окраска на ретикулин подтверждает разделение печёночных клеток полосками фиброзной ткани. х120.

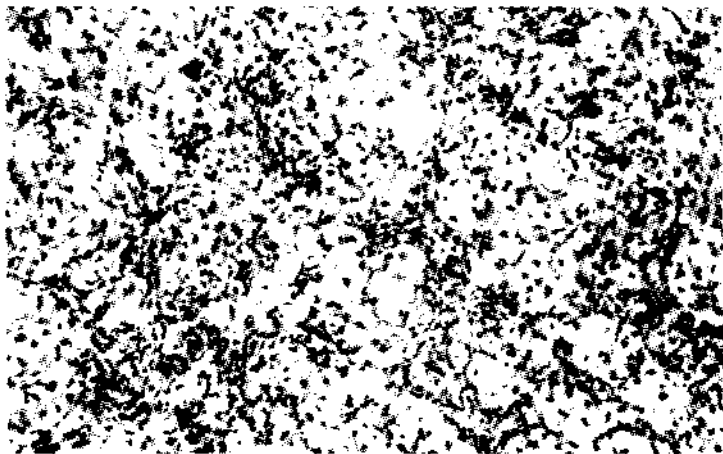


Рис. 17-6. Тяжёлая форма хронического гепатита. Видны изолированные группы клеток, фиброз и большое количество плазматических клеток. Окраска гематоксилином и эозином, х40.

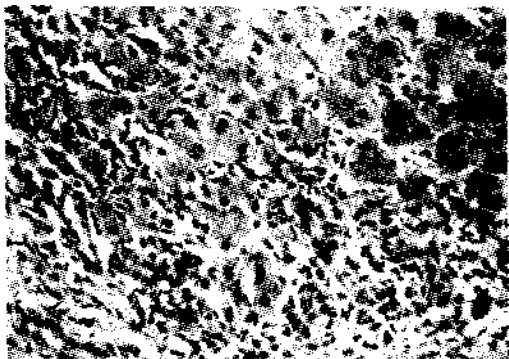


Рис. 17-7. Мягкий хронический гепатит. В части биоптата печени виден некроз в области пограничной пластинки портальной зоны. **См. также цветную иллюстрацию на с. 777.**

Таблица 17-3. Классификация хронического гепатита

'^"ПЮЛЙГ МЯ	Преобла- дающий пол	Возраст	Асс.оцнания	Д.йапюстичсск\$и' тсс'?ы	ГйСТгуюпт-ск.гае <>со- бен- !ЭОС'ГИ
н Г)	Мужской	lic ⁱ но.ф.д^гцые	НММиUраSiTbi C BO- vi'OKa.	1-1 BsAp 1-1 BcAy ИВУ-ЛШч	ИИЙ. ^S.n'OUO- C1MKA0iiHQ.
	во часю	чтты	HiipKOTHKOii	liCV-PHK	^S:„'!';:;::;::^"v

Avs'oi-'M-seuajH r	Женский	задыши isepi-s-од	бет, пртри-!П-'и, ге • МОJSi-n'H'-iesKaM ане-мия. нефрит)	Дпгнтсла к мздкям мышцам по-ю.жательжя у Вь!сокии уроцень 'ьпю- pOrO'SHOiO y- i.'!06y-iHH;t	видные !iCKp03bi, пест-рота картины
.^	Женский	Средний и	Мети-шоч)а, фурантоин.л-р.	Лн.гмне •д, i'ncio;i0i si4ec-	'.^озннофилы, жировая
Вильсон и	Одинако-во ч; кто	10-30 .лет	ОгягоБиёнр{ь'й семей-ный анамне'?. reMOJK'n. невро-Jior'i^есK.in с i-i мп том а гика	Ко;ibiJO KaИ 1Cr3--Ф;!eИ- sjiera- Уровень мези, це-руоп. ⁷ !;? гмина в с».saopoi-ке. жскре[Е.ия мед» с \so-чой- соержапне ^е.иг к ГЕечени	Баллопнчя дш' гро^рня гепающкгов. гдикогейн-

Таблица 17-4. Хронические гепатиты: прогноз и лечение [154]

Этиология	Прогноз	Леченые	Лечение
Гепатит В	Ремиссия у 10—20% больных (HBeAg-положительные и анти-HBe-положительные), развитие цирроза и первичного рака печени	?	Противовирусное (?)
Гепатит С	Мягкое течение. Может наступить полная ремиссия или развиться цирроз и первичный рак печени	?	Противовирусное (?)
Аутоиммунный гепатит	60% больных умирают в течение 5 лет	15% больных умирают в течение 5 лет	Преднизолон
Лекарственный гепатит	Благоприятный		Отмена лекарств

Таблица 17-5. Индекс гистологической активности (без учёта фиброза) [100]

Компонент	Баллы
Перипортальные некрозы с мостовидными некрозами или без них	0-10
Внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы	0-4
Портальное воспаление	0-4

Таблица 17-6. Хронический гепатит: корреляция индекса гистологической активности (без учёта фиброза) и активности, отражаемой в диагнозе

Индекс гистологической активности	Активность, отражаемая в диагнозе
1-3	Минимальная
4-8	Низкая
9-12	Умеренная
13-18	Высокая

Таблица 17-7. Система подсчёта баллов в градации хронического гепатита В с учётом степени фиброза и нарушений архитектоники [46]

Баллы	Степень изменений	Характеристика
0	Изменения отсутствуют	—
1	Лёгкая	Расширение портальных трактов
2	Умеренная	Порто-портальные септы
3	Тяжёлая	Мостовидные изменения и деформация
4	Цирроз	Цирроз

Этиология

Сходная клиническая, биохимическая и гистологическая картина может быть ассоциирована более чем с одним этиологическим агентом (рис. 17-8 и 17-9). Определены 3 основных типа (см. табл. 17-2, 17-3 и 17-5). Один связан с персистенцией HBV, другой — с хроническим инфицированием HCV, а третий назван «люпоидным» или «аутоиммунным», поскольку ассоциирован с наличием аутоантител в сыворотке (табл. 17-8).

У новорождённого и в редких случаях у иммунокомпрометированного больного к развитию хронического гепатита могут привести и другие вирусные инфекции, например CMV-инфекция. Идентичные клинические, функциональные и морфологические признаки могут наблюдаться и при реакции на некоторые лекарственные препараты (см. главу 18). Недостаточность α_1 -антитрипсина может привести к хроническому гепатиту, но чаще проявляется в виде холестаза у новорождённых (см. главу 23). При биопсии печени у больных алкоголизмом иногда выявляется картина хронического гепатита (см. главу 20).

Клиническая оценка степени тяжести

Для ориентировочной оценки степени тяжести обычно используют активность сывороточных трансаминаз, хотя в общем она считается ненадёжным критерием. С развитием цирроза пользуются системой критериев Чайлда, учитывающей уровень билирубина, альбумина, протромбина и наличие или отсутствие печёночной энцефалопатии и асцита (см. главу 10).



Рис. 17-8. Этиологические факторы хронического гепатита.

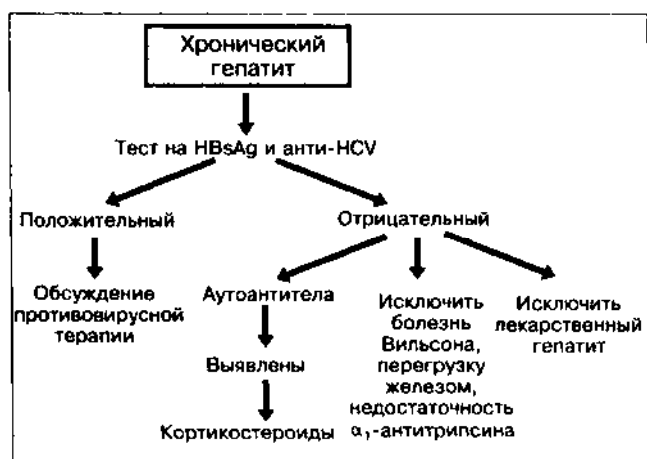


Рис. 17-9. Тактика ведения больных с хроническим гепатитом.

Гистологическая оценка тяжести

Гистологическая оценка основывается на тяжести некроза и воспалительного процесса. Наиболее широко используется градация с определением индекса гистологической активности по Кноделю [100] (см. табл. 17-5). Введены 3 отдельные шкалы баллов для оценки различных компонентов повреждения. Такая оценка по баллам достаточно хорошо коррелирует с кратким описанием повреждения, данным гистопатологом (см. табл. 17-6).

Гистологическая оценка стадии

Гистологическая оценка стадии соотносится с продолжительностью заболевания и основывается на степени фиброза и развитии цирроза (см. табл. 17-7).

Примеры классификации

Предполагаемые признаки двух типов хронического гепатита приведены в табл. 17-9. Оценка степени активности и стадии особенно важны для прогнозирования развития цирроза [180].

Таблица 17-8. Хронический активный гепатит: сравнение трёх основных типов

	Аутоиммунный I типа	Гепатит В	Гепатит С
Преобладающий пол	Женский	Мужской	Распределение по полу одинаковое
Преимущественный возраст	15-25 лет Период менопаузы	Старше 25 лет Новорождённые	Все возрастные группы
HBsAg в сыворотке	Отсутствует	Выявляется	Отсутствует
Сывороточные анти-HCV-антитела	Отсутствуют	Отсутствуют	Выявляются
Аутоиммунное заболевание	Часто	Редко	Иногда
Повышение уровня сывороточного - глобулина	Выраженное	Умеренное	Умеренное
Антитела к гладким мышцам и антиядерному фактору	Высокий титр (70%)	Низкий титр или отсутствуют	Низкий титр или отсутствуют

Риск первичного рака печени	Низкий	Высокий	Высокий
Ответ на лечение кортикостероидами	Хороший	Плохой	Плохой

Таблица 17-9. Примеры классификации хронического гепатита

Этиология	Тяжесть заболевания	группа по Чайлду	активность на основании гистологических изменений*	степень гистологических изменений (баллы**)
	активность на основании клинической картины			
Гепатит С	Низкая	A	Низкая (5)	Лёгкая (1)
Аутоиммунный гепатит	Умеренная	B	Умеренная (12)	Тяжёлая (3)

* См. табл. 17-6.

** См. табл. 17-7.

Иммунные механизмы гепатотоксичности

Хронический гепатит является заболеванием, для которого в высшей степени характерно вовлечение иммунных факторов в непрерывное повреждение печёночных клеток.

Гистологическое исследование печени выявляет обильную инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками с перипортальными ступенчатыми некрозами. Часто отмечается гиперглобулинемия и выявляются циркулирующие тканевые антитела. Постулируется, что при хроническом гепатите иммунная реакция направлена против компонентов мембраны гепатоцита, выступающих в качестве антигенов. Наличие клеточно-опосредованного иммунитета к антигенам клеток печени было продемонстрировано при хроническом гепатите; этот иммунитет обеспечивается активированными лимфоцитами и мононуклеарными клетками.

Обсуждается возможная роль различных мембранных белков печени в качестве антигена при аутоиммунном хроническом гепатите, при котором на гепатоцитах выявляются фиксированные на мембране IgG. У больных с этими антителами отмечается продолжающийся некроз печёночных клеток, который не наблюдается у HBsAg-положительных пациентов.

Понятие «хронический гепатит» скорее определяет форму прогрессирования поражения печени, чем нозологическую единицу как таковую.

Хронический аутоиммунный гепатит

Попытка классификации аутоиммунного хронического гепатита была сделана на основе спектра циркулирующих аутоантител (табл. 17-10). Некоторые типы аутоиммунного гепатита не имеют чётко установленной причины, другие связаны с известными агентами, такими как тиениловая кислота (диуретик), или с заболеваниями, например с гепатитом С и D. В целом при аутоиммунном гепатите неизвестной этиологии наблюдается более яркая клиническая картина, для него характерна более высокая активность сывороточных трансаминаз и уровень γ -глобулина; гистологические изменения ткани печени свидетельствуют о более высокой активности, нежели в случаях с известной этиологией, а ответ на терапию кортикостероидами лучше.

Таблица 17-10. Хроническое заболевание печени с циркулирующими аутоантителами

Тип	Антитела					
			LKM			
	АНА (ДНК)	АГМА	I	II	III	АМА
I («люпоидный»)	+++	+++	—	—	—	—
Iia	—	—	+++	—	—	—
Iib (HCV)	—	—	+	—	—	—
Обусловленное тиениловой кислотой	—	—		+	—	—
Гепатит D	—	—	—		+	—
Аутоиммунная холангиопатия	+++	+	—	—	—	—
Первичный билиарный цирроз	—	±	—	—	—	+++

АНА — антинуклеарные антитела; АМА — антимиохондриальные антитела; АГМА — антитела к гладкой мускулатуре (актину); LKM — антитела к микросомам печени и почек.

Тип I (ранее называемый люпоидным) ассоциирован с высокими титрами циркулирующих антител к ДНК и гладкой мускулатуре (актину). Этот тип будет описан позднее в деталях как исходный.

Тип II аутоиммунного хронического гепатита связан с аутоантителами LKM I. Он подразделяется на подтипы Ia и Ib.

Тип Ia [81]. Антитела LKM I обнаруживаются в высоких титрах. Этот тип связан с тяжелой формой хронического гепатита. Другие аутоантитела обычно отсутствуют. Заболевание в большей степени поражает девочек и может сочетаться с инсулинзависимым диабетом, витилиго и тиреоидитом. У детей заболевание может быть фульминантным. При лечении кортикостероидами получен хороший ответ.

Основной антиген — цитохром, принадлежащий к подгруппе P450-2D6 [69].

При аутоиммунном хроническом гепатите типа Ia могут быть найдены антитела к растворимому печеночному антигену, однако это не даёт оснований выделить особую группу больных с аутоиммунным гепатитом [36].

Аутоиммунный хронический гепатит типа Ib. Антитела LKM I также обнаруживаются у некоторых больных с хронической HCV-инфекцией. Это может быть связано с общностью антигенов (молекулярная мимикрия). Однако более детальный анализ микросомальных белков показал, что аутоантитела LKM I у больных гепатитом C были направлены против антигенных участков белков P450-11D6, отличающихся от таковых при аутоиммунном гепатите у LKM-положительных больных [179].

Различия между LKM 1-положительными больными гепатитом типа Ia (аутоиммунным) и гепатитом типа Ib (обусловленным HCV) отражены в табл. 17-21. В частности, лечение аутоиммунного гепатита типа Ia осуществляется кортикостероидами, в то время как при HCV-обусловленном заболевании (тип Ib) может обсуждаться противовирусная терапия.

Тиениловая кислота. Другой вариант LKM (II), выявляемый с помощью иммунофлюоресценции, обнаруживается у больных гепатитом, вызванным запрещённым в настоящее время для клинического использования диуретиком тиениловой кислотой, который самостоятельно разрешается.

Хронический гепатит D

Некоторые больные с хронической инфекцией, обусловленной HDV, имеют циркулирующие аутоантитела LKM II [32]. Микросомальной мишенью является уридиндифосфатглутамилтрансфераза, которая играет важную роль в элиминации токсичных веществ [142]. Влияние этих аутоантител на прогрессирование заболевания не уточнено.

Первичный билиарный цирроз и иммунная холангиопатия

Эти холестатические синдромы имеют свои маркёры, которые в случае первичного билиарного цирроза (ПБЦ) представлены сывороточными митохондриальными антителами (см. главу 14), а при иммунной холангиопатии – антителами к ДНК и актину (см. главу 7) [7].

Хронический аутоиммунный гепатит (тип I)

В 1950 г. Вальденстрем [168] описал хронический гепатит, возникающий преимущественно у молодых людей, особенно у женщин. С этого момента синдрому давались различные названия [6, 104, 124, 174], которые, однако, оказались неудачными. Чтобы не основываться на каком-нибудь одном из факторов (этиология, пол, возраст, морфологические изменения), которые к тому же не отличаются постоянством, предпочтение было отдано термину «хронический аутоиммунный гепатит». Частота использования этого термина уменьшается, что может быть связано с более эффективным выявлением других причин хронического гепатита, например приёма лекарств, гепатита В или С.

Этиология

Этиология неизвестна. Очевидны иммунные изменения. Уровни γ -глобулина в сыворотке чрезвычайно высоки. Положительные результаты LE-клеточного теста приблизительно у 15% больных обусловили появление термина «люпоидный гепатит». Тканевые антитела найдены у значительной части больных.

Хронический («люпоидный») гепатит и классическая системная красная волчанка не являются идентичными заболеваниями [71], поскольку при классической волчанке в печени редко наблюдаются какие-либо изменения. Более того, в крови больных с системной красной волчанкой отсутствуют антитела к гладкой мускулатуре и митохондриям.

Иммунные механизмы и аутоантитела

Аутоиммунный хронический гепатит – заболевание с нарушенной иммунорегуляцией, представленной дефектом супрессорных (регуляторных) Т-клеток. Результат этого – выработка аутоантител к поверхностным антигенам гепатоцита. Неизвестно, является ли дефект в иммунном регуляторном аппарате первичным или он следствие приобретённых изменений в антигенной структуре тканей.

Мононуклеарный инфильтрат в портальной зоне состоит из В- лимфоцитов и Т-хелперов с относительно редкими цитотоксическими/супрессорными клетками [128]. Это соотносится с точкой зрения о том, что антителозависимая цитотоксичность является основным эффекторным механизмом (рис. 17-10).

У больных отмечается постоянно высокий уровень циркулирующих антител к вирусу кори. Вероятно, это происходит вследствие гиперфункции иммунной системы, а не реактивации персистирующего вируса [94].

Природу антигена-мишени мембраны гепатоцита предстоит выяснить. Один из возможных антигенов, печёночный мембранный белок (LMP) [173], по-видимому, играет существенную роль в возникновении ступенчатых некрозов. Доказан клеточно-опосредованный иммунитет по отношению к мембранным белкам. Активированные по отношению к печёночным мембранам Т-клетки периферической крови, возможно, имеют важное значение для аутоиммунной атаки при хроническом гепатите.

В сыворотке больных выявляется большое количество аутоантител. Их роль в патогенезе и течении заболевания неизвестна, однако они имеют большое диагности-

ческое значение. Нет очевидных данных в пользу того, что антитела к клеточным антигенам могут самостоятельно опосредовать аутоиммунную атаку.

Антинуклеарные антитела присутствуют в сыворотке примерно 80% больных. Гомогенная (диффузная) и «крапчатая» картины имунофлуоресценции равноценны. «Крапчатая» картина чаще встречается у молодых больных с высокими уровнями сывороточных трансаминаз [39].

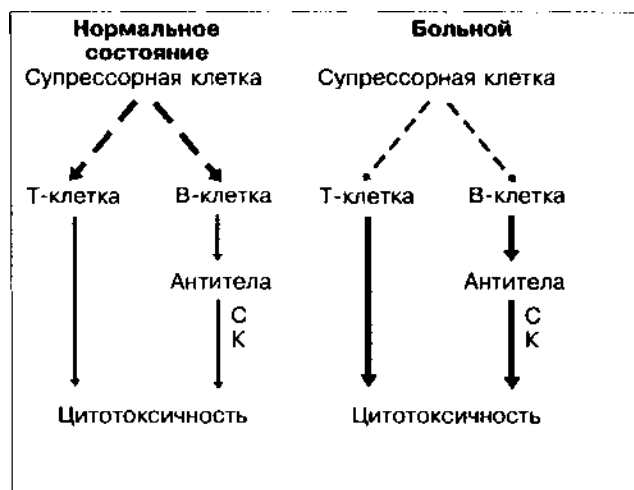


Рис. 17-10. Механизм иммунного повреждения гепатоцита при аутоиммунном хроническом гепатите. У больного с дефектом Т-супрессорных (регуляторных) клеток цитотоксичность направлена не только против чужеродных антигенов, но также и против собственных. С — цитотоксичные Т-клетки; К — Т-киллеры.

Содержание *двухцепочечной ДНК* увеличивается при всех типах хронического гепатита, а наиболее высокие титры отмечаются у больных с аутоиммунным гепатитом, у которых она исчезает после кортикостероидной терапии [57]. Это неспецифическая манифестация воспалительной активности [177].

Антитела к гладкой мускулатуре (актину) присутствуют приблизительно у 70% больных с аутоиммунным гепатитом и обнаруживаются приблизительно у 50% больных с ПБЦ. В низких титрах они также выявляются при остром гепатите А и В или инфекционном мононуклеозе. Титры, превышающим 1:40, выявляются редко, исключением являются аутоиммунный хронический гепатит типа I. Антитела относятся к классу IgM, антиген — к S-актину гладких и скелетных мышц. Он также присутствует в клеточной мембране и цитоскелете печёночной клетки. Следовательно, появление антител к гладкой мускулатуре может рассматриваться как следствие повреждения клеток печени.

Антитела к рецептору человеческого асиалогликопротеина. Антиген является компонентом специфического печёночного протеина (LSP). Его присутствие тесно связано с воспалением и активностью гепатита [164].

Антимитохондриальные антитела, как правило, отсутствуют, либо титр их очень низок.

Генетика [55, 119]

Как и при других аутоиммунных заболеваниях, среди больных преобладают женщины (8:1). Заболевание может быть семейным [80].

Эффекторные Т-лимфоциты распознают антиген, только если тот представлен аутологичными HLA-молекулами на поверхности повреждённых гепатоцитов (рис. 17-11). Решающим является взаимодействие между HLA-молекулами, антигенными пептидами, представленными в области их ложа, и рецепторами Т-клеток. Некоторые аллели на HLA-локусах свидетельствуют о предрасположенности индивидуумов к соответст-

вующему заболеванию. Наследуется только предрасположенность, а не собственно заболевание, которое может быть «запущено» антигеном.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС) локализован на коротком плече хромосомы 6. Гены МНС класса I и II в высокой степени полиморфны [55,119]. Аутоиммунный гепатит типа I у представителей белой расы ассоциирован с HLA-A1-B8-DR3 или с HLA-DR4. У японцев заболевание ассоциировано в основном с HLA-DR4. Сведения в отношении аутоиммунного гепатита типа II ограничены. Анализ гипервариабельной области HLA класса II показал, что у представителей белой расы решающим для возникновения аутоиммунного гепатита типа I является лизин в позиции 71, в то время как у японцев важна позиция 13.

Гены, кодирующие комплемент, так же полиморфны и известны, как гены HLA класса III. Аллель C4A-Q0 HLA класса III заметно повышен при аутоиммунном гепатите типа I и II. В будущем HLA-типирование может быть использовано для определения предрасположенности к аутоиммунному хроническому гепатиту. Однако для дальнейшего прогресса существенным является выяснение природы антигенного пептида в ложе HLA, представляемого лимфоцитам.

Морфологические изменения в печени

Морфологическая картина соответствует тяжёлому хроническому гепатиту. Активность процесса выражена неравномерно, и некоторые участки могут быть практически нормальными.

В зоне 1 видны клеточные инфильтраты, преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток, которые проникают между печёночными клетками. Усиленное формирование перегородок изолирует группы печёночных клеток в виде розеток. Жировая дистрофия отсутствует. Можно видеть зоны коллапса. В паренхиме внедряется соединительная ткань. Цирроз развивается быстро, обычно макронодулярного типа. Очевидно, хронический гепатит и цирроз развиваются почти одновременно.

Со временем активность процесса снижается, клеточная инфильтрация и число ступенчатых некрозов уменьшаются, фиброзная ткань становится более плотной. На аутопсии в далеко зашедших случаях отмечается картина неактивного цирроза. Однако в большинстве случаев тщательный поиск позволяет выявить на периферии узлов зоны ступенчатых некрозов и формирование розеток.

Хотя воспаление и некроз могут полностью исчезать во время ремиссий и заболевание остаётся неактивным на протяжении различных интервалов времени, регенерация неадекватна, поскольку перилобулярная архитектура не возвращается к норме, и картина повреждения обнаруживается и в более поздние сроки.

В начале заболевания цирроз развивается лишь у трети больных, но обычно выявляется через 2 года после его дебюта [147]. Повторяющиеся эпизоды некроза с последующим коллапсом стромы и фиброзом усугубляют цирроз. Со временем печень становится маленькой и подвергается грубым цирротическим изменениям.

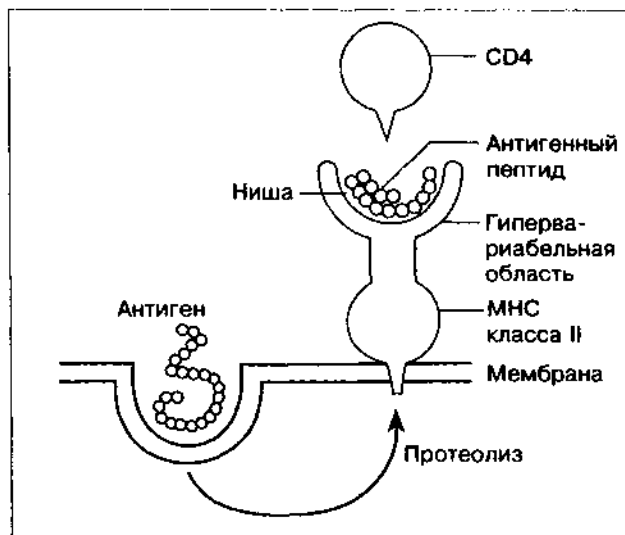


Рис. 17-11. Иммуногенетика аутоиммунного заболевания печени: постулированный антиген проникает в печёночную клетку путем эндоцитоза. Молекулы HLA класса III сливаются с антигенсодержащей эндосомой и посредством протеолиза расщепляются до пептидов. Пептидный комплекс HLA класса II переносится на плазматическую мембрану, будучи экспрессированным в нише и представленным CD4⁺-лимфоцитам. Гипервариабельность HLA класса II в нише может предрасполагать к аутоиммунному хроническому гепатиту.

Клинические проявления

Заболевание встречается преимущественно у молодых людей; возраст половины больных составляет от 10 до 20 лет. Второй пик заболевания наблюдается в периоде менопаузы. Три четверти составляют женщины. Начало заболевания обычно стёрто, больной испытывает общее недомогание, отмечается желтушность. Приблизительно в четверти случаев заболевание проявляется как типичная атака острого вирусного гепатита. Только в случае сохраняющейся желтухи врач настораживается в отношении возможности хронического поражения печени. Неизвестно, инициируется ли заболевание острым вирусным гепатитом или банальной интеркуррентной инфекцией у больного с длительно существующим хроническим гепатитом.

В большинстве случаев картина поражения печени не согласуется с установленной продолжительностью симптоматики. Хронический гепатит может оставаться бессимптомным в течение нескольких месяцев (а возможно, и лет) до момента, когда желтуха становится явной и можно поставить диагноз. Заболевание может быть распознано раньше, если рутинное исследование обнаруживает стигмы печёночного заболевания или результаты биохимического исследования функции печени отличаются от нормы.

У некоторых больных желтуха отсутствует, несмотря на то что уровень билирубина в сыворотке обычно повышается. Явная желтуха часто носит эпизодический характер. Изредка наблюдается выраженная холестатическая желтуха.

Обычно наблюдается аменорея, регулярные менструации являются благоприятным признаком. Появление менструаций, однако, может быть связано с усилением симптомов и выраженности желтухи. К другим симптомам относятся носовые кровотечения, кровоточивость дёсен и появление кровоподтёков при минимальной травме.

Приведём типичный случай. Это, как правило, девушка ростом выше среднего, правильного телосложения и с удовлетворительным общим состоянием (рис. 17-12). Практически всегда обнаруживаются сосудистые звёздочки на лице, в области шеи или на руках. Они обычно небольшие и появляются и исчезают при изменениях активности заболевания. Иногда на коже бёдер, латеральных поверхностях брюшной стенки, а в тяжёлых случаях — и верхней части рук, груди и спины можно обнаружить синевато-багровые стрии (рис. 17-13). Лицо может быть округлено ещё до применения кортикостероидов. Выражены акне, может наблюдаться гирсутизм. На коже возможны кровоподтёки.

При пальпации живота на ранних стадиях определяется уплотнённый край печени, выступающий приблизительно на 4 см из-под рёберной дуги. Левая доля может быть непропорционально увеличена в эпигастральной области; изредка пальпируются узлы. Почти всегда увеличена селезёнка. На поздних стадиях печень сморщивается и становится недоступной для пальпации. Асцит, отёки и печёночная энцефалопатия — поздние признаки.

Повторяющиеся эпизоды активного заболевания печени перемежают его течение.

Внепеченочные проявления

При хроническом аутоиммунном активном гепатите поражается не только печень (табл. 17-11).

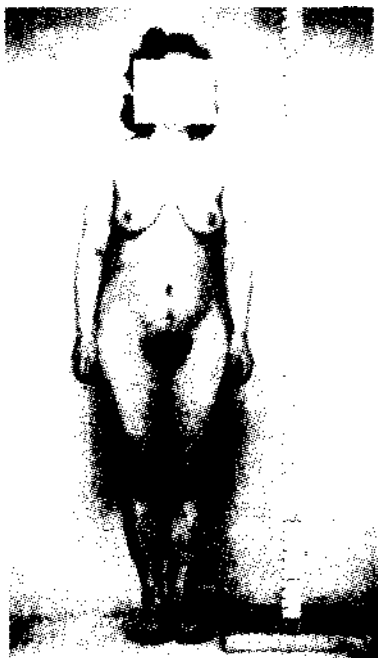


Рис. 17-12. Активный ювенильный цирроз. Физически развитая девушка удовлетворительного питания.



Рис. 17-13. Активный хронический «люпоидный» гепатит. Больной — высокий юноша с асцитом и стриями на передней брюшной стенке и верхней части рук.

Таблица 17-11. Внепеченочные поражения, выявленные в 81 случае аутоиммунного хронического гепатита [147]

Поражение	Число больных
Пурпура	2
Эритема	4
Артралгии	9
Лимфаденопатия	2
Лёгочные инфильтраты	7
Плеврит	2
Ревматическое поражение сердца	4
Язвенный колит	5
Сахарный диабет	3
Тиреоидит Хашимото	2
Почечные канальцевые нарушения	3
Волчаночный нефрит	3
Гемолитическая анемия	1

У лиц с тяжёлым течением заболевания может появляться гипертермия. У таких больных также может наблюдаться острый рецидивирующий полиартрит с вовлечением крупных суставов, который не сопровождается их деформацией и носит мигрирующий характер. В большинстве случаев отмечаются боль и тугоподвижность без заметной отёчности. Обычно такие изменения полностью разрешаются.

Кожные проявления включают аллергический капиллярит, акне, эритему, изменения по типу красной волчанки и пурпуру.

Может отмечаться спленомегалия без портальной гипертензии, часто с генерализованной лимфаденопатией, по-видимому являющейся частью единого процесса лимфоидной гиперплазии.

Биопсия почки часто выявляет мягкий гломерулит. В гломерулах могут быть найдены депозиты иммуноглобулинов и комплемента. Комплексы, содержащие небольшие ядерные рибонуклеопротеины и IgG, характерны преимущественно для больных с заболеваниями почек [139]. Гломерулярные антитела выявляются практически у половины больных, но не соотносятся с объёмом поражения почек.

В активной фазе заболевания обнаруживаются изменения в лёгких, включая плеврит, мигрирующие лёгочные инфильтраты и ателектазы. Обеднение лёгочного рисунка на рентгенограмме грудной клетки может быть обусловлено дилатированными прекапиллярами. Высокий сердечный выброс при хроническом заболевании печени «вносит свою лепту» в развитие лёгочной гиперволемии. Также обнаруживаются множественные лёгочные артериовенозные анастомозы (см. главу 6). Другой возможный вариант — фиброзирующий альвеолит.

Первичная лёгочная гипертензия описана только у одного больного с мульти-системным поражением [26].

Эндокринные изменения включают кушингоидный вид, акне, гирсутизм и кожные стрии. У мальчиков может развиваться гинекомастия. Возможно развитие тиреоидита Хашимото [147] и других отклонений со стороны щитовидной железы, включая микседему и тиреотоксикоз. Как до, так и после установления диагноза хронического гепатита у больных возможно развитие сахарного диабета [147].

Лёгкая анемия, лейкопения и тромбоцитопения связаны с увеличенной селезёнкой (гиперспленизм). Гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса — ещё

одно редкое осложнение [147]. Изредка с хроническим гепатитом ассоциирован эозинофильный синдром [33].

Неспецифический язвенный колит может возникнуть вместе с хроническим активным гепатитом или осложнить его течение.

Имеются сообщения о развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), однако это происходит очень редко [19, 88].

Биохимическое исследование

Биохимическое исследование выявляет признаки очень активного заболевания (табл. 17-12). Помимо гипербилирубинемии порядка 2–10 мг% (35–170 ммоль/л), отмечается очень высокий уровень γ -глобулина в сыворотке, который более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы (рис. 17-14). Электрофорез выявляет поликлональную, изредка моноклональную, гаммапатию. Активность сывороточных трансаминаз очень высокая и обычно превышает норму более чем в 10 раз. Уровень альбумина в сыворотке сохраняется в границах нормы до поздних стадий печёночной недостаточности. В ходе заболевания активность трансаминаз и уровень γ -глобулина спонтанно снижаются.

Таблица 17-12. Характерные признаки аутоиммунного хронического гепатита

Обычно болеют женщины

Возраст 15–25 лет или период менопаузы

Сыворотка: повышение активности трансаминаз в 10 раз повышение уровня γ -глобулина в 2 раза

Биопсия печени: активный неспецифический процесс

Антинуклеарные антитела > 1:40, диффузные

Антитела к актину > 1:40

Хороший ответ на кортикостероиды

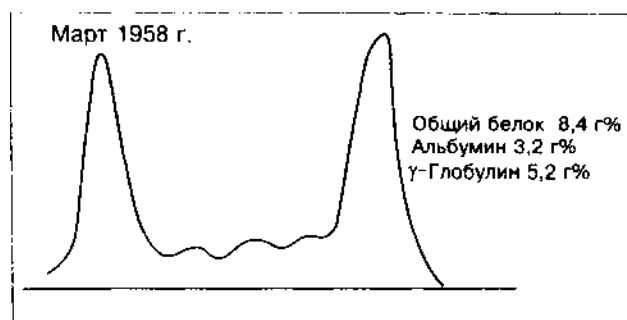


Рис. 17-14. Электрофорез белков сыворотки. Отмечается очень высокий уровень γ -глобулина.

Уровень сывороточного α -фетопротейна (α -ФП) у трети больных может более чем в 2 раза превышать верхнюю границу нормы. При проведении кортикостероидной терапии его концентрация снижается [37].

Гематологические изменения

Тромбоцитопения и лейкопения наблюдаются часто и могут возникнуть еще до наступления поздней стадии портальной гипертензии и значительного увеличения селезенки. Также обычна легкая форма нормохромной нормоклеточной анемии. Протромбиновое время часто увеличено даже на ранних стадиях, когда функция гепатоцитов ещё сохранена.

Пункционная биопсия печени

Пункционная биопсия печени — очень ценный метод. В ряде случаев выполнить её невозможно из-за нарушений свёртывания крови. При биопсии выявляется картина классического тяжёлого хронического гепатита.

Дифференциальный диагноз

Для уточнения вопроса о наличии *цирроза* может потребоваться пункционная биопсия печени.

Дифференцирование с *хроническим гепатитом В* осуществляется посредством определения маркёров гепатита В.

У нелеченых больных с хроническим гепатитом и антителами к HCV могут обнаруживаться циркулирующие тканевые аутоантитела. Некоторые тесты первого поколения дают ложноположительные результаты в связи с высоким уровнем сывороточных глобулинов, однако иногда даже тесты второго поколения показывают положительный результат. У больных с хронической HCV-инфекцией могут быть циркулирующие антитела LKM II (см. табл. 17-10).

Разграничение с *болезнью Вильсона* жизненно важно. Существенное значение имеет семейный анамнез печёночного заболевания. В дебюте болезни Вильсона часто наблюдаются гемолиз и асцит. Желательно исследование роговицы с помощью щелевой лампы с целью обнаружения кольца Кайзера-Флейшера. Это следует делать у всех больных в возрасте до 30 лет с хроническим гепатитом. Сниженное содержание меди и церулоплазмина в сыворотке и повышенная концентрация меди в моче подтверждают диагноз. Содержание меди в печени повышено.

Следует исключить лекарственную природу заболевания (приём нитрофурантоина, метилдофы или изониазида).

Хронический гепатит может сочетаться с *неспецифическим язвенным колитом*. Такое сочетание следует дифференцировать со *склерозирующим холангитом*, при котором обычно повышается активность ЩФ и отсутствуют сывороточные антитела к гладкой мускулатуре. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография имеет диагностическое значение.

Алкогольная болезнь печени. Для диагностики важное значение имеют анамнез, наличие стигм хронического алкоголизма и большой болезненной печени. Гистологическое исследование выявляет жировую печень (редко сочетается с хроническим гепатитом), алкогольный гиалин (тельца Мэллори), очаговую инфильтрацию полиморфноядерными лейкоцитами и максимальное поражение зоны 3.

Гемохроматоз следует исключить посредством определения сывороточного железа.

Лечение

Контролируемые клинические исследования показали, что терапия кортикостероидами продлевает жизнь в случае тяжёлого хронического гепатита типа I (табл. 17-13) [30, 129, 158].

Преимущества лечения особенно очевидны в первые два года (рис. 17-15 и 17-16) [98]. Слабость уменьшается, улучшается аппетит, лихорадка и артралгии поддаются лечению. Восстанавливается менструальный цикл. Уровни билирубина, γ -глобулина и активность трансаминаз обычно снижаются. Изменения столь выражены, что на их основании можно установить диагноз аутоиммунного хронического гепати-

та. Гистологическое исследование печени на фоне лечения выявляет уменьшение активности воспалительного процесса. Однако предотвратить исход хронического гепатита в цирроз не удаётся.

Биопсия печени должна предшествовать началу лечения. Если нарушения свёртывания крови служат противопоказанием к этой процедуре, биопсию следует выполнить как можно раньше после ремиссии, инициированной кортикостероидами.

Обычная доза преднизолона 30 мг/сут в течение 1 нед с последующим снижением до поддерживающей дозы 10–15 мг ежедневно (табл. 17-14). Начальный курс длится 6 мес. По достижении ремиссии, о которой судят на основании результатов клинического и лабораторного исследования и, если возможно, повторной биопсии печени, дозу препарата постепенно снижают в течение 2 мес. В целом терапию преднизолоном продолжают обычно около 2–3 лет и дольше, часто всю жизнь (табл. 17-15) [78]. Преждевременная отмена препарата ведёт к обострению заболевания. Хотя обычно лечение возобновляют через 1–2 мес, возможны фатальные исходы.

Таблица 17-13. Достоверность различий в смертности больных с хроническим аутоиммунным гепатитом, леченных преднизолоном, и контрольной группы [30]

Группа	Общее число больных	Число больных, умерших от печёночной недостаточности	Число больных, умерших от других причин	Общее число умерших
Кортикостероиды	22	3	0	3
Контроль	27	13	2	15
Достоверность (χ^2) с поправкой Йейтса)		5,09 ($P<0/05$)		7,45 ($P<0/01$)

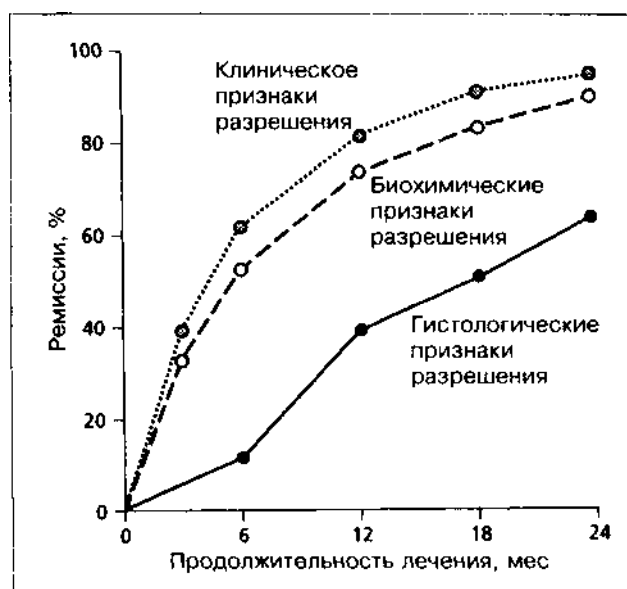


Рис. 17-15. Эффект лечения преднизолоном в случае тяжёлого хронического аутоиммунного гепатита.

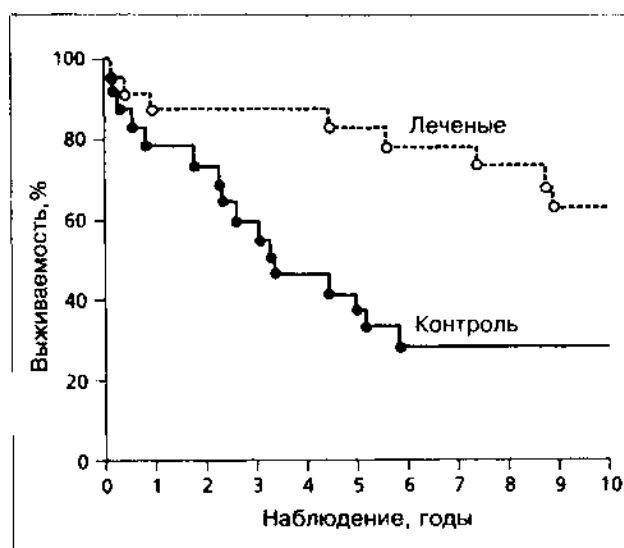


Рис. 17-16. Последние результаты испытания преднизолона при хроническом аутоиммунном гепатите в Royal Free Hospital. Отмечено улучшение показателей выживаемости в группе, получавшей лечение [98].

Трудно определить время прекращения терапии. Возможно, более предпочтительной является поддерживающая долговременная терапия небольшими дозами (менее 10 мг /сут) преднизолона [35]. Преднизолон можно применять и в несколько более высокой дозе. Назначение преднизолона через день не рекомендуется из-за большей частоты серьёзных осложнений и более редкого достижения ремиссии по данным гистологического исследования.

Осложнения терапии кортикостероидами включают лунообразное лицо, акне, ожирение, гирсутизм и стрии. Они особенно нежелательны для женщин. Более серьёзные осложнения — отставание в росте у больных моложе 10 лет, сахарный диабет и тяжёлые инфекции.

Потеря костной массы обнаруживается даже при дозе 10 мг преднизолона ежедневно и коррелирует с продолжительностью терапии. Побочные эффекты редки, если доза преднизолона не превышает 15 мг/сут. При необходимости превысить эту дозу или в случае серьёзных осложнений следует рассмотреть альтернативные варианты лечения.

Если при дозе преднизолона 20 мг/сут ремиссия не наступила, к терапии можно добавить азатиоприн в дозе 50–100 мг/сут. Он непригоден для широкого использования. Длительное (в течение многих месяцев или даже лет) лечение этим препаратом имеет очевидные недостатки.

Таблица 17-14. Преднизолон при хроническом аутоиммунном гепатите

Первая неделя

10 мг преднизолона 3 раза в сутки (30 мг/сут)

Вторая и третья недели

Снижение дозы преднизолона до поддерживающей (10–15 мг/сут)

Каждый месяц Клиническое обследование с печёночными пробами

К 6 мес

Полное клиническое и лабораторное обследование

Биопсия печени

Полная ремиссия

Постепенная отмена преднизолона

Возобновление лечения в случае обострения

Отсутствие ремиссии

Продолжение лечения преднизолоном в поддерживающей дозе ещё 6 мес, рассмотрение вопроса о добавлении азатиоприна (50–100 мг/сут)

Максимальная доза 20 мг преднизолона со 100 мг азатиоприна

Таблица 17-15. Хронический аутоиммунный гепатит: продолжительность лечения преднизолоном

Не менее 2 лет: до исчезновения антинуклеарных антител в сыворотке до нормализации уровня билирубина, γ -глобулина и активности трансаминаз отсутствие активности при биопсии печени (обычно более 2 лет)

Другие показания для назначения азатиоприна — нарастание признаков кушингоида, сопутствующие заболевания, например сахарный диабет, и другие побочные эффекты, возникающие при применении преднизолона в дозах, необходимых для достижения ремиссии.

Изолированный приём азатиоприна в высокой дозе (2 мг на 1 кг массы тела) может быть назначен больным, у которых с помощью комбинированного лечения была достигнута полная ремиссия продолжительностью по меньшей мере 1 год [90]. Побочные эффекты включают артралгии, миелосупрессию и возрастание онкологического риска.

Циклоспорин может быть применен у больных, резистентных к кортикостероидной терапии [86]. Этот токсичный препарат должен использоваться лишь в крайнем случае, при неэффективной стандартной терапии.

Показания к трансплантации печени обсуждаются в случаях, если с помощью кортикостероидов не удалось достичь ремиссии или при далеко зашедшем процессе, когда развиваются осложнения цирроза. Выживаемость после трансплантации печени сравнима с таковой у больных, у которых ремиссия достигнута с помощью кортикостероидов [149]. Повторные биопсии печени после трансплантации не выявляют рецидива аутоиммунного хронического гепатита.

Течение и прогноз

Течение и прогноз чрезвычайно variabelны. Течение имеет волнообразный характер с эпизодами ухудшения, когда нарастают желтуха и слабость. Исходом протекающего таким образом хронического гепатита, за редким исключением, неизбежно является цирроз.

Десятилетняя выживаемость составляет 63% [98]. Ремиссия, достигнутая после 2-летней кортикостероидной терапии, у трети больных длится до 5 лет, в то время как у двух третей наблюдаются рецидивы и требуется повторный курс лечения. При повторном назначении кортикостероидов отмечается большее количество побочных эффектов. Средняя продолжительность жизни составляет 12,2 года. Наибольший уровень смертности наблюдается в течение первых 2 лет, когда заболевание наиболее активно. Стойкая ремиссия в большей степени характерна для случаев, когда заболевание рано диагностировано и достигнута адекватная иммунодепрессия. Терапия кортикостероидами продлевает жизнь больных, но у большинства в итоге развивается терминальная стадия цирроза.

Женщины в периоде менопаузы отвечают на начальную терапию кортикостероидами, но у них развивается больше побочных эффектов в отдалённые сроки [169].

Больные с HLA-B8, как правило, молодого возраста, у них наблюдается картина более тяжёлого заболевания к моменту обращения и чаще развиваются рецидивы [149].

Расширенные вены пищевода — не столь частая находка раннего периода. Тем не менее кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и печёночно-клеточная недостаточность являются обычными причинами смерти.

Беременность у больных с хроническим активным гепатитом обсуждается в главе 25.

Синцитиальный гигантоклеточный гепатит

Этот тип хронического гепатита однажды уже упоминался в связи с инфекцией, обусловленной парамиксомой [143]. Достоверного подтверждения роли этой инфекции, однако, не получено. Гигантоклеточная трансформация, по-видимому, имеет отношение ко многим формам патологии печени, включая аутоиммунный хронический гепатит, первичный склерозирующий холангит и HCV-инфекцию [47, 109].

Хронический гепатит В

Хроническому гепатиту не всегда предшествует распознаваемая острая форма гепатита В (рис. 17-17). Однако иногда непосредственно после острого эпизода наступает хронизация. В других случаях, несмотря на внезапное начало, сходное с острым заболеванием, хронический гепатит уже имеет место. Примерно у 10% взрослых больных, страдающих острым гепатитом В, HBsAg не исчезает из сыворотки крови в течение 12 нед, и они становятся хроническими носителями. Новорождённые, заболевшие гепатитом В, становятся хроническими носителями в 90% случаев.

Механизмы хронизации

Прогрессирование зависит от продолжающейся репликации вируса в печени и состояния больного (особенно иммунной системы). Вирус не оказывает прямого цитопатического действия, и лизис инфицированных гепатоцитов определяется иммунным ответом хозяина [56]. Персистенция вируса, возможно, связана со специфическим дефектом Т-клеток, препятствующим распознаванию HBV-антигенов (рис. 17-18) [109].

У больных с развившимся хроническим гепатитом выявляется несостоятельный клеточно-опосредованный иммунный ответ на вирус [56]. Если ответ слишком слабый, то поражение печени незначительное либо оно отсутствует, а вирус продолжает реплицироваться на фоне нормальной функции печени. Такие больные преимущественно становятся здоровыми носителями. В их печени обнаруживают значительное количество HBsAg при отсутствии гепатоцеллюлярного некроза. У больных с более выраженным клеточно-опосредованным иммунным ответом развивается гепатоцеллюлярный некроз, но ответ недостаточен для элиминации вируса, и в результате развивается хронический гепатит [56].

Нарушение гуморального и клеточного иммунитета, таким образом, определяет исход гепатита В. Когда имеется дефект на фоне продолжающейся репликации вируса, развивается состояние хронического носительства с хроническим гепатитом или без него. Это особенно важно для больных с лейкозом, почечной недостаточностью или перенёсших трансплантацию органов, а также и для пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, для гомосексуалистов, страдающих СПИДом, и новорождённых.

Недостаточность лизиса инфицированных вирусом гепатоцитов объясняется различными механизмами (см. рис. 17-18). Она может быть связана с усиленной супрессорной (регуляторной) Т-клеточной функцией, дефектом в цитотоксических (киллеры) лимфоцитах или с наличием блокирующих антител на клеточной мембране. У новорож-

дённых инфекция может быть обусловлена материнскими внутриматочными анти-НВс, полученными *in utero*, которые блокируют экспрессию ядерного антигена вируса на мембране гепатоцитов [24].

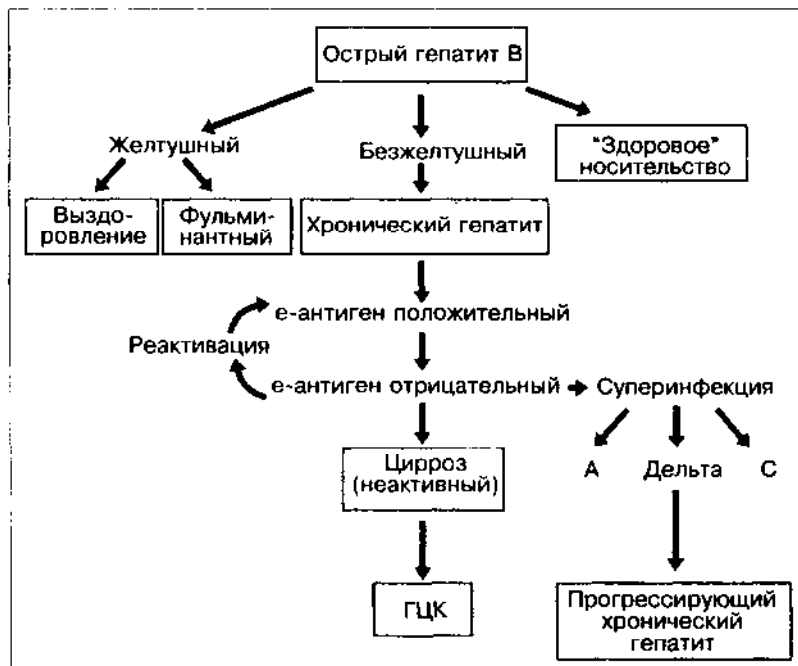


Рис. 17-17. Естественное течение HBV-инфекции.

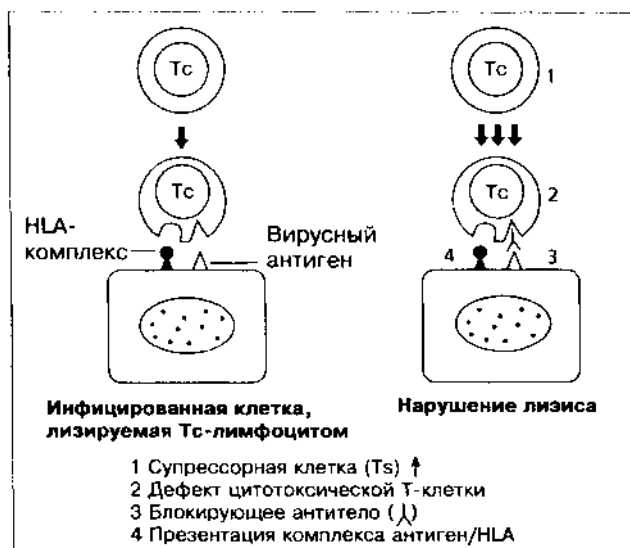


Рис. 17-18. Лизис инфицированных гепатоцитов Т-лимфоцитами и механизмы нарушения лизиса при хроническом гепатите. Ts — супрессорная клетка; Тс — цитотоксическая клетка.

Некоторые больные, заболевшие хроническим гепатитом В во взрослом возрасте, отличаются снижением способности продуцировать интерфероны (ИФН), что нарушает экспрессию антигенов HLA класса I на мембране гепатоцитов.

Однако недостаточность ИФН-α не доказана. Вирусный антиген, экспрессируемый на мембране гепатоцита, может быть НВс, НВе или НВs.

Возможно участие цитокинов. ИФН- α , интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) локально продуцируются в печени при активной HBV-инфекции. Это, однако, может быть просто неспецифическим отражением воспаления.

Стадии HBV-инфекции

(табл. 17-16 и 17-17, рис. 17-19 и 17-20)

У новорождённых отмечается состояние иммунной толерантности. В крови циркулирует значительное количество HBV-ДНК и выявляется HBeAg, но активность трансаминаз нормальная, а при биопсии печени отмечается картина мягкого хронического гепатита.

У детей и у молодых людей наблюдается стадия иммунного клиренса. Падает содержание сывороточной HBV-ДНК, но HBeAg остается положительным. Мононуклеарные клетки в зоне 3 представлены главным образом ОКТ3 (все Т-клетки) и Т-8 лимфоцитами (цитотоксические супрессоры) [128].

HBeAg и, возможно, другие вирусные антигены появляются на мембране гепатоцита. В течение этого периода больной в высокой степени контагиозен и происходит быстрое прогрессирование воспаления печени.

Таблица 17-16. Фазы HBV-инфекции

	Фаза репликации	Фаза интеграции
Контагиозность	Высокая	Низкая
Сывороточные показатели		
HBeAg	+	—
Анти-HBe	-	+
HBV-ДНК	+	—
Гепатоциты		
Вирусная ДНК	Неинтегрированная	Интегрированная
Гистология	Активный ХАГ, ЦП	Неактивный ХПГ, ЦП, ГЦК
Портальная зона		
Количество:		
супрессоров	Увеличено	Нормальное
индукторов	Уменьшено	Уменьшено
Лечение	Противовирусное (?)	?

ХАГ — хронический активный гепатит; ЦП — цирроз печени; ХПГ — хронический персистирующий гепатит; ГЦК гепатоцеллюлярная карцинома.

Таблица 17-17. Стадии HBV-инфекции

Возраст больных	Стадия	Содержание HBV-ДНК	Активность АсАТ	Биопсия
Новорождённые	Иммунной толерантности	+++	Нормальная	ХГ (лёгкий)
10-20 лет	Иммунного клиренса	++	+++	ХГ (тяжёлый)
Старше 35 лет	Латентная	Низкое	Нормальная	Цирроз, ГЦК

ХГ — хронический гепатит; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома.

В конечном счёте у пожилых больных вопрос о заболевании становится спорным, содержание циркулирующей HBV-ДНК — низким, тест на HBeAg в сыворотке — отрицательным, а на анти-HBe — положительным. Гепатоциты секретируют HBsAg, однако core-маркёры не продуцируются.

Активность сывороточных трансаминаз нормальная или умеренно повышена, а биопсия печени выявляет картину неактивного хронического гепатита, цирроза печени или ГЦК. У некоторых молодых больных вирусная репликация, однако, неуклонно продолжается, и HBV-ДНК может быть обнаружена в ядрах гепатоцитов в интегрированной форме [84]. Воспалительный инфильтрат напоминает таковой при аутоиммунном хроническом гепатите с большим числом Т-лимфоцитов-хелперов и В-лимфоцитов.

Существуют значительные несовпадения по времени между этими различными фазами как у детей, так и у взрослых. На течение инфекции влияют также географические особенности региона. Жителям Азии особенно свойственна пролонгированная фаза виремии с иммунной толерантностью,

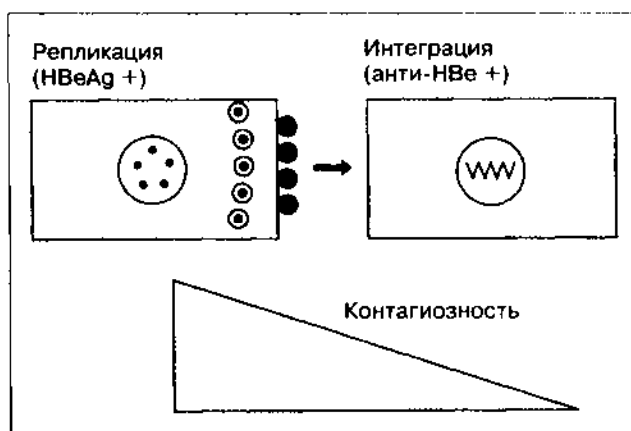


Рис. 17-19. Фазы HBV-инфекции. В ранней репликативной фазе у больных выявляются HBeAg и HBV-ДНК. Ядерный антиген вируса выявляется на мембране гепатоцитов. Со временем контагиозность снижается, больной становится HBeAg-положительным и HBV-ДНК-отрицательным. Вирусная ДНК интегрирована в ДНК хозяина.

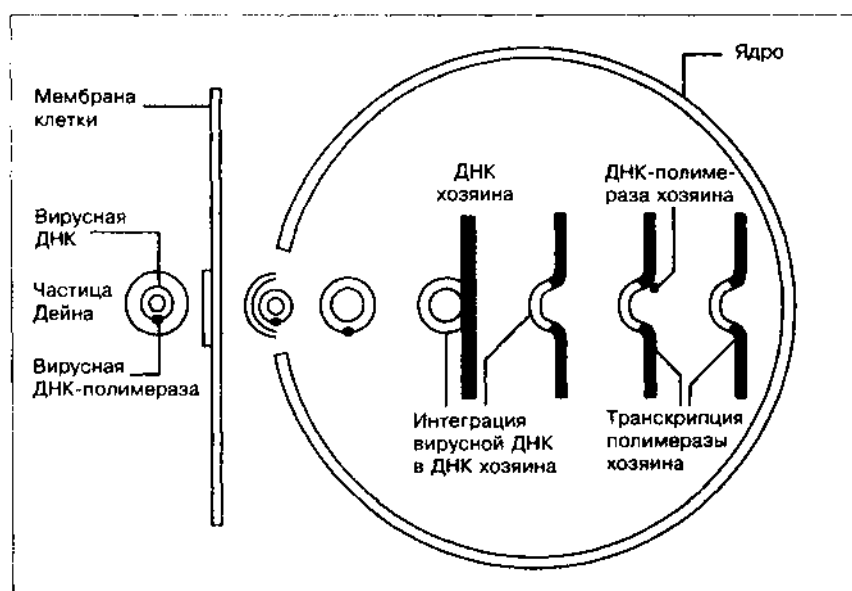


Рис. 17-20. Вирус гепатита В проникает в гепатоцит, и сердцевина вириона достигает ядра клетки. Сначала вирус реплицируется, используя собственную ДНК. Затем вирусная ДНК интегрируется с ДНК хозяина и ДНК-полимераза хозяина обеспечивает вирусу транскрипцию. циркулирующим HBeAg и высоким уровнем HBV-ДНК. Для европейцев типичен длительный бессимптомный период, когда HBeAg не выявляется, биохимические показатели нормальные, а риск развития ГЦК, возможно, снижен.

Маркёры гепатита В в печени

HBsAg, обычно в высоких титрах, обнаруживается у здоровых носителей. В репликативной фазе HBeAg, несомненно, находится в печени. Его распределение может быть диффузным у бессимптомных носителей, больных с неактивным заболеванием и иммунодефицитом и очаговым у больных с выраженным воспалительным процессом в печени или поздней стадией болезни.

X-протеин HBV может быть выявлен в биоптате печени и коррелирует с вирусной репликацией [74].

HBV-ДНК можно выявить в фиксированной формалином, заключённой в парафин печёночной ткани с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [106,157].

HBeAg можно обнаружить при иммуноэлектронной микроскопии в эндоплазматическом ретикулуме и цитозоле [178].

Клинические проявления

Хронический гепатит В обнаруживается преимущественно у мужчин.

На возможную связь с HBV указывают этническая принадлежность (страны с высоким уровнем носительства), сексуальные контакты с инфицированными, работа, связанная с контактированием с человеческой кровью, трансплантация органов и тканей или иммунодепрессивная терапия в анамнезе, гомосексуализм и наркомания. Вероятность развития хронической инфекции у ребёнка, рождённого от HBeAg-положительной матери, составляет 80-90%. У здоровых взрослых риск хронизации после острого гепатита очень низок (около 5%) [87]. Возможно отсутствие в анамнезе любого из указанных факторов риска.

Заболевание может явиться продолжением неразрешившегося острого гепатита В. Острая атака обычно мягкая. У больного с ярким началом болезни и выраженной желтухой обычно наступает полное выздоровление. У выживших больных с фульминантным гепатитом прогрессирование заболевания происходит редко или оно вовсе не наблюдается.

Вслед за острой атакой активность сывороточных трансаминаз «флуктуирует» на фоне интермиттирующей желтухи. Жалобы могут практически отсутствовать, и у больных отмечаются только биохимические признаки активного процесса или возможны жалобы на слабость и недомогание; при этом диагноз устанавливают после рутинного обследования.

Хронический гепатит В может быть диагностирован у доноров во время сдачи крови или при рутинном скрининге крови на основе выявления HBsAg и умеренного повышения активности сывороточных трансаминаз.

Хронический гепатит — часто «немая» болезнь. Симптомы не коррелируют с тяжестью поражения печени.

Примерно у половины больных при обращении к врачу отмечают желтуху, асцит или портальная гипертензия, которые свидетельствуют о далеко зашедшем процессе. Энцефалопатия при обращении нехарактерна. Больной обычно не может указать на предшествующую острую атаку гепатита. У некоторых больных при обращении выявляют ГЦК.

Клинические признаки обострения и реактивация вируса

У больных с довольно стабильным течением хронического гепатита В могут развиваться клинические признаки обострения. Это выражается в усугублении слабости и обычно в повышении активности сывороточных трансаминаз.

Обострение может быть связано с сероконверсией из HBeAg-положительного в HBeAg-отрицательное состояние (рис. 17-21). Биопсия печени выявляет острый лобулярный гепатит, который в конце концов стихает, а активность сывороточных трансаминаз падает. Сероконверсия может быть спонтанной и ежегодно происходит у 10-

15% больных либо является следствием противовирусной терапии. Тест на HBV-ДНК может оставаться положительным даже когда появляются анти-НВе [61]. У некоторых НВеАg-положительных больных «вспышки» вирусной репликации и повышение активности сывороточных трансаминаз происходят без исчезновения НВеАg [112].

Описана также спонтанная реактивация вируса с переходом из НВеАg-отрицательного состояния в НВеАg- и HBV-ДНК-положительное. Клиническая картина варьирует от минимальных проявлений до фульминантной печёночной недостаточности [112].

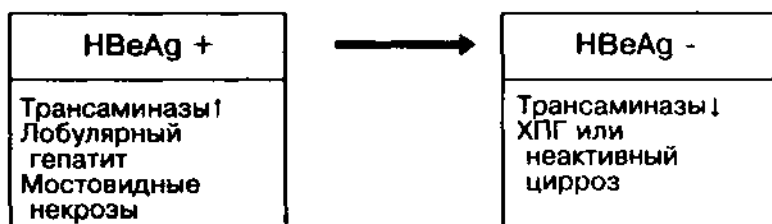


Рис. 17-21. Изменения у больного с хроническим гепатитом В при НВеАg-сероконверсии. ХПГ— хронический персистирующий гепатит

Реактивация вируса особенно тяжело протекает у ВИЧ-инфицированных больных.

Реактивация может быть установлена серологически по появлению в крови анти-НВс IgM.

Реактивация может быть следствием химиотерапии рака, применения низких доз метотрексата для лечения ревматоидного артрита [63], трансплантации органов [45] или назначения кортикостероидов НВеАg-положительным больным.

Тяжёлые нарушения связаны с мутациями в рге-соре-регионе вируса [136], когда при наличии HBV-ДНК отсутствует e- антиген.

Возможно суперинфицирование HDV (см. главу 16) [66]. Это ведёт к значительному ускорению прогрессирования хронического гепатита.

Возможна также суперинфекция HAV и HCV.

В итоге любые отклонения в течении болезни у носителей HBV повышают возможность развития ГЦК.

Лабораторные тесты

Умеренно повышаются только уровни билирубина, γ-глобулинов и активность АсАТ в сыворотке (рис. 17-22). Содержание сывороточного альбумина часто нормальное. В момент обращения признаки печёочно-клеточного поражения обычно незначительны.

В случае появления антител к гладкой мускулатуре титр их невелик. Антимитохондриальные антитела в сыворотке отсутствуют.

Тест на HBsAg положительный. На поздних стадиях HBsAg выявляется в крови с трудом, в то время как анти-НВс IgM обычно всё ещё присутствуют. HBV-ДНК, НВеАg и анти-НВе выявляются непостоянно.

HBV-ДНК может быть определена с помощью ПЦР в плазме HBsAg-отрицательных больных [170].

Пункционная биопсия печени. Гистологическое исследование может выявить хронический гепатит, активный цирроз и ГЦК. К постоянным дифференциально-диагностическим критериям хронического гепатита В относятся наличие HBsAg в виде матово-стекловидных гепатоцитов или характерного окрашивания орсеином, а также обнаружение НВеАg с помощью иммунопероксидазной реакции. Другие признаки имеют диагностическое значение лишь при наличии указанных выше критериев. При хроническом гепатите, вызванном HBV, цирроз при обращении обнаруживают реже, чем при

аутоиммунном. Уровень виремии не коррелирует со степенью гистологической активности [126].

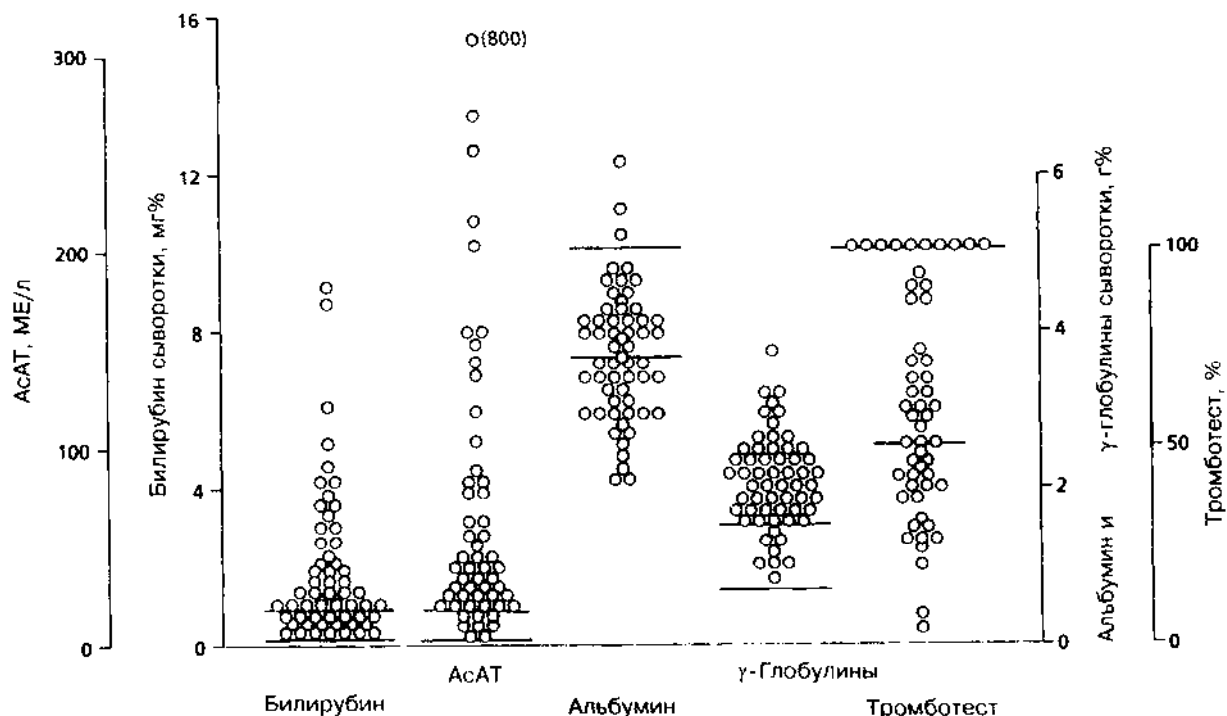


Рис. 17-22. Печёночные функциональные пробы у 59 больных с маркёрами HBV при первичном обследовании в Royal Free Hospital. На рисунке видно, что уровни сывороточного билирубина, γ -глобулинов и активность трансаминаз повышены незначительно, а уровень сывороточного альбумина сохраняется в границах нормы. Линиями отмечены верхняя и нижняя границы нормы [56].

Лечение

Больной должен быть обследован на контагиозность. Это особенно важно, если он является HBeAg-положительным. Отдельно следует обследовать семью и сексуального партнёра больного на наличие HBsAg и анти-HBc, в случае отрицательных результатов исследований им рекомендуют вакцинацию против гепатита В.

Постельный режим не обязателен. Физическая нагрузка должна быть дозированной. Питание обычное. Приёма алкоголя следует избегать, так как это ухудшает прогноз для носителей HBsAg. Однако 1–2 стакана вина или пива в день допустимы, если это является частью образа жизни больного.

Большинство больных с хроническим гепатитом В ведут нормальную жизнь. Необходима психологическая поддержка для предупреждения «ухода в болезнь».

Следует выяснить, насколько больной контагиозен, какова выраженность симптомов или печёночной недостаточности. Пункционная биопсия печени обычно предшествует назначению терапии. Наличие тяжёлого хронического гепатита с циррозом, очевидно, заставляет решать вопрос о лечении в срочном порядке. Подход к больным с высокой контагиозностью в репликативной фазе и больным с низкой контагиозностью в фазе интеграции вируса различен (см. табл. 17-16).

HBeAg- и HBV-ДНК-положительные больные

Лечение направлено на подавление контагиозности, уничтожение вируса, предотвращение развития цирроза печени и, возможно, ГЦК (табл. 17-18). Ни один метод лечения не избавляет больного от вируса, тем не менее успешная противовирус-

ная терапия позволяет уменьшить выраженность воспалительного процесса и предупредить обусловленный им некроз гепатоцитов.

Интерферон- α .

Следует рассмотреть возможность применения интерферона- α (ИФН- α), как лимфобластоидного, так и рекомбинантного. ИФН улучшает экспрессию белков HLA класса I и может увеличивать активность интерлейкина-2 (ИЛ-2) и, таким образом, разрушать поражённые гепатоциты.

Таблица 17-18. ИФН влечении HBeAg-положительных больных: метаанализ (15 исследований) [175]

	Исчезновение, %	
	HBsAg	HBeAg
При лечении ИФН	7,8	33
Спонтанное	1,8	12

ИФН- α применяют только у больных с реплицирующимся HBV, что устанавливают по положительным тестам на HBeAg и HBV-ДНК и, если необходимо, HBeAg в гепатоцитах [25, 49, 51].

По схеме, принятой в США, вводят 5 млн ЕД ежедневно либо 10 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 16 нед. Эти дозы выше принятых в Европе и вызывают множество побочных эффектов, в связи с чем высока частота прерывания лечения. Увеличение продолжительности лечения или применение более высоких доз препарата не сказываются на эффективности лечения.

Ранние системные побочные эффекты обычно имеют преходящий характер, возникают в течение 1-й недели лечения через 4–8 ч после инъекции и купируются парацетамолом (табл. 17-19). Поздние осложнения в виде психических расстройств, особенно на фоне уже существовавшего психического заболевания, являются показанием для прекращения лечения ИФН. Наличие в анамнезе психических расстройств является противопоказанием к назначению ИФН. Аутоиммунные изменения развиваются через 4–6 мес от начала лечения и включают появление антинуклеарных, антимитохондриальных и анти тиреоидных антител. Наличие антител к микросомам щитовидной железы до начала лечения является противопоказанием к назначению ИФН. Возможно также развитие бактериальной инфекции, особенно при циррозе печени.

Позитивный ответ характеризуется исчезновением HBeAg и HBV-ДНК и преходящим повышением активности сывороточных трансаминаз приблизительно на 8-й неделе, что обусловлено лизисом инфицированных гепатоцитов (рис. 17-23 и 17-24) [83]. Биопсия печени выявляет уменьшение воспаления и гепатоцеллюлярного некроза. Репликативные формы HBV исчезают из печени [116]. Анти-HBe появляются примерно через 6 мес. HBsAg исчезает только у 5–10%, обычно когда лечение начинают в самые ранние сроки заболевания (см. рис. 17-24). Элиминация HBsAg может затягиваться на многие месяцы.

Таблица 17-19. Побочные эффекты ИФН

Ранние

Гриппоподобный синдром

Миалгии, обычно преходящие

Головная боль

Тошнота

Поздние

Слабость

Миалгии

Раздражительность

Тревожность и депрессия

Уменьшение массы тела

Диарея

Алоpecia

Миелосупрессия

Бактериальные инфекции

Появление аутоиммунных антител

Нейропатия зрительного тракта

Обострение красного плоского лишая

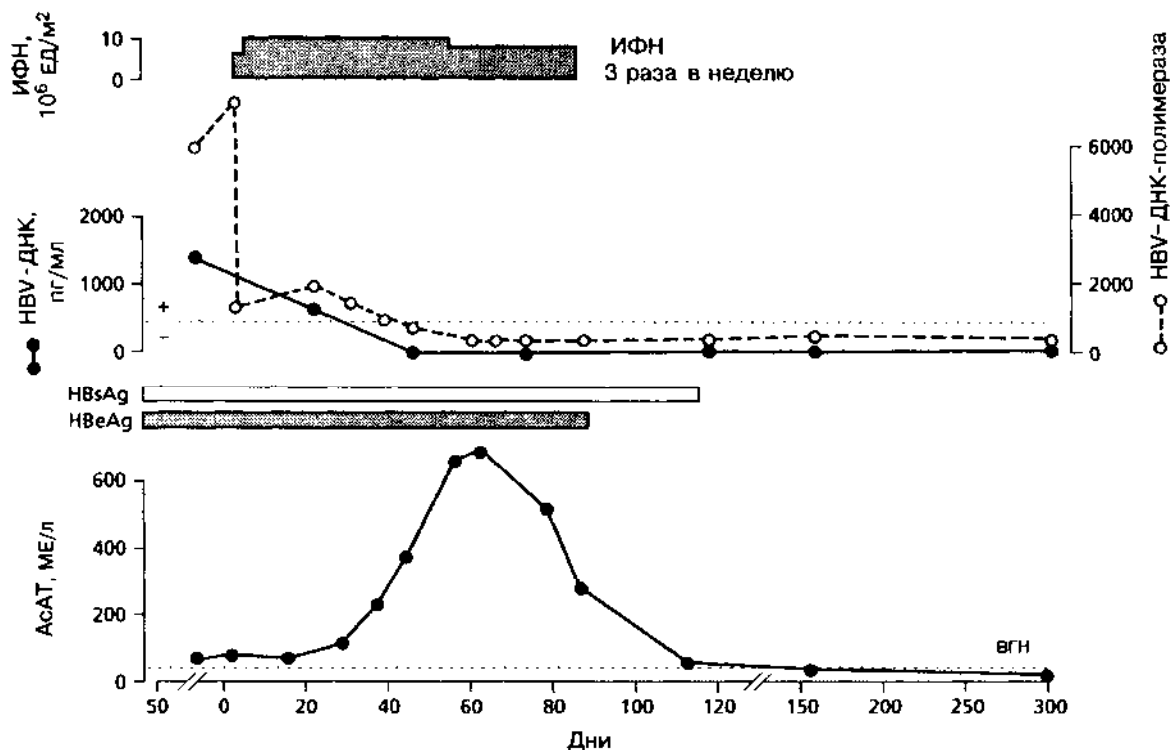


Рис. 17-23. ИФН (исходно 10^6 ЕД/м²) вводили 3 раза в неделю в течение 12 нед HBsAg- и HBeAg-положительному больному с хроническим гепатитом. Уровень HBV-ДНК и HBV-ДНК-полимеразы снизился до неопределяемого параллельно снижению титров HBsAg и HBeAg. Повысилась активность АсАТ, которая затем снизилась до верхней границы нормы.

Лечение ИФН, несомненно, эффективно [131]. По данным метаанализа 15 контролируемых исследований эффективности ИФН, у HBeAg-положительных больных отмечается в 4 раза более частое исчезновение HBsAg и в 3 раза более частое исчезновение HBeAg по сравнению с контролем (табл. 17-18 и 17-21) [175].

Больные с декомпенсированным циррозом страдают от побочных эффектов, особенно от инфекций, которые служат поводом для прекращения лечения ИФН или снижения дозы. В группе А по Чайлду даже низкие дозы (например, 1 млн ЕД 3 раза в не-

делю) дробно вводимого ИФН-а могут оказаться эффективными, но в группах В или С результаты лечения плохие и наблюдается множество побочных эффектов [144].

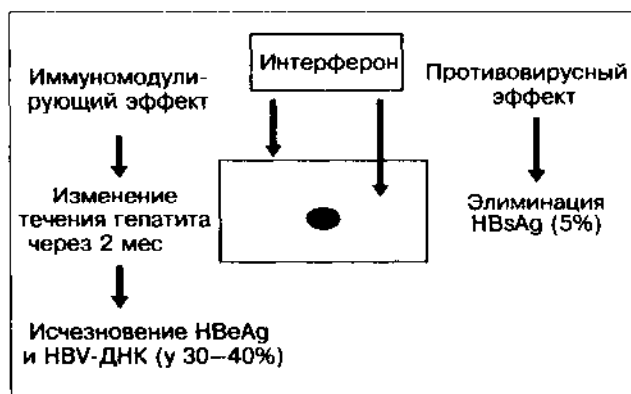


Рис. 17-24. ИФН, используемый для лечения хронического гепатита В, действует как иммуномодулятор, приводя к исчезновению в крови HBeAg и HBV-ДНК в 30-40% случаев, и в меньшей степени как противовирусный препарат, обуславливая элиминацию HBsAg менее чем в 5% случаев.

Эффективность лечения ИФН-α выражалась в длительной ремиссии заболевания печени у 8 из 15 больных с хронической HBV-инфекцией и гломерулонефритом [29]. В течении заболевания почек обычно отмечается улучшение.

Эти результаты получены у взрослых больных белой расы с хорошим общим состоянием и компенсированным заболеванием печени. Менее благоприятные результаты получены у больных, китайцев по происхождению, среди которых обострения после ремиссии, достигнутой с помощью ИФН, наблюдаются у 25%, а HBV-ДНК перестаёт выявляться только у 17 % больных, у которых исчезает HBeAg [115].

ИФН может быть эффективным у детей [97]. Общая доза 7,5 млн ЕД/м² при введении 3 раза в неделю в течение 6 мес привела у 30% к развитию сероконверсии HBeAg в анти-HBe [5].

Низкий показатель успешных результатов в сочетании с высокой стоимостью лечения [176] и побочными эффектами затрудняют подбор больных для лечения ИФН. Оно показано медицинским работникам (хирурги, стоматологи, медсестры, студенты-медики, лаборанты) и лицам, часто меняющим полового партнёра. Наибольшая эффективность лечения наблюдается у лиц, перенёсших острый вирусный гепатит, имеющих высокую активность АлАТ и низкий уровень виремии (табл. 17-20) [43].

Мутации HBV

Специфические мутации core-протеина препятствуют осуществлению Т-клетками своей функции при более поздней стадии хронической HBV-инфекции и способны снизить эффективность лечения ИФН. Эти мутации развиваются на протяжении заболевания и влияют на способность иммунного распознавания организмом хозяина [73]. Данные некоторых исследований о связи мутаций с плохим ответом на ИФН противоречивы и не подтверждены в других исследованиях [9]. Появление pre-core-мутантов на фоне терапии обычно предвещает неудачу в попытках избавления от вируса, но изменения в core-области не влияют на исход заболевания в целом [62]. Pre-core-мутанты могут обусловить тяжёлые рецидивы HBV-инфекции после трансплантации печени.

Таблица 17-20. Факторы, определяющие ответ больных хроническим гепатитом В на противовирусную терапию

Благоприятные

Женский пол
Гетеросексуальность
Приверженность лечению
Малая давность инфекции
Высокая активность трансаминаз сыворотки
Наличие гистологических признаков активности
Низкий уровень HBV-ДНК

Неблагоприятные

Гомосексуализм ВИЧ-инфекция
Давнее инфицирование
Восточное происхождение

При наблюдении в течение 3–7 лет за 23 больными, ответившими на лечение ИФН, обострение выявлено у 3, в то время как 20 оставались HBeAg-отрицательными и бессимптомными, а 13 стали HBsAg-отрицательными [101].

Аналоги нуклеозидов

В настоящее время исследуется эффективность аналогов нуклеозидов в лечении хронической HBV-инфекции. Аденин-арабинозид-5-монофосфат (АРА-АМФ) является синтетическим пуриновым нуклеозидом, обладающим противовирусной активностью в отношении HBV. Ранние наблюдения подтвердили этот эффект, но дальнейшие исследования не проводились из-за нейротоксичности (миалгии, периферическая невропатия), отмечавшейся на всем протяжении лечения. В недавних исследованиях было показано, что в результате лечения АРА-АМФ у 37% больных с хронической HBV-инфекцией в крови исчезает HBV-ДНК, но полный и стойкий ответ достигается только при низком уровне репликации HBV [122]. Миалгии послужили причиной прекращения лечения у 47% больных.

Аналоги нуклеозидов не обладают собственной активностью против HBV и активируются ферментами, находящимися в клетках [159]. Эти ферменты высокоспецифичны для каждого вида хозяина (человек или животное), каждого типа клетки и каждой стадии клеточного цикла. Это обуславливает трудности в сравнении данных экспериментальных исследований, проведенных, например, на культуре клеток животных, инфицированных гепаднавирусами, с данными, полученными при обследовании людей. Видовые особенности также могут обуславливать различия в токсичности этих соединений.

Новые пероральные аналоги нуклеозидов включают фаллуридин, ламивудин и фамцикловир. Профиль токсичности определяется их сродством к митохондриальной и ядерной ДНК. Если преобладает сродство к ядерной ДНК, то токсичность проявляется в течение нескольких недель. Однако если превалирует сродство к митохондриальной ДНК, симптомы токсического действия появляются лишь через несколько месяцев от начала лечения. Это можно объяснить большим функциональным резервом митохондрий и значительным количеством копий ДНК, приходящихся на одну митохондрию. Тяжелые проявления токсического синдрома включают миопатию, невропатию, панкреатит, нарушения функции печени и лактацидоз.

В предварительном исследовании выявлены хорошие результаты лечения *фаллуридином* со значительным снижением уровня HBV-ДНК. Однако долгосрочное исследование было обоснованно приостановлено в связи с развитием тяжелой митохондриальной токсичности и летальными исходами у добровольцев [123].

Ламивудин ингибирует обратную транскриптазу, необходимую для транскрипции прегенома HBV-РНК в HBV-ДНК. Лечение в дозах 100–300 мг/сут в течение 12 нед даёт обнадеживающие результаты. HBV-ДНК исчезает [53]. Контролируемые ис-

следования в настоящее время продолжаются. Особое внимание должно уделяться возможной митохондриальной токсичности. Отмена препарата может сопровождаться обострением гепатита.

Ламивудин и фамцикловир применялись для предотвращения реинфицирования после трансплантации у HBV-ДНК-положительных больных циррозом печени [67].

Кортикостероиды

Кортикостероиды усиливают репликацию вируса, а после их отмены отмечается «иммунный рикошет» в виде падения концентрации HBV-ДНК. После кортикостероидов назначают полный курс лечения ИФН. Но тяжёлым больным его не назначают, так как усиление иммунного ответа может приводить к печёчно-клеточной недостаточности [107]. Более того, контролируемое исследование, сравнивающее монотерапию ИФН с лечением преднизолоном с последующим назначением ИФН, не выявило преимуществ комбинированной терапии [140]. Однако у больных с исходной активностью сывороточных трансаминаз менее 100 МЕ/л добавление к лечению преднизолона улучшало его результаты.

HBsAg- и HBV ДНК отрицательные больные

Для этих больных характерны более пожилой возраст и более поздняя стадия заболевания печени. Специфического лечения для этой категории больных нет, оно в основном симптоматическое и включает весь комплекс известных средств. Урсо-дезоксихолевая кислота — безопасная, нетоксичная гидрофильная жёлчная кислота — ослабляет действие токсичных жёлчных кислот, задерживающихся у больных с гепатоцеллюлярным поражением. В суточной дозе 500 мг она снижает активность сывороточных трансаминаз у больных с хроническим гепатитом [34]. В некоторых случаях выявляются анти-HBe, но при наличии в сыворотке HBV-ДНК [10].

Скрининг больных для выявления гепатоцеллюлярной карциномы

HBsAg-положительные больные, страдающие хроническим гепатитом или циррозом, особенно мужчины старше 45 лет, регулярно должны проходить профилактическое обследование с целью раннего выявления ГЦК, когда возможна резекция печени (см. главу 28). Исследование сывороточного а-ФП и ультразвуковое исследование проводят с 6-месячными интервалами.

Течение и прогноз

Как уже говорилось, в мире насчитывается более 300 млн носителей HBV. Следовательно, у большинства больных заболевание должно протекать легко и только в некоторых случаях может прогрессировать.

Клиническое течение значительно варьирует (см. рис. 17–19). Многие больные остаются в стабильном, компенсированном состоянии. Это особенно характерно при бессимптомном течении в тех случаях, когда гистологическое исследование печени выявляет картину лёгкой формы хронического гепатита.

Клиническое ухудшение у исходно стабильного носителя HBV может объясняться по-разному. У больного возможна конверсия из репликативного в интегрированное состояние. Это обычно сопровождается ремиссией, которая может быть постоянной, со снижением активности сывороточных ферментов до нормальных значений и улучшением гистологической картины печени; такая трансформация может ежегодно наблюдаться в 10–20% случаев.

Прогноз зависит от тяжести заболевания печени, которое у женщин обычно протекает в более лёгкой форме. Неблагоприятными факторами являются возраст

старше 40 лет и асцит. По-видимому, существуют географические и возрастные особенности в течении заболевания. У итальянских детей с положительным тестом на HBV-ДНК вероятность перехода в анти-HBe-положительное и HBV-ДНК-отрицательное состояние с нормализацией активности сывороточных трансаминаз в детском возрасте составляет 70%; при этом вероятность исчезновения HBsAg равна 29% [13]. Напротив, в среднем в течение $4,0 \pm 2,3$ года HBsAg исчезает только у 2% здоровых носителей или больных с хроническим гепатитом, китайцев по происхождению [114]. У HBeAg-отрицательных больных старше 40 лет со сформировавшимся циррозом печени HBsAg исчезает чаще.

В исследовании, проведенном итальянскими врачами, у 20% взрослых больных с хроническим гепатитом активный цирроз развился в течение 1–13 лет [60]. Пожилой возраст, наличие мостовидных некрозов по данным биопсии печени, персистенция сывороточной HBV-ДНК и HDV-суперинфекция указывают на неблагоприятный прогноз (см. главу 16).

В целом прогноз для здоровых носителей HBV хороший. 16-летнее наблюдение за бессимптомными носителями HBV в Монреале показало, что они остаются бессимптомными и риск смерти от HBV-обусловленного цирроза или ГЦК невелик. Частота исчезновения HBsAg составила 0,7% в год [167]. Прогноз заболевания у итальянцев – носителей HBsAg с нормальной активностью сывороточных трансаминаз – также хороший.

Изучение летальности в отдаленные сроки среди заболевших в 1942 г. во время эпидемии гепатита В в американской армии показало несколько более высокую заболеваемость ГЦК. Смертность от неалкогольных хронических заболеваний печени была ниже [50]. Лишь немногие здоровые взрослые мужчины стали носителями HBV.

Инфицирование HBV трансплантированной печени является обычным у больных с HBV-инфекцией, особенно при положительных тестах на HBV-ДНК и HBeAg (см. главу 35). Ретрансплантация по поводу рецидива гепатита В противопоказана в связи с высокой смертностью [31]. Однако она возможна у HBV-положительных больных, у которых недостаточность трансплантата имеет другой генез.

Хронический гепатит С

HCV является причиной более чем 90% случаев посттрансфузионного гепатита и цирроза в мире [55]. По данным Национального института здоровья США, острый посттрансфузионный гепатит развивается у 6,1% больных, которым производилось переливание крови или её компонентов во время кардиохирургических операций, и становится хроническим у 60% [50]. Из 39 больных, наблюдавшихся в течение 1–24 лет, цирроз развился у 8 (20%). Считают, что средний период до развития цирроза составляет около 20 лет.

Наблюдение, проведенное в Германии за больными с HCV-инфекцией, обусловленной введением содержащего вирус иммуноглобулина, показало, что из 56 из них у 52 (92,9%) через 6–12 мес в сыворотке выявлялись анти-HCV, а через 9–10 лет после введения иммуноглобулина анти-HCV в сыворотке присутствовали у 45 из 65 обследованных [54]. Однако через 10 лет после инфицирования у большинства больных хроническое заболевание не развилось, и антитела в дальнейшем не обнаруживались.

Наблюдение за больными с посттрансфузионной или приобретённой бытовым путём HCV-инфекцией свидетельствует о том, что у 67% инфицированных через 6 мес и более отмечается повышенная активность АлАТ [2]. У лиц с высокой активностью сывороточных трансаминаз и наличием анти-HCV обычно в крови выявляется вирус (HCV-RНК).

В США 30% трансплантаций печени выполняют в связи с хронической HCV-инфекцией.

Во всём мире роль HCV как причины хронических заболеваний печени и ГЦК, по-видимому, столь же значительна, как и HBV. В отдельных странах, например в Японии, возможно, HCV имеет ещё большее значение.

Возможно, столь выраженная способность HCV вызывать персистирующую инфекцию обусловлена чрезвычайно высокой частотой его мутаций и образованием множества квазивидов, лишь незначительно отличающихся геномами друг от друга. У

многих больных клиническое течение и биохимические показатели активности характеризуются подъемами и спадами, дающими основание предполагать, что HCV, возможно, обладает способностью подавлять иммунный ответ [15, 82].

Механизмы повреждения печени

Считают, что вирус оказывает прямое цитопатическое действие. Это действие отличается от повреждения, вызываемого HBV, которое считают иммунным. Появляется всё больше данных о том, что в хронизации HCV-инфекции играют роль также иммунные механизмы [172].

Цитотоксические флавивirusы склонны обуславливать прямое гепатоцеллюлярное повреждение без выраженного воспаления. При хронической HCV-инфекции гистологическое исследование печени выявляет минимальное повреждение, несмотря на прогрессирование. Лимфоцитарная реакция выражена слабо, отмечается эозинофилия цитоплазмы гепатоцитов. В отличие от хронического гепатита В лечение хронической HCV-инфекции ИФН сопровождается быстрым снижением активности АЛАТ и концентрации HCV-РНК [156].

Существует корреляция между тяжестью заболевания и уровнем виремии. Очень высокие уровни виремии и тяжёлое поражение печени наблюдаются у больных с хронической HCV-инфекцией после трансплантации печени.

Иммунный ответ на HCV слабый, что подтверждается повышением активности АЛАТ, которое сопровождается увеличением титров HCV-РНК [105]. При инокуляции значительного количества вирусных частиц (переливание крови) заболевание печени протекает тяжелее, чем при менее массивном попадании вирусов в организм (внутривенное введение наркотиков).

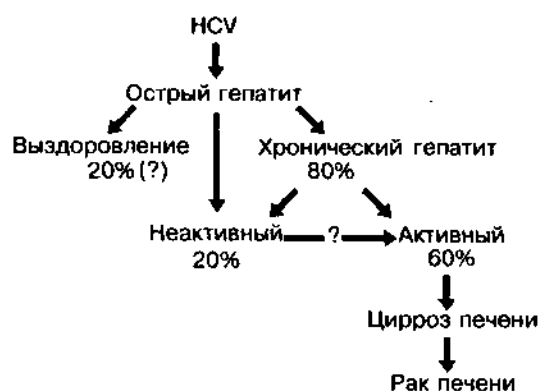


Рис. 17-25. Естественное течение HCV-инфекции.

У носителей HCV отмечается персистирующая HCV-виремия без клинически очерченного заболевания печени [16]. Корреляция между содержанием HCV-РНК в ткани печени и гистологической активностью отсутствует.

Иммунодепрессивная терапия снижает активность сывороточных трансаминаз, хотя виремия при этом нарастает [92].

Результаты иммуноэлектронной микроскопии дают основания полагать, что внутридольковые цитотоксические Т-клетки поддерживают поражение печени. Цитотоксические лимфоциты распознают эпитопы сердцевины и белковой оболочки HCV [103]. Исследования *in vitro* аутологичной гепатоцитотоксичности убедительно показали, что HLA 1-рестриктивная CD8⁺-Т-клеточная токсичность является важным патогенетическим механизмом при хронической HCV-инфекции [13].

Серологические тесты на аутоантитела (антинуклеарные, к гладкой мускулатуре и ревматоидный фактор) положительны [25]. Однако эти аутоантитела не влияют на тяжесть заболевания и не имеют патогенетического значения [118].

Получены доказательства печёночной цитотоксичности при хронической HCV-инфекции. Иммунный ответ на HCV также чётко документирован, однако остаётся неясной его роль как защитного фактора и как фактора, обуславливающего хроническую инфекцию.

Клинические проявления

Хронический гепатит С — вяло текущее заболевание, которое длится многие годы (рис. 17-25 и 17-26). Острая атака обычно остаётся нераспознанной и протекает без клинических симптомов, по которым можно было бы прогнозировать хронизацию. Тем не менее у 80% больных развивается хронический гепатит и у 20% — цирроз печени.

Болезнь может протекать совершенно бессимптомно, и диагноз обычно устанавливают при обследовании доноров крови либо при рутинном биохимическом исследовании. Для таких больных характерны продолжительные периоды нормальной активности сывороточных трансаминаз, несмотря на существование гистологически подтверждённого хронического гепатита [2]. Может отмечаться персистенция сывороточной HCV-RНК.

Слабость является главным симптомом. Периодически отмечается плохое самочувствие.

Целенаправленный расспрос может выявить такие факторы риска, как переливание крови или внутривенное введение наркотиков. Указания на факторы риска могут отсутствовать.

Заболевание протекает медленно и сопровождается значительными колебаниями активности трансаминаз на протяжении многих лет (рис. 17-27). Каждое повышение активности трансаминаз, вероятно, отражает эпизод виремии, которая может быть обусловлена разными квазивидами. Печёночная недостаточность развивается только спустя 10 лет и более от начала заболевания. До этого многие больные, особенно перенесшие гемотрансфузии, погибают от других причин [102]. Явные признаки портальной гипертензии редки, спленомегалия к моменту обращения выявляется только у половины больных. Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода характерны для поздней стадии заболевания. Тромбоцитопения развивается с увеличением селезёнки.

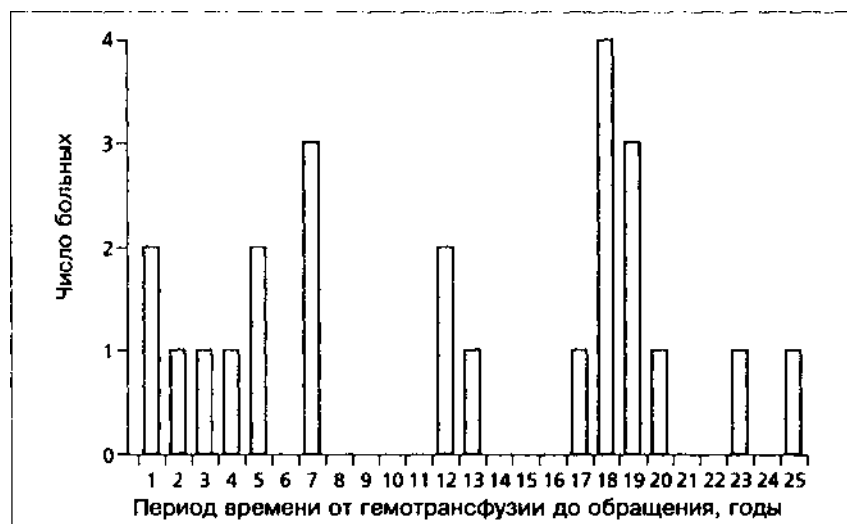


Рис. 17-26. У 25 больных с хроническим заболеванием печени, развившимся после переливания анти-HCV-положительной крови, сроки от момента гемотрансфузии до обращения значительно варьировали и составили в среднем 12 лет, у 58% — более 10 лет и у 1 больного — 25 лет [137].

Специальные исследования

В момент обращения активность сывороточных трансаминаз редко превышает верхнюю границу нормы в 6 раз, в среднем она примерно в 3 раза выше нормы (рис. 17-28). Активность сывороточных трансаминаз не отражает степень изменений в печени; она может быть нормальной при многократном определении, несмотря на значительные морфологические изменения [77]. Однако если она более чем в 10 раз превышает верхнюю границу нормы, то это предполагает наличие хронического гепатита с некротическими и воспалительными изменениями [72].

Уровни альбумина и билирубина в сыворотке к моменту обращения обычно нормальные и повышаются со временем незначительно. Уровень протромбина не изменён.

Концентрация HCV-РНК в сыворотке имеет существенное значение для оценки контагиозности и для мониторинга результатов лечения. Количественные методы, такие как исследование разветвлённых цепей ДНК (рДНК), хотя и применяются в диагностике, но имеют низкую чувствительность. Их результаты требуют подтверждения с помощью ПЦР [68]. При наличии в крови HCV-РНК биопсия печени, как правило, выявляет изменения. Концентрация HCV-РНК в сыворотке, превышающая 10^5 молекулярных эквивалентов (копий) в 1 мл, наблюдается в активной фазе заболевания и совпадает с пиками активности трансаминаз.

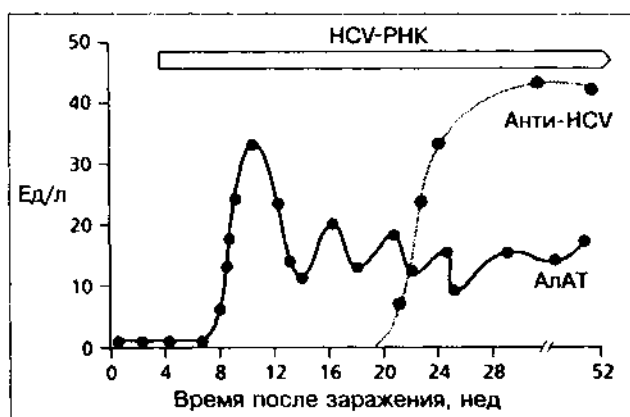


Рис. 17-27. Динамика серологических изменений при острой HCV-инфекции. HCV-РНК в сыворотке появляется очень рано. Появление анти-HCV отсрочено. По мере хронизации заболевания отмечаются характерные колебания активности АлАТ.

Сывороточные анти-core-HCV IgM могут служить критерием оценки эффективности лечения [146].

Если имеется возможность, следует установить генотип вируса (см. главу 16). Тип 1b связывают с более тяжёлым течением, плохим ответом на противовирусные препараты, рецидивами после трансплантации печени и возможностью развития рака. Тип 4 характеризуется резистентностью к противовирусному лечению.

При дифференциальной диагностике с аутоиммунным хроническим гепатитом, особенно когда рассматривается возможность терапии ИФН, следует исследовать кровь на аутоантитела.

Для раннего выявления ГЦК у больных циррозом печени, особенно у мужчин старше 40 лет, каждые 6 мес определяют уровень сывороточного α -ФП и выполняют УЗИ печени (см. главу 28).

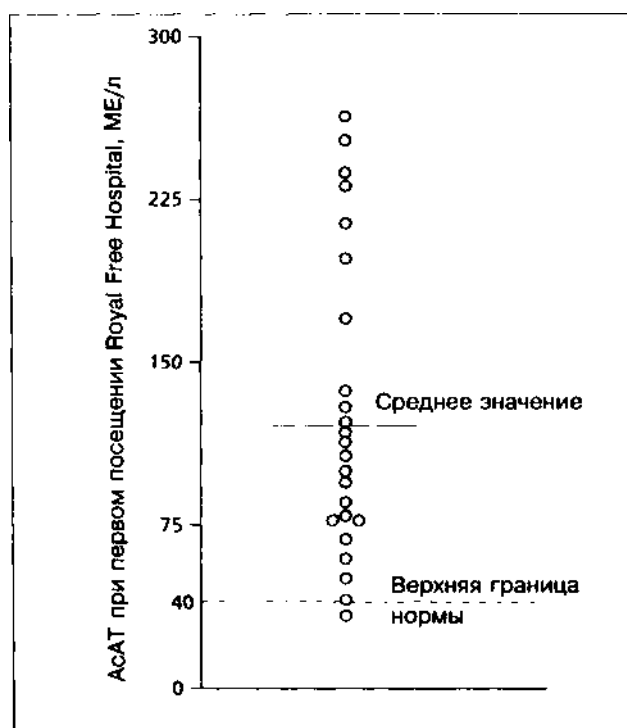


Рис. 17-28. Посттрансфузионный анти-HCV-положительный хронический гепатит. Активность АсАТ к моменту поступления в Royal Free Hospital. Среднее значение составило 112 МЕ/л, а максимальное редко превышало в 6 раз верхнюю границу нормы [137].

Гистологическое исследование печени

(рис. 17-29 и 17-30)

Гистологическая картина не является патогномоничной, но часто выявляются характерные изменения [151]. Отличительной особенностью являются лимфоидные агрегаты или фолликулы в портальных трактах, которые могут быть как изолированными, так и частью воспалительных изменений портальных трактов [151]. Ядро агрегатов состоит из В-клеток в сочетании со множеством Т-хелперов/индукторов и окружено кольцом, образованным преимущественно из Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов [64]. По клеточному составу эти агрегаты напоминают первичные лимфоидные фолликулы в лимфатических узлах. Их образование не сопровождается проявлениями аутоиммунного процесса. Степень вовлечения желчных протоков в разных сериях исследований была различной [4]. Межуточный гепатит протекает в лёгкой форме, хотя обычно сопровождается внутридольковой клеточной инфильтрацией. Жировая дистрофия обнаруживается в 75% случаев, механизм её неясен. Характерной является картина лёгкого хронического гепатита. Хронический гепатит может сочетаться с циррозом печени, либо гистологическое исследование выявляет картину неактивного цирроза печени. Изменения не связаны с продолжительностью заболевания или активностью сывороточных трансаминаз при обращении [137]. Биопсия печени играет существенную роль в уточнении диагноза и оценке активности и стадии заболевания. Повторные биопсии, по-видимому, оправданы лишь в случае проведения научных исследований, в противном случае необходимость в них не возникает.

HCV-РНК можно определить в ткани печени методом ПЦР [85].

Гепатит С и сывороточные аутоантитела

Примерно у 5% больных с аутоиммунным гепатитом тест на анти-HCV оказывается ложноположительным и примерно у 10% больных с гепатитом С выявляются циркулирующие аутоантитела. Однако эти состояния кардинально различны (табл. 17-21) [124]. Клиническая картина гепатита С не меняется при наличии аутоантител.

Обнаружена связь между HCV-инфекцией и положительным тестом на LKM I [8]. Возможно, она обусловлена наличием перекрёстных антигенных детерминант при хронической HCV-инфекции и аутоиммунном хроническом активном гепатите с LKM 1, хотя детальный анализ показал, что эти детерминанты отличаются друг от друга [179]. Между этими двумя типами гепатита имеются клинические различия. HCV-инфекция обычно поражает мужчин более старшего возраста и с низким титром LKM I.

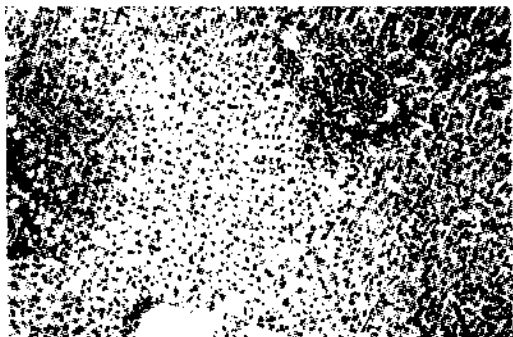


Рис. 17-29. Хронический гепатит С. Биопсия печени выявила лёгкую форму хронического активного гепатита с нормальной дольковой структурой и расширением портальной зоны, содержащей лимфоидные агрегаты. Клеточная инфильтрация синусоидов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 70$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 777.**

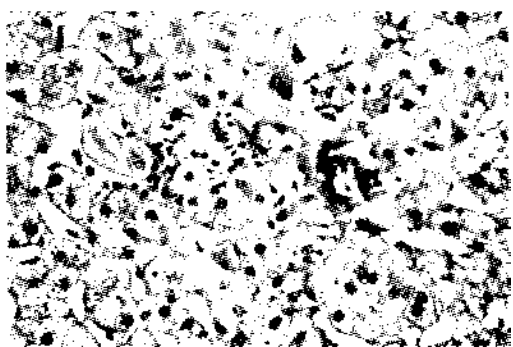


Рис. 17-30. Препарат, представленный на рис. 17-29, с большим увеличением. Видны инфильтрация синусоидов лимфоцитами и ацидофильные тельца. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 777.**

Анти-GOR — это аутоантитела против белков хозяина, обнаруженные у LKM 1-положительных больных с хроническим гепатитом С [125]. Они не имеют клинического значения.

Аутоиммунный гепатит может быть инициирован ИФН у больных с хронической HCV-инфекцией [65]. Предсказать это по уровню аутоантител до начала лечения невозможно. Проявляется аутоиммунный гепатит внезапными подъёмами активности сывороточных трансаминаз и титров аутоантител. Иммунодепрессивная терапия эффективна.

Обнаружение аутоантител у больных с наличием анти-HCV и HCV-RНК может приводить к трудностям в выборе лечения: иммунодепрессивной терапии, на которую отвечают больные с истинным хроническим аутоиммунным гепатитом, или противовирусной — для инфицированных HCV.

Таблица 17-21. Сравнительная характеристика аутоиммунного гепатита и хронического гепатита С

Показатель	Аутоиммунный гепатит	Гепатит С
Возраст	Молодой и средний	Любой
Пол	Преимущественно женский	Равномерное распределение
Активность АсАТ:		
в 10 раз превышает норму	Обычно	Редко
«флюктуирует»	Очень редко	Обычно
HCV-РНК	Отсутствует	Присутствует
Контакт с кровью	Отсутствует	Часто
Ответ на кортикостероиды	Быстрое снижение активности сывороточных трансаминаз	Отсутствует или слабый

Внепеченочные проявления

Хронический гепатит С может сопровождаться различными иммунными расстройствами [138].

Примерно у трети больных с эссенциальной смешанной криоглобулинемией обнаруживаются маркёры HCV-инфекции. В сыворотке содержатся комплексы, включающие вирионы HCV и HCV антиген–антитело [I]. HCV-антиген также обнаруживается в тканях печени и коже [150]. Клинически HCV-инфекция манифестирует как системный васкулит с пурпурой, невралгией и синдромом Рейно (у небольшой части больных) [138]. Некоторые больные отвечают на терапию ИФН [127].

При мембранозном гломерулонефрите выявляются гломерулярные иммунные комплексы, содержащие HCV, анти-HCV, IgG, IgM и ревматоидный фактор [89]. Терапия ИФН может оказаться эффективной [40].

Описан лимфоцитарный сиаладенит, напоминающий синдром Шегрена, но без признаков сухого синдрома [138].

Отмечается связь с тиреоидитом, даже у больных, не леченных ИФН [163].

Выявлена также тесная связь с поздней кожной порфирией [58]; HCV может стать пусковым фактором у предрасположенных к этому заболеванию людей [79].

Красный плоский лишай ассоциируется с хроническими заболеваниями печени, в том числе с гепатитом С [41, 70, 138].

Сочетание с алкогольной болезнью печени проявляется более выраженной вирусемией и более тяжёлым поражением печени [133].

Тесная связь HCV с ГЦК обсуждается в главе 28.

Диагноз

Необходимо исключить роль в развитии заболевания всех возможных *гепатотоксических препаратов*.

Должны отсутствовать маркёры *гепатита В*. Однако у некоторых больных с хроническим гепатитом В при слишком низких, неопределяемых титрах HBsAg и HBV-ДНК возможна ошибочная диагностика гепатита С.

О *хроническом аутоиммунном гепатите свидетельствуют* очень высокая активность сывороточных трансаминаз и уровня γ -глобулина в сочетании с высокими титрами аутоантител в сыворотке.

Следует исключить *болезнь Вильсона*.

Прогноз

Прогноз очень вариабелен. В одних случаях заболевание имеет доброкачественное течение со спонтанным улучшением в течение 1–3 лет, в других наблюдается прогрессирование с трансформацией в цирроз печени. По данным исследования, проведённого в Италии, у 77% из 135 больных с посттрансфузионным гепатитом развился хронический гепатит. К концу 15-летнего срока у 65 больных при биопсии печени выявлен цирроз. У половины больных, страдавших циррозом, развились опасные для жизни осложнения [165]. По данным японских авторов, до развития цирроза после посттрансфузионного гепатита проходит 20–25 лет, до развития ГЦК – около 30 лет [99]. У больных с посттрансфузионной хронической HCV-инфекцией, лечившихся в специализированных центрах США, заболевание носило прогрессирующий характер и приводило к смерти от печёночной недостаточности и ГЦК [162].

В целом, несмотря на биохимические и гистологические признаки заболевания печени, оно протекает бессимптомно, и печёночная недостаточность развивается в поздние сроки.

Связь между HCV-инфекцией и ГЦК установлена в исследованиях, проведённых в Испании [18], Италии [27], Японии [134] и США [75] (см. главу 28).

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся очень высокая активность сывороточных трансаминаз, наличие активного цирроза по данным биопсии печени, «вирусная нагрузка» (высокий уровень HCV-RНК), генотип 1b и некоторые сопутствующие заболевания, например алкогольная болезнь печени или HBV-инфекция. Положительный тест на HCV-RНК по окончании терапии ИФН свидетельствует о высокой вероятности рецидива.

Лечение

Режим отдыха, диета или приём витаминов не оказывают лечебного действия. Пожилые больные с посттрансфузионной HCV-инфекцией обычно умирают от других причин до развития печёночной недостаточности. Эти больные нуждаются во внимании и психологической поддержке. Другим необходима противовирусная терапия, обычно лимфобластоидным или рекомбинантным ИФН-α [160] (рис. 17-31, 17-32). Стойкий эффект проявляется нормализацией активности АЛАТ, исчезновением HCV-RНК через 1 год после прекращения лечения ИФН и снижением активности процесса в печени по данным гистологического исследования. При частичном эффекте лечения определяется не нормализация активности АЛАТ, а лишь её снижение.

Результаты лечения, к сожалению, нельзя считать удовлетворительными. Нормализация активности сывороточных трансаминаз во время лечения отмечается у 50% больных; при этом у 50% из них в дальнейшем наблюдаются обострения, так что стойкого эффекта удаётся достичь только у 25% больных (рис. 17-33) [43, 51, 121]. Если для мониторинга использовать уровень HCV-RНК в сыворотке, то эффективность лечения окажется ниже.

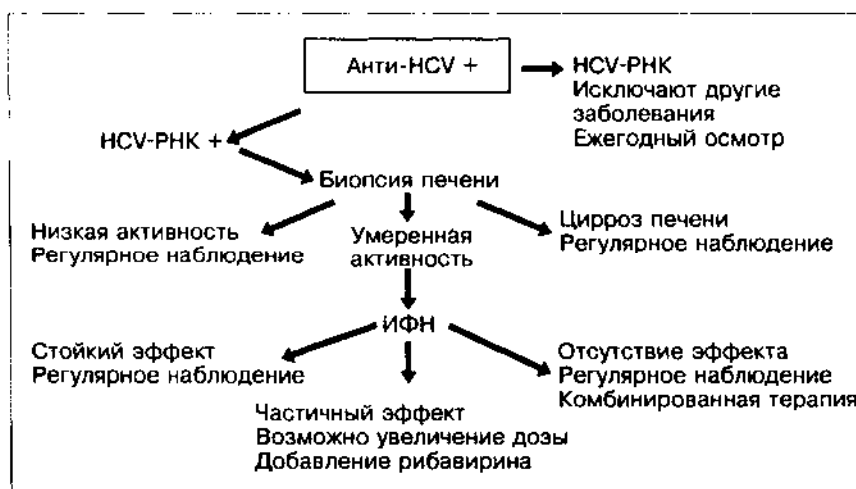


Рис. 17-31. Алгоритм ведения HCV-положительных больных.

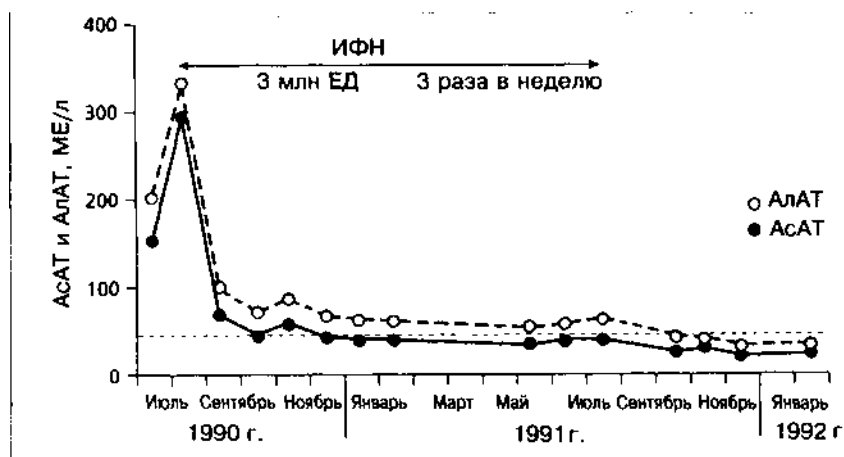


Рис. 17-32. Больной хроническим гепатитом С получал по 3 млн ЕД рекомбинантного ИФН- α 3 раза в неделю подкожно в течение 1 года. Активность АсАТ и АлАТ снизилась и сохранялась нормальной после прекращения лечения ИФН. Тест на HCV-RНК стал отрицательным.

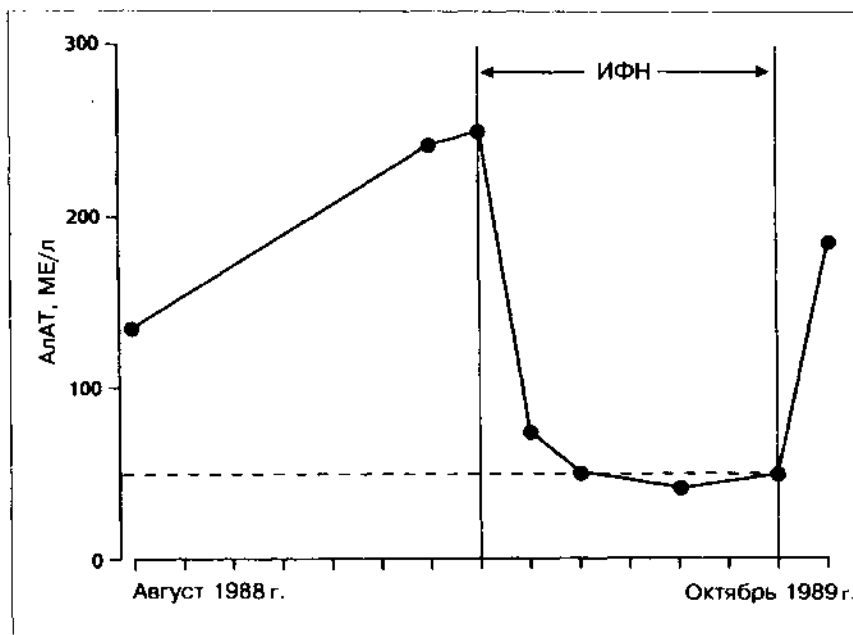


Рис. 17-33. Введение 3 млн ЕД ИФН 3 раза в неделю в течение 6 мес при хроническом гепатите С приводит к нормализации активности сывороточных трансаминаз в течение 2 мес; отмена препарата сопровождается обострением.

Результаты можно оценивать, определяя активность АлАТ в динамике. К сожалению, этот показатель недостаточно точно отражает эффект лечения [130]. Существенное значение имеет определение HCV-RНК в динамике [10]. Биопсия печени до начала лечения позволяет верифицировать диагноз. Не следует начинать лечение больных, у которых биопсия печени выявляет минимальное поражение, а HCV-RНК при исследовании методом ПЦР отсутствует. У больных циррозом печени вероятность достичь улучшения при лечении крайне мала.

Подбор больных для лечения очень сложен и требует учёта многих факторов (табл. 17-22) [29,153]. К благоприятным факторам, связанным с больным, относятся

женский пол, отсутствие ожирения и нормальная активность ГГТП сыворотки [20], малая давность инфицирования и отсутствие гистологических признаков цирроза [91]. Благоприятными факторами, связанными с вирусом, являются низкий уровень вирусемии [67], генотип II или III [166] и однородность вирусной популяции [95].

Неудовлетворительные результаты, связанные с генотипом 1b, относят за счёт мутаций гена NS5A [57].

Принятая схема лечения ИФН-а предусматривает инъекции 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 6 мес. До сих пор нет ясности в том, можно ли улучшить результаты, изменив схему лечения, например увеличив дозу или продолжительность лечения. В контролируемом исследовании больные с хроническим гепатитом ни А ни В получали начальный курс ИФН по 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 6 мес [144] (табл. 17–23). Они были распределены на 3 группы: в 1-й группе терапия была продолжена еще 6 мес, во 2-й препарат применялся в меньшей дозе в течение 12 мес и в 3-й назначали плацебо. Наблюдение осуществлялось на протяжении 19–42 мес. У значительной части больных, получавших по 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 12 мес, нормализовалась активность АлАТ, сыворотка стала HCV РНК-отрицательной и улучшилась гистологическая картина.

Таблица 17-22. Факторы, связанные с благоприятным эффектом противовирусной терапии при хронической HCV-инфекции

Факторы, связанные с больным

Возраст моложе 45 лет
Женский пол
Отсутствие ожирения
Давность инфицирования менее 5 лет
Отсутствие коинфекции HBV
Отсутствие иммунодепрессии
Отсутствие алкоголизма
Умеренное повышение активности АлАТ
Нормальная активность ГГТП
Биопсия печени: низкая активность процесса
Отсутствие цирроза
Низкое содержание железа в печени

Факторы, связанные с вирусом

Низкий уровень HCV-РНК в сыворотке
Генотип II или III
Однородность популяции вируса

Таблица 17-23. Три схемы лечения ИФН-α при хроническом гепатите ни А ни В (начальная доза 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 6 мес) [144]

Тактика лечения	Нормализация АлАТ, %	Улучшение при гистологическом исследовании, %	Исчезновение HCV-РНК, %
Дополнительное лечение в течение 6 мес начальной дозой	22,3	69	65
1 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 12 мес	9,9	47	27

Прекращение лечения	9,1	38	31

В другом исследовании продление терапии с 28 до 52 нед увеличило количество больных со стойким улучшением с 33,3 до 53,5% [96]. Однако 38% больных были резистентны к пролонгированной терапии ИФН. Продление сроков лечения до 60 нед также увеличило долю больных со стойким эффектом [148]. Долговременное лечение показано больным с высоким уровнем виремии в период, предшествующий лечению [181].

Результаты рандомизированного исследования, проведенного в Италии, показали, что стойкий эффект чаще наблюдается у больных, леченных ИФН, вводимом по 6 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 6 мес с дальнейшей коррекцией дозы препарата в зависимости от активности АлаТ и продолжением лечения до 12 мес. Почти у половины больных стойко нормализовалась активность АлаТ, исчезла из сыворотки HCV-RНК и улучшилась гистологическая картина печени [22]. Однако больные отличались сравнительно молодым возрастом, малой давностью HCV-инфекции и низкой частотой цирроза. Полученные хорошие результаты не могут отражать общей картины.

Наиболее эффективная доза ИФН и продолжительность курса окончательно не установлены. Метаанализ 20 рандомизированных исследований показал, что лучший коэффициент эффективность/риск был получен при дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю и продолжительности курса, по меньшей мере 12 мес; стойкий эффект лечения сохранялся на протяжении 1 года [145]. При отсутствии улучшения в течение 2 мес лечение продолжать не следует (табл. 17-24) [II]. Несколько улучшенные результаты достигаются при увеличении дозы.

У детей, получающих 5 млн ЕД/м² в течение 12 мес, стойкая нормализация активности АлаТ и исчезновение HCV-RНК могут быть достигнуты в 43% случаев [12].

С улучшением функции печени при хроническом гепатите С и циррозе снижается частота развития ГЦК [132].

Наличие антител к микросомам щитовидной железы перед началом терапии ИФН является фактором риска развития в последующем дисфункции щитовидной железы [171]. При отсутствии антитиреоидных антител риск формирования тиреоидной дисфункции существенно ниже [120].

У анти-LKM-положительных больных с хроническим гепатитом С при лечении ИФН повышается риск развития побочных реакций со стороны печени. Тем не менее риск этот минимален по сравнению с ожидаемым эффектом. Однако у таких больных необходим тщательный мониторинг функции печени [161].

Лечение больных, у которых после курса лечения ИФН наступило обострение или отсутствовал эффект, представляется сложным. У одних улучшения можно добиться увеличением дозы ИФН до 6 млн ЕД 3 раза в неделю. У других следует рассмотреть вопрос о комбинированной терапии ИФН с рибавирином. Во многих случаях приходится ограничиваться психологической поддержкой и регулярным наблюдением.

Комбинация интерферона с рибавирином

Рибавирин является аналогом гуанозина с широким спектром активности в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов, включая семейство флавивирусов. У больных с хронической HCV-инфекцией он временно снижает активность АлаТ, но мало влияет на уровень HCV-RНК, который может повыситься [52,148].

Таблица 17-24. Изменение схемы дальнейшего лечения ИФН через 2 мес от его начала (3 млн ЕД 3 раза в неделю) в зависимости от активности АлаТ

Активность АлаТ	Тактика лечения
Нормальная	Продолжение в дозе 3 млн ЕД
Частичное снижение	Увеличение до 6 млн ЕД
Не снижается	Прекращение лечения

Преимущество рибавирина заключается в пероральном приёме; побочные эффекты минимальны и включают незначительный дискомфорт в животе, гемолиз (во время лечения следует контролировать уровни гемоглобина и билирубина в сыворотке) и ги-перурикемию. Гемолиз может приводить к увеличению отложения железа в печени [48].

Исследования дают основания предполагать, что назначение рибавирина в сочетании с ИФН усиливает противовирусный эффект, особенно у тех больных, у которых не удалось достичь стойкого эффекта при лечении одним ИФН [16, 23, 93, 152]. Рибавирин назначают в дозе 1000–1200 мг/сут в 2 приёма. Доза ИФН составляет 3 млн ЕД 3 раза в неделю. Оба препарата назначают на 24 нед. Лечение сопровождается снижением активности АлАТ, стойким исчезновением HCV-RНК у 40% больных и снижением активности воспалительного и некротического процесса по данным биопсии печени. Комбинация этих препаратов оказалась эффективной также при рецидивах после курса лечения ИФН у больных без цирроза [22]. Сравнение результатов лечения одним ИФН, одним рибавирином и их комбинацией показывает, что рибавирин даёт преходящий эффект, а при назначении комбинации препаратов полного и стойкого эффекта удаётся достичь чаще, чем при лечении одним ИФН. Ещё в одном исследовании 6-месячное лечение ИФН и рибавирином привело к нормализации активности сывороточных трансаминаз у 78% больных, которая сохранялась в течение 5 мес после лечения. При лечении только ИФН нормализация активности трансаминаз достигнута у 33%, при монотерапии рибавирином активность трансаминаз не нормализовалась [108].

Упомянутые исследования были выполнены у небольшого количества больных. В настоящее время организуются многоцентровые исследования с включением больных, получающих ИФН впервые, больных, у которых ИФН оказался неэффективным, и больных, у которых после курса лечения ИФН развилось обострение. Предстоит выяснить, эффективна ли дорогостоящая комбинация ИФН и рибавирина при лечении хронической HCV-инфекции и превосходит ли она доступные в настоящее время средства.

Урсодезоксихолевая кислота

Урсодезоксихолевая кислота может улучшать функцию печени у больных с хроническим гепатитом. Особенно благоприятен её эффект в отношении «билиарного» компонента: происходит снижение активности сывороточных трансаминаз и ГГТП, степени дуктулярной метаплазии, поражения жёлчных протоков и изменений цитоскелета [3].

Добавление урсодезоксихолевой кислоты к терапии ИФН существенно увеличивает период, в течение которого активность АлАТ остается в пределах нормы [14]. Однако она не приводит к исчезновению из крови HCV-RНК и не улучшает гистологическую картину в печени.

Удаление из печени железа

У больных с хронической HCV-инфекцией, у которых лечение ИФН эффективно, концентрация железа в печени ниже, чем у больных, не отреагировавших на это лечение [135]. Повышенное содержание железа может отражаться на состоянии окислительных процессов и делает клетку легкоранимой [59]. Кровопускания с целью удаления железа в комбинации с назначением ИФН могут повысить эффективность лечения (о чём можно судить по активности АлАТ и уровню HCV-RНК в сыворотке) и снизить вероятность обострений [21, 76].

Новые противовирусные средства

Разработка новых противовирусных средств и вакцин затрудняется в связи с неудачами в получении подходящей культуры клеток для HCV. Однако знание молекулярной биологии HCV привело к идентификации специфических функций, связанных с

определёнными регионами вируса [II]. Последние включают предполагаемый входной рибосомальный участок в 5'-некодирующем регионе, центры активности протеаз и геликаз в регионе NS3 и связанную с регионом NS5 РНК-зависимую РНК-полимеразу. По мере появления методик для исследования этих функций станет возможным и исследование специфической ингибиторной активности новых соединений.

Хронический лекарственный гепатит

Картину хронического активного гепатита могут вызвать лекарственные препараты (см. главу 18) [111]. К таким препаратам относятся оксифенисатин, метилдофа, изониазид, кетоконазол и нитрофурантоин. Наиболее часто страдают пожилые женщины. Клинические проявления включают желтуху и гепатомегалию. Повышаются активность сывороточных трансаминаз и уровень глобулинов в сыворотке, в крови могут обнаруживаться волчаночные клетки. Биопсия печени выявляет картину хронического активного гепатита и даже цирроза. Мостовидные некрозы в этой группе не столь выражены.

Клиническое и биохимическое улучшение наступает после отмены лекарств. Обострения гепатита следуют за повторным их назначением. Лекарственные реакции следует исключать у каждого больного с симптоматикой хронического гепатита.

Трансплантация печени

Вопрос о трансплантации печени может рассматриваться только на стадии далеко зашедшего цирроза печени. Факторы, учитываемые при рассмотрении показаний к операции, включают возраст, психосоциальный статус, материальное положение, наличие инфекций, ранее перенесённые операции на верхнем этаже брюшной полости (см. главу 35). Трансплантация при циррозе печени затруднена в связи с портальной гипертензией и плохим свёртыванием крови. Удаление маленькой цирротической печени может представлять трудности.

Гепатит В обычно рецидивирует, что связано главным образом с внепеченочной репликацией вируса [42]. После трансплантации по поводу поражения печени, обусловленного HBV, может развиваться ГЦК [117]. Аналогично после трансплантации печени обычно наблюдаются также рецидивы гепатита С и D. Редко рецидивы развиваются у больных с аутоиммунным хроническим активным гепатитом.

Глава 18. ЛЕКАРСТВА И ПЕЧЕНЬ

Печень активно участвует в метаболизме лекарств, особенно принимаемых внутрь (рис. 18-1). Чтобы проникнуть через стенку кишечника, они должны быть жирорастворимыми. Далее, попадая в печень, лекарства трансформируются в водорастворимые (более полярные) продукты и выводятся с мочой или жёлчью.

У человека лекарственные поражения могут напоминать почти все существующие заболевания печени (табл. 18-1). Примерно у 2% больных госпитализируемых по поводу желтухи, причиной её оказываются лекарства. В США в 25% случаев фульминантная печёночная недостаточность (ФПН) обусловлена лекарствами. Поэтому, собирая анамнез у больных с заболеваниями печени, необходимо выяснить, какие препараты они принимали в последние 3 мес. Врачу приходится проводить для этого настоящее расследование.

Лекарственное поражение печени важно диагностировать как можно раньше. Если после повышения активности трансаминаз или появления симптомов приём лекарства продолжается, тяжесть поражения многократно возрастает. Это может послужить основанием для обвинения врачей в халатности.

Реакция печени на лекарство зависит от взаимодействия факторов окружающей среды и наследственности (рис. 18-2).

Одно и то же лекарство может приводить к реакциям нескольких видов. Реакции в виде гепатита, холестаза и гиперчувствительности могут наслаиваться друг на друга. Например, галотан может вызывать некроз зоны 3 ацинуса и в то же время картину, подобную острому гепатиту. Реакция на производные промазина складывается из гепатита и холестаза. Метилдофа может вызывать острый или хронический гепатит, цирроз, гранулёматоз печени или холестаз.

Фармакокинетика

Выведение печенью принимаемых внутрь лекарств определяется активностью разрушающих их ферментов, печёночным клиренсом, печёночным кровотоком и степенью связывания лекарств с белками плазмы (рис. 18-3). Фармакологический эффект лекарства зависит от относительной роли каждого из этих факторов (табл. 18-2).

Если лекарство активно поглощается печенью (высокий печёночный клиренс), говорят, что оно метаболизируется при первом прохождении. Поглощение лекарства при этом лимитируется скоростью кровотока в печени, поэтому по клиренсу можно судить о печёночном кровотоке. Примером такого препарата является индоцианин зелёный. Обычно такие лекарства хорошо растворяются в липидах. Если кровоток в печени снижается, например при циррозе печени или сердечной недостаточности, системное действие лекарств, метаболизирующихся при первом прохождении, усиливается. Аналогичное влияние оказывают препараты, замедляющие печёночный кровоток, например пропранолол или циметидин.

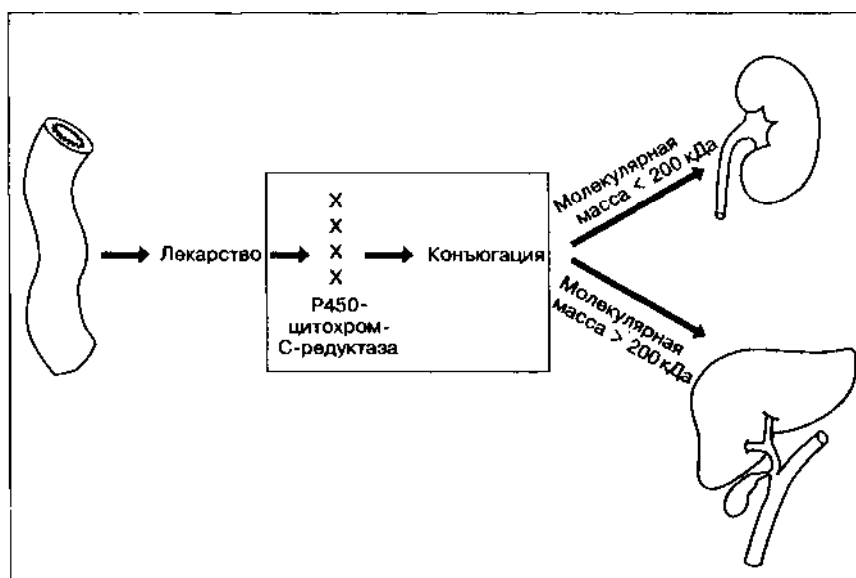


Рис. 18-1. Метаболизм лекарств в печени.

Таблица 18-1. Классификация лекарственных реакций печени

Тип реакции	Особенности	Токсичное вещество или препарат
Некроз зоны 3	Зависимая от дозы полиорганная недостаточность	Четырёххлористый углерод Парацетамол Галотан
Митохондриальная цитопатия	Развивается у детей Напоминает синдром Рейс Цирроз	Вальпроат натрия
Стеатогепатит	Длительный $T_{1/2}$, Цирроз	Пергексилин

		Амиодарон
Острый гепатит	Мостовидные некрозы Острый активный гепатит	Метилдофа Изониазид Галотан Кетоконазол
Аллергические реакции	Часто сопровождаются гранулёматозом	Сульфаниламиды Хинидин Аллопуринол
Фиброз	Портальная гипертензия Цирроз	Метотрексат Винилхлорид Витамин А
Холестаз		
Канальцевый	Зависим от дозы, обратимый	Половые гормоны
Паренхиматозно-канальцевый	Обратимая «обструктивная» желтуха	Хлорпромазин Эритромицин Нитрофурантоин Азатиоприн
Дуктулярный	Связь с возрастом. Почечная недостаточность	Беноксипрофен
Сосудистые реакции		
Веноокклюзионная болезнь	Зависима от дозы	Облучение Цитотоксические препараты
Расширение синусоидов и пелиоз		Азатиоприн Половые гормоны
Обструкция печёночной вены	Тромбоз	Половые гормоны
Обструкция воротной вены	Тромбоз	Половые гормоны
Билиарные реакции		
Склерозирующий холангит	Холестаз	Флоксуридин при введении в печёночную артерию
Сгущение и застой жёлчи в жёлчном пузыре	Жёлчная колика	Цефтриаксон
Неопластические реакции		
Фокальная нодулярная гиперплазия	Носит доброкачественный характер. Выявляется как объёмное образование	Половые гормоны
Аденома	Может разрываться Обычно наблюдается регрессия опухоли	Половые гормоны
Гепатоцеллюлярная карцинома	Встречается очень редко Течение относительно доброкачественное	Даназол Половые и анаболические гормоны

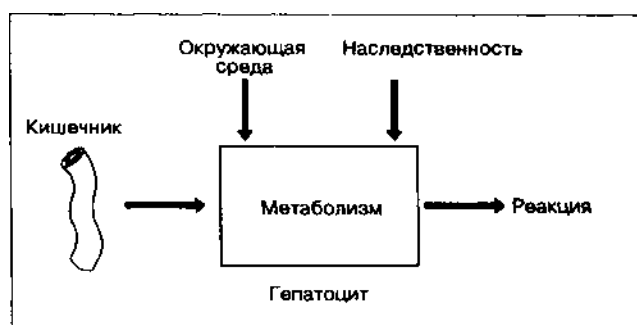


Рис. 18-2. Факторы, влияющие на реакцию печени на лекарства.

$$КлО = Кр \left[\frac{КлС \times Св}{Кр + КлС \times Св} \right]$$

Рис. 18-3. Формула для расчёта общего печёночного клиренса (КлО) лекарственных препаратов. Кр — печёночный кровоток; КлС— собственный (метаболический) печёночный клиренс; Св — связывание с белками плазмы.

Лекарства, метаболизирующиеся в печени при первом прохождении, следует вводить в обход воротной вены. Так, тринитрат глицерина назначают сублингвально, а лидокаин — внутривенно.

На выведение лекарства с низким печёночным клиренсом, например теофиллина, влияет в основном активность ферментов. Значение печёночного кровотока при этом невелико.

Связывание с белками плазмы ограничивает поступление лекарства к ферментам печени. Этот процесс зависит от образования и разрушения белков плазмы.

Таблица 18-2. Классификация лекарств по фармакокинетическим параметрам у здоровых людей [93]

Особенности препаратов	Печёночная экстракция	Степень связывания с белками	Влияние шунтирования печёночного кровотока на системную биодоступность	Примеры
Препараты с низким значением клиренса и малой способностью к связыванию с белками	Низкая	Высокая	0	Антипирин Амобарбитал (эстимал) Кофеин Теофиллин Аминопирин
Препараты с низким значением клиренса и высокой способностью к связыванию с белками	Низкая	Высокая	0	Хлордиазепоксид (элениум) Диазепам Дифенилгидантоин Индометацин Фенилбутазон (бутадион) Рифампицин Толбутамид Варфарин
Препараты с промежуточным значением клиренса	Умеренная	Умеренная	+	Парацетамол Хлорпромазин Изониазид Меперидин Метопролол Нортриптилин Хинидин
Препараты с высоким значением клиренса	Высокая	Умеренная	+++	Галактоза Индоцианин зелёный Лабеталол Лидокаин Морфин Пентазоцин Пропоксифен Пропранолол

Метаболизм лекарств в печени

Фаза 1. Основная система, метаболизирующая лекарства, расположена в микросомальной фракции гепатоцитов (в гладкой эндоплазматической сети). К ней относятся монооксигеназы со смешанной функцией, цитохром C-редуктаза и цитохром P450. Кофактором служит восстановленный НАДФ в цитозоле. Лекарства подвергаются гидроксилированию или окислению, которые обеспечивают усиление их поляризации. Альтернативной реакцией фазы 1 является превращение этанола в ацетальдегид с помощью алкогольдегидрогеназ, выявляемых главным образом в цитозоле.

Индукцию ферментов вызывают барбитураты, алкоголь, анестетики, гипогликемические и противосудорожные препараты (гризеофульвин, рифампицин, глутетимид), фенилбутазон и мепробамат. Индукция ферментов может быть причиной увеличения печени после начала лекарственной терапии.

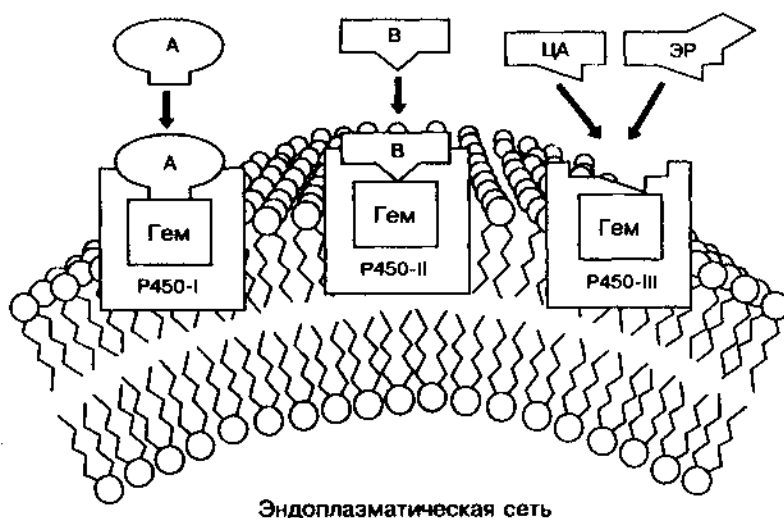
Фаза 2. Биотрансформация, которой подвергаются лекарства или их метаболиты, состоит в их конъюгации с мелкими эндогенными молекулами. Обеспечивающие её ферменты неспецифичны для печени, но обнаруживаются в ней в высоких концентрациях.

Активный транспорт. Эта система располагается на билиарном полюсе гепатоцита. Транспорт осуществляется с потреблением энергии и зависит от степени насыщения транспортируемым веществом.

Экскреция с желчью или с мочой. Продукты биотрансформации лекарств могут выделяться с желчью или с мочой; способ выделения определяется многими факторами, некоторые из них ещё не изучены. Высокополярные вещества, а также метаболиты, ставшие более полярными после конъюгации, выделяются с желчью в неизменённом виде. Вещества с молекулярной массой свыше 200 кДа также выделяются с желчью. Чем ниже молекулярная масса вещества, тем больше его выделяется с мочой (см. рис. 18-1).

Система цитохрома P450

Система гемопротеинов P450, расположенная в эндоплазматической сети гепатоцитов, обеспечивает метаболизм лекарств; при этом образуются токсичные метаболиты. Идентифицировано по меньшей мере 50 изоферментов системы P450, и нет сомнений, что их ещё больше. Каждый из этих ферментов кодируется отдельным геном [217]. У человека метаболизм лекарств обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: P450-I, P450-II и P450-III (рис. 18-4). На каждой молекуле цитохрома P450 имеется уникальный участок для субстрата, способный связывать лекарства (но не все). Каждый цитохром способен метаболизировать несколько лекарств. При этом генетические различия каталитической активности фермента могут служить причиной развития идиосинкразии на лекарство. Например, при аномальной экспрессии изофермента P450-I I-D6 отмечается ухудшение метаболизма дебризохина (антиаритмический препарат) [54]. Этой же ферментной системой метаболизируется большинство β -адреноблокаторов и нейролептиков. Нарушение метаболизма дебризохина можно установить, выявив методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) участки мутантных генов цитохрома P450-II-D6. Это позволяет надеяться, что в будущем появится возможность предсказывать патологические реакции на лекарства [67].



Рнс. 18-4. Метаболизм лекарств обеспечивают цитохромы, относящиеся к трём семействам: P450-I, P450-II и P450-III. Каталитические свойства отдельных ферментов P450 неодинаковы. Связывание и метаболизм циклоспорина (ЦА) и эритромицина (ЭР) обеспечивают ферменты семейства P450-III [217].

Изофермент P450-II-E1 участвует в образовании электрофильных продуктов метаболизма парацетамола.

Изофермент P450-III-A участвует в метаболизме циклоспорина, а также других препаратов, особенно эритромицина, стероидов и кетоконазола. Полиморфизм изофермента P450-II-C влияет на метаболизм мефенитоина, диазепама и многих других препаратов.

Индукция ферментов и взаимодействие лекарств

Увеличение содержания ферментов системы цитохрома P450 в результате индукции приводит к повышению выработки токсичных метаболитов (табл. 18-3). Выявлено, что в пересаженной печени экспрессия ферментов системы P450 и её индукция фенобарбиталом сохраняются в гепатоцитах независимо от их положения в ацинусе или состояния синусоидов [117].

Когда два активных препарата конкурируют за один участок связывания на ферменте, метаболизм препарата с меньшей аффинностью замедляется и срок его действия увеличивается.

Этанол индуцирует синтез P450-II-E1 и тем самым увеличивает токсичность парацетамола (см. рис. 18-8). Токсичность парацетамола увеличивается и при лечении изониазидом, который также индуцирует синтез P450-II-E1 [129].

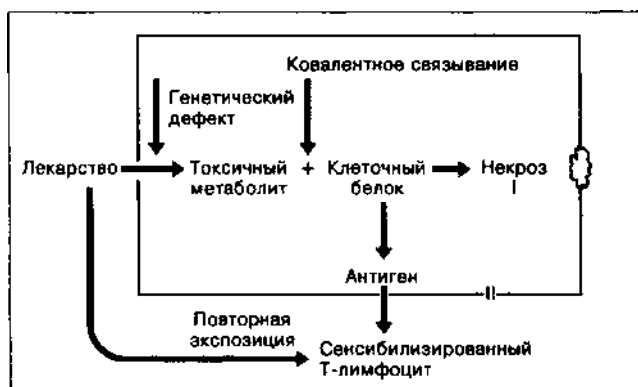


Рис. 18-5. Механизмы метаболической и иммунной гепатотоксичности.

Рифампицин и стероиды индуцируют P450-III-A, метаболизирующий циклоспорин. Этим и объясняется снижение уровня циклоспорина в крови при его приёме в сочетании с указанными препаратами. За участок связывания изофермента P450-III-A конкурируют циклоспорин, FK506, эритромицин и кетоконазол, поэтому при назначении названных препаратов уровень циклоспорина в крови увеличивается.

Омепразол индуцирует P450-I-A [35]. Этот изофермент играет важную роль в биотрансформации проканцерогенов, канцерогенов и многих лекарственных веществ. Возможно, приём омепразола увеличивает риск развития опухолей.

В будущем станет возможным определять профили P450 и выявлять лиц с высоким риском побочных реакций на лекарства. Для изменения профиля P450 можно будет использовать селективные ингибиторы или индукторы [217].

Иммунная гепатотоксичность

Метаболит может оказаться гаптеном для белков клеток печени и вызвать их иммунное повреждение (рис. 18-5). В этом процессе могут участвовать ферменты системы P450. На мембране гепатоцитов имеется несколько изоферментов P450, индукция которых может привести к образованию специфических антител и иммунному повреждению гепатоцита [НО].

При гепатите, вызванном галотаном, в сыворотке больных выявляются антитела к белкам микросом печени, повреждённым этим препаратом [121].

Идиосинкразия к диуретикам и тиениловой кислоте сопровождается появлением аутоантител, взаимодействующих с микросомами печени и почек (анти-LKM II). Антиген, к которому направлены эти антитела, относится к семейству P450-II-C, участвующему также в метаболизации тиениловой кислоты [8].

Факторы риска лекарственного повреждения печени [99]

Заболевания печени

Нарушение метаболизма лекарств находится в зависимости от степени печёчно-клеточной недостаточности; оно наиболее выражено при циррозе. $T_{1/2}$ лекарства коррелирует с протромбиновым временем (ПВ), уровнем сывороточного альбумина, печёночной энцефалопатией и асцитом [43].

Причин нарушения метаболизма лекарств много. Оно может быть вызвано снижением кровотока в печени, особенно если речь идёт о лекарствах, метаболизирующихся при первом прохождении [23]. Наблюдается нарушение процессов окисления, особенно при применении барбитуратов и элениума. Глюкуронидизация, как правило, не нарушается, поэтому неизменным остаётся выделение морфина, являющегося препаратом с высоким клиренсом и в норме инактивирующегося этим путём. Однако глюкуронидизация других лекарств при болезнях печени нарушается [73].

Таблица 18-3. Свойства некоторых цитохромов семейства P450-S [217]

P450	Лекарства-субстраты	Возможные индукторы
1-A1	Канцерогены	Омепразол
1-A2	Кофеин Теofilлин	Курение Парацетамол
11-C*	Мефенитоин Тиениловая кислота Диазепам	Не выявлены

	Толбутамид Фенилбутазон (бутадион)	
11-D*	Дебризохин Большинство β -блокаторов Многие нейролептики Энкаинид Кодеин	Не выявлены
II-E1	Парацетамол Этанол	Этанол Изониазид
III*	Циклоспорин А Эритромицин Кетоконазол (низорал) Нифедипин Эстрогены Мидазолам/триазолам Лидокаин	Противосудорожные препараты Рифампицин Глюкокортикоиды

* Существует множество подсемейств; их каталитическая активность и регуляция могут быть различными.

При снижении синтеза альбумина печенью связывающая способность белков плазмы снижается. При этом задерживается элиминация, например бензодиазепинов, которые характеризуются высокой степенью связывания с белками и выделяются почти исключительно путём биотрансформации в печени. При печёночно-клеточном заболевании клиренс лекарства из плазмы снижается, а объём его распределения увеличивается, что связано с уменьшением связывания с белками.

При заболеваниях печени повышение чувствительности центральной нервной системы к некоторым лекарствам, особенно седативным, может быть связано с увеличением в ней количества рецепторов.

Возраст и пол

У детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением случаев передозировки. При этом возможно даже, что существует резистентность; так, при передозировке парацетамола у детей повреждение печени выражено значительно меньше, чем у взрослых с аналогичными концентрациями парацетамола в сыворотке [108]. Однако у детей наблюдается гепатотоксичность вальпроата натрия, а также в редких случаях галотана [83] и салазопирина [19].

У пожилых людей снижается выделение лекарств, подвергающихся в основном фазе 1 биотрансформации [171]. Причиной этого является не снижение активности цитохрома P450, а уменьшение объёма печени и кровотока в ней [224].

Лекарственные реакции с поражением печени чаще развиваются у женщин.

У плода ферментов системы P450 очень мало или нет вообще. После рождения увеличивается их синтез и изменяется распределение внутри дольки [152].

Лекарства, влияющие на обмен билирубина

Лекарства могут влиять на любую стадию обмена билирубина. Такие реакции можно предсказать, они обратимы и у взрослых протекают легко. Однако у новорождённых при повышении уровня неконъюгированного билирубина в головном мозге возможна билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха). Она усиливается под влиянием таких лекарств, как салицилаты или сульфаниламиды, которые конкурируют с билирубином за участки связывания на альбумине. У взрослых больных с синдромом

Жильбера, хроническим активным гепатитом или первичным билиарным циррозом (ПБЦ) лекарства, влияющие на обмен билирубина, усиливают билирубинемия.

Нагрузка билирубином на клетки печени усиливается при гемолитических лекарственных реакциях. Гемолиз обычно сочетается с аллергическими реакциями, которые ухудшают функцию клеток печени. Такие реакции могут наблюдаться при лечении сульфаниламидами, фенацетином и хинином. Эти препараты могут также вызывать гемолиз у лиц с недостаточностью Г-6-ФД.

Реакции могут развиваться на препараты, поступающие с молоком матери. Токсические эффекты синтетических препаратов витамина *K* у новорождённых могут отчасти быть следствием усиления гемолиза.

Некоторые лекарства влияют на захват билирубина гепатоцитом и его внутриклеточный транспорт. К ним относятся контрастные вещества для холецистографии и рифампицин. У новорождённых может оказаться низким содержание транспортных белков, что обуславливает чувствительность к лекарствам, конкурирующим с билирубином за место на транспортном белке. Эти лекарства будут усиливать ядерную желтуху.

Лекарства, влияющие на канальцевую экскрецию билирубина, например половые гормоны, могут вызвать холестаз.

Диагностика лекарственных поражений печени

(табл. 18-4)

Лекарственные поражения печени наиболее часто обуславливают антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сердечно-сосудистые и нейро- и психотропные препараты, т.е. фактически все современные лекарственные средства. Следует исходить из того, что повреждение печени может вызвать любое лекарство, и при необходимости обращаться к изготовителям и к организациям, ответственным за безопасность применяемых препаратов.

Опрашивая больного или его родственников, следует выяснить дозу, способ и продолжительность приёма препаратов, применение их в прошлом.

Лекарственное повреждение печени обычно проявляется через 5–90 дней после начала приёма препарата. О положительном эффекте отмены препарата говорят в тех случаях, когда происходит снижение активности трансаминаз на 50% в течение 8 дней после прекращения его приёма. Повторный приём препарата недопустим. Однако повторное поражение печени при случайном приёме служит доказательством гепатотоксичности препарата.

Исключают заболевания печени другой этиологии: гепатит (А, В, С) и аутоиммунную болезнь печени, а также обструкцию жёлчных путей.

В затруднительных случаях диагностике может помочь биопсия печени. Для лекарственных поражений печени характерны жировая печень, гранулёмы, поражение жёлчных протоков, зональный некроз, неспецифические изменения гепатоцитов.

Некроз гепатоцитов зоны 3

Повреждение клеток печени редко бывает обусловлено самим лекарственным препаратом; обычно оно вызвано его токсичным метаболитом (см. рис. 18-5). Ферменты, метаболизирующие лекарства, активируют химически стабильную форму препарата, превращая его в полярные метаболиты. Эти метаболиты – мощные алкилирующие, арилирующие или ацетилирующие агенты – ковалентно связываются с печёночными молекулами, необходимыми для жизнедеятельности гепатоцита, и в результате развивается некроз (рис. 18-6). Вслед за этим начинают истощаться запасы детоксицирующих внутриклеточных веществ, в частности глутатиона. Кроме того, при окислительных реакциях с участием цитохрома P450 образуются метаболиты с неспаренным электроном – так называемые свободные радикалы. Они могут ковалентно связываться с белками и ненасыщенными жирными кислотами клеточных мембран и, вызывая перекисное окисление липидов (ПОЛ), приводить к их повреждению. В итоге в результате чрезмерной концентрации кальция в цитозоле и подавления функции митохондрий ге-

патоцит погибает (рис. 18-6). Некроз наиболее выражен в зоне 3, где отмечается самая высокая концентрация ферментов, метаболизирующих лекарства, а давление кислорода в крови синусоида минимальное [28]. Развивается жировая печень гепатоцитов, однако воспалительная реакция выражена незначительно.

Таблица 18-4. Тактика при лекарственных поражениях печени

	Примечания
Подозрение на любой лекарственный препарат	Следует связаться с изготовителем и организациями, отвечающими за безопасность применяемых лекарственных препаратов
Лекарственный анамнез	Выясняют все принимаемые препараты, дозы, продолжительность, приём в прошлом
Прекращение приёма	Быстрое снижение уровня трансаминаз
Повторный приём	Обычно случайный приём препарата; умышленный приём наблюдается редко
Исключение других заболеваний печени	Гепатит А, В, С и аутоиммунный; обструкция жёлчных путей
Биопсия печени	При необходимости; характерны жировая печень, гранулёмы, зональный гепатит, поражение жёлчных протоков

Печёночный некроз зависит от дозы лекарства. Это состояние удаётся воспроизвести в опытах на животных. Поражаются и другие органы, и наиболее важным часто оказывается поражение почек. В лёгких случаях отмечается мягкая преходящая желтуха. Биохимическое исследование выявляет значительное повышение активности трансаминаз. Быстро нарастает ПВ. При световой микроскопии в печени видны чётко отграниченные некрозы зоны 3, диффузные жировые изменения и лёгкая воспалительная реакция (рис. 18-7). Иногда выявляется выраженный перипортальный фиброз. Типичным примером такой реакции может служить интоксикация парацетамолом.

Выраженность некроза зоны 3 может оказаться непропорциональной принятой дозе лекарства. Механизм некроза в таких случаях не может быть объяснён прямым цитотоксическим действием препарата; предполагают идиосинкразию к его метаболитам. Галотан иногда обуславливает сливающиеся зональные или массивные некрозы, а также воспалительную реакцию [10]. Продукты сниженного метаболизма, протекающего как с окислением, так и с восстановлением препарата, могут обладать высокой реактивной способностью. Независимо от способа образования все метаболиты могут связываться с клеточными макромолекулами и вызывать ПОЛ и инактивацию ферментов, как участвующих в метаболизме лекарств, так и не участвующих в нём.

Последствия индукции и подавления ферментов

В результате индукции ферментов у крыс, получавших фенobarбитал, назначение четырёххлористого углерода вызывало более выраженный некроз зоны 3.

Употребление алкоголя существенно увеличивает токсичность парацетамола: значительное повреждение печени возможно при приёме всего 4–8 г препарата (рис. 18-8) [177, 230]. Очевидно, причиной этого является индукция алкоголем P450-3a (P450-II-E1), который играет важную роль в образовании токсичных метаболитов. Кроме того, он участвует в окислении нитрозаминов в положении альфа (рис. 18-9). Теоретически это может повышать риск развития рака у больных алкоголизмом. Циметидин, который подавляет активность оксидаз системы P450, имеющих смешанную функцию, уменьшает гепатотоксическое влияние парацетамола. Аналогично действует омепразол [59]. Высокие дозы ранитидина также уменьшают метаболизацию парацетамола, в то время как низкие дозы усиливают его гепатотоксичность [102].

Приём лекарств, индуцирующих микросомальные ферменты, например фенитоина, приводит к повышению уровня сывороточной ГГТП [82].

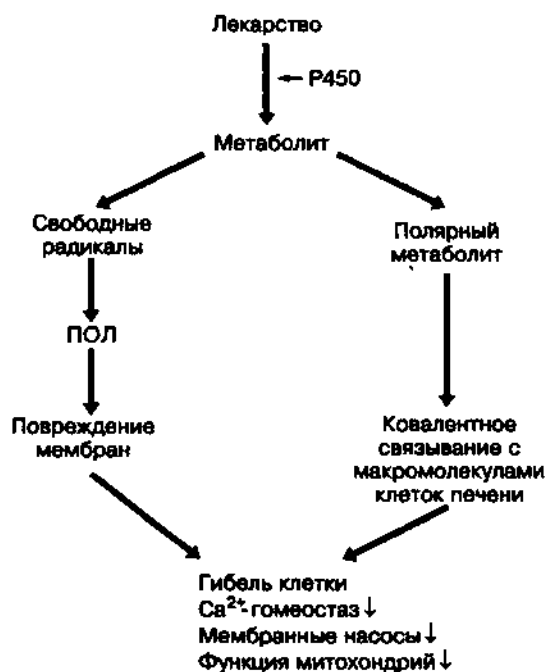


Рис. 18-6. Механизмы прямого цитотоксического действия метаболитов на печень.

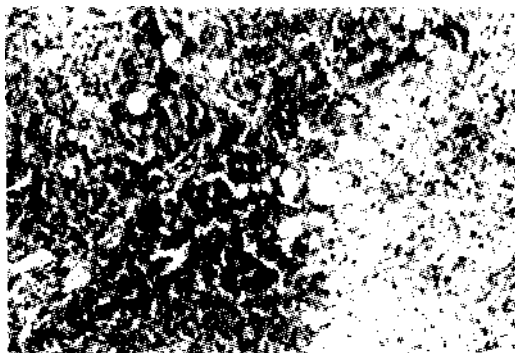


Рис. 18-7. Случайное отравление четырёххлористым углеродом. Справа видны некрозы, гидропическая дистрофия и жировые изменения гепатоцитов. В сохранившихся гепатоцитах в левой части рисунка видны незначительные жировые изменения. Портальные зоны не поражены. **См. также цветную иллюстрацию на с. 778.**

Четырёххлористый углерод

Четырёххлористый углерод может попасть в организм случайно или в результате приёма с суицидальной целью. При этом он может быть газообразным (например, при химчистке или при заполнении огнетушителя) или смешанным с напитками.

Повреждение печени обусловлено токсичным метаболитом, который действует на цитохром P450-зависимую монооксидазу, расположенную в гладкой эндоплазматической сети перивенулярных гепатоцитов [3]. Его действие усиливается индукторами ферментов, например алкоголем и барбитуратами, и ослабляется при белковом голодании, приводящем к снижению активности ферментов, метаболизирующих лекарства.

Клиническая картина

Для отравления характерны рвота, боли в животе и диарея. В течение 2 сут присоединяется желтуха. Могут отмечаться увеличение и болезненность печени. Вследствие выраженной гипопротромбинемии возможны спонтанные кровотечения. Активность трансаминаз сыворотки значительно повышена (рис. 18-10); уровень сывороточного альбумина снижается.

В тяжёлых случаях на первый план выступает острая почечная недостаточность. Выражен острый геморрагический гастрит. В связи с тем что четырёххлористый углерод является анестетиком, наблюдается нарастающая сонливость.

Морфологические изменения

В гепатоцитах зоны 3 выявляется гидропическая дистрофия в виде прозрачной цитоплазмы и пикнотического ядра (см. рис. 18-7). Жировая дистрофия может быть выражена в разной степени — от единичных жировых капель до диффузного вовлечения гепатоцитов. Отмечается незначительная инфильтрация портальных зон полиморфноядерными лейкоцитами. Фиброз нехарактерен. По мере выздоровления морфологическая картина в печени возвращается к норме.

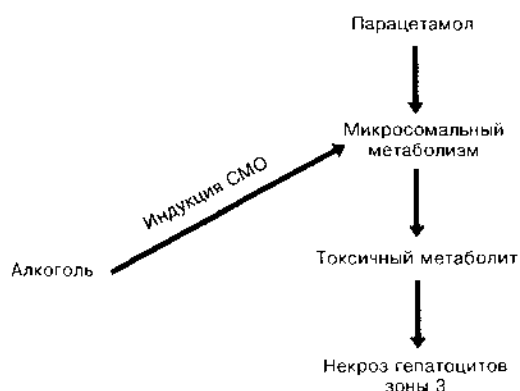


Рис. 18-8. Алкоголь как индуктор ферментов усиливает выработку токсичных метаболитов парацетамола и таким образом усугубляет некроз печёночных клеток (СМО — система микросомальных оксидаз).

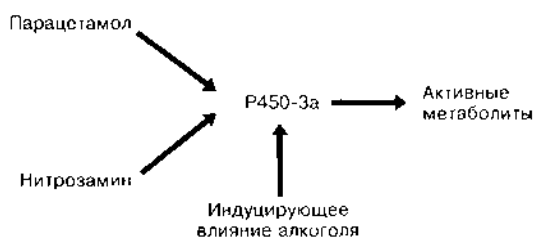


Рис. 18-9. Алкоголь, индуцируя P450-3a (P450-I1-E1) — фермент, метаболизирующий лекарства, усиливает токсичность парацетамола и канцерогенного нитрозамина.

Прогноз

В острой стадии причиной смерти является почечная недостаточность. Если пострадавший не погибает в острой стадии, то поздние осложнения со стороны печени не развиваются. В опытах на крысах показано, что повторные интоксикации приводят к циррозу. У человека таких последствий не наблюдается; при длительном контакте гепатоциты могут даже стать более устойчивыми к этой интоксикации. Четырёххлористый углерод не является этиологическим фактором цирроза печени у человека.

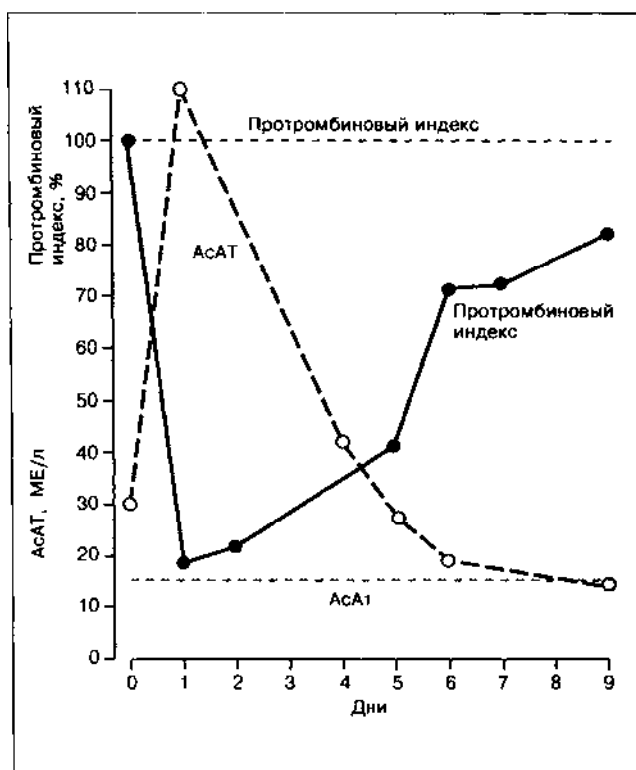


Рис. 18-10. Молодой человек вдыхал четыреххлористый углерод с целью самоубийства. Обращает на себя внимание резкое снижение протромбинового индекса на фоне повышения активности АсАТ. Через 6 дней показатели нормализовались.

Лечение

При профилактическом обследовании работников, контактирующих с четыреххлористым углеродом, следует обращать внимание на размеры и болезненность печени, определять уровень уробилиногена в моче, а также активность сывороточных трансаминаз и ГГТП.

При остром отравлении назначают высококалорийную, богатую углеводами пищу; при признаках острой печёчно-почечной недостаточности проводят соответствующее лечение, включая гемодиализ. Раннее назначение ацетилцистеина может свести к минимуму повреждение печени и почек [167].

Вещества, сходные по строению с четыреххлористым углеродом

У подростков, нюхающих клей, содержащий толуол, или пары бытовых жидкостей, содержащих трихлорэтилен [136], могут развиваться желтуха с некрозами печени и почечная недостаточность.

Картина, аналогичная отравлению четыреххлористым углеродом, развивается при производственном отравлении растворителем 1,1,1-трихлорэтаном [72].

Производные бензола — тринитротолуол, динитрофенол и толуол — в основном поражают костный мозг, вызывая его аплазию. Возможно острое поражение печени, но хронические изменения наблюдаются редко.

Контакт с промышленными органическими растворителями может привести к повышению уровня трансаминаз. Недлительный контакт (менее 3 мес) с растворителем диметилформамидом приводит к расстройствам пищеварения, значительному повышению уровня трансаминаз, фокальным печёчно-клеточным некрозам и мелкокапельному ожирению [155]. При более длительном контакте (более 1 года) клинические проявления минимальны, а уровень трансаминаз повышен умеренно. При биопсии печени выявляют мелкокапельное ожирение и разрастание гладкой эндоплазматической сети.

При электронной микроскопии биоптатов видны ШИК-положительные включения и патологические изменения митохондрий.

Производственный контакт с 2-нитропропаном может привести к летальному исходу [64].

Возможно, не все случаи производственного поражения печени удаётся выявить. Прогностическое значение длительного производственного контакта с токсичными веществами неизвестно.

Грибы рода *Amanita*

Употребление в пищу различных грибов рода *Amanita*, в том числе *A. phalloides* и *A. veta*, может привести к острой печёночной недостаточности. В течение заболевания можно выделить 3 стадии.

I стадия начинается через 8–12 ч после употребления грибов и проявляется тошнотой, спастическими болями в животе и жидким стулом в виде рисового отвара. Она продолжается 3–4 дня.

II стадия характеризуется кажущимся улучшением состояния больных. На III стадии развивается дистрофия печени, почек и центральной нервной системы с массивной деструкцией клеток. В печени выявляют выраженный некроз зоны 3 при отсутствии значительной воспалительной реакции. В случаях со смертельным исходом наблюдается жировая печень [220]. Несмотря на тяжёлое поражение печени, возможно выздоровление.

Токсин грибов фаллоидин подавляет полимеризацию актина и вызывает холестаз. Аманитин подавляет синтез белка, ингибируя РНК.

Лечение заключается в поддержании функции жизненно важных органов всеми возможными средствами, включая гемодиализ. Имеются сообщения об успешной трансплантации печени [25].

Парацетамол (ацетаминофен)

У взрослых некрозы в печени развиваются после приёма не менее 7,5–10 г препарата, но реально дозу препарата трудно оценить, поскольку быстро развивается рвота, а данные анамнеза ненадёжны.

Алкоголь, индуцируя ферменты, усиливает гепатотоксичность парацетамола, так что у больных алкоголизмом повреждение печени может развиваться при ежедневном приёме лишь 4–8 г препарата, а при сопутствующем заболевании печени – при приёме ещё меньшей дозы [230].

Полярный метаболит парацетамола связывается в печени преимущественно с глутатионом. Когда запасы глутатиона истощаются, метаболит парацетамола арилирует нуклеофильные макромолекулы, необходимые для жизнедеятельности гепатоцитов, вызывая таким образом некроз печени (рис.18–11).

Клинические проявления

В течение нескольких часов после приёма токсической дозы парацетамола развиваются тошнота и рвота. Сознание не нарушается. Примерно через 48 ч наступает видимое улучшение; затем примерно на 3-и или 4-е сутки состояние больных ухудшается, появляются болезненность печени и желтуха. Повышается активность трансаминаз, уровень протромбина падает. При более тяжёлом поражении состояние быстро ухудшается с развитием острых некрозов печени. Без лечения в 25–30% случаев развивается острый канальцевый некроз. Отмечаются значительная гипогликемия и повреждение миокарда.

Гистологические изменения в печени. При гистологическом исследовании выявляют некроз зоны 3, признаки жировой дистрофии и незначительную воспалительную реакцию. Может отмечаться массивная деградация коллагена, но она не приводит к циррозу.

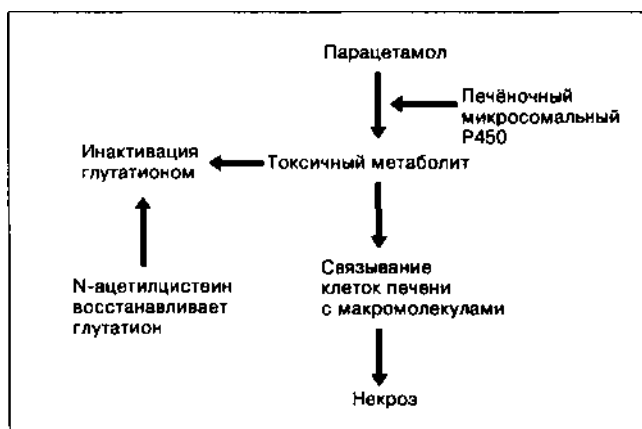


Рис. 18-11. Механизм повреждения печени парацетамолом и защитное действие N-ацетилцистеина.

Хроническое повреждение. Длительный (около 1 года) приём парацетамола (по 3–4 г/сут) может привести к хроническому повреждению печени. Сопутствующие заболевания печени и алкоголизм усиливают повреждающее действие парацетамола.

Прогноз

Среди 201 больного, госпитализированного в больницу общего профиля, смертность составила 3,5%. Поздняя госпитализация, кома, увеличение ПВ, метаболический ацидоз и нарушение функции почек отягощают прогноз [130].

Тяжесть лекарственного поражения можно оценивать по номограммам, учитывающим концентрацию парацетамола в крови и срок после приёма препарата. Смерть наступает на 4–18-е сутки.

Сердечно-лёгочная и почечная недостаточность, нередко наблюдающаяся у пожилых людей, повышает риск повреждения печени даже после приёма умеренных доз парацетамола [17].

Лечение

Проводят промывание желудка. Больного госпитализируют. Поскольку признаки некрозов в печени появляются поздно, клиническое улучшение не должно служить основанием для благоприятного прогноза.

Форсированный диурез и гемодиализ не увеличивают экскрецию парацетамола и его метаболитов, уже связавшихся с белками тканей. Лечение острой печёночной недостаточности рассмотрено в главе 8.

Лечение направлено на восстановление запасов глутатиона в гепатоцитах. К сожалению, глутатион плохо проникает в печёночные клетки. Поэтому применяют предшественники глутатиона и вещества с аналогичным действием. Оценку лечения проводят по концентрации парацетамола в плазме. Эту концентрацию наносят на полулогарифмическую шкалу зависимости концентрации от времени и рассматривают относительно отрезка прямой, соединяющей точки, которые соответствуют 200 мкг/мл через 4 ч и 60 мкг/мл через 12 ч. Если концентрация парацетамола у больного располагается ниже этого отрезка, повреждение печени является лёгким и лечение можно не проводить.

При внутривенном введении ацетилцистеин (мукомист, парволекс) [147] быстро гидролизруется до цистеина. Его вводят в дозе 150 мг/кг в 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 15 мин, затем 50 мг/кг в 500 мл 5% раствора глюкозы в течение 4 ч и

100 мг/кг в 1 л 5% раствора глюкозы в течение последующих 16 ч (общая доза 300 мг/кг в течение 20 ч). Такое лечение проводят всем больным с повреждением печени парацетамолом, даже если после его приёма прошло более 15 ч [62]. Оно может также оказаться полезным при других формах ФПН [63].

Применение N-ацетилцистеина в течение 16 ч после приёма препарата настолько эффективно, что в настоящее время повреждение печени при отравлениях парацетамолом наблюдается редко [20, 118].

При фульминантном течении может потребоваться трансплантация печени. Выживаемость хорошая, поэтому психологическую реабилитацию проводить не сложно [130].

Салицилаты

У больных, получающих салицилаты по поводу острой ревматической лихорадки, ювенильного ревматоидного артрита, ревматоидного артрита у взрослых и системной красной волчанки, могут развиваться острое повреждение печени и даже хронический активный гепатит. Поражение печени развивается даже при низком уровне содержания салицилатов в сыворотке (ниже 25 мг%).

Кокаин

При острой интоксикации кокаином и рабдомиолизе биохимические признаки повреждения печени появляются у 59% больных [183].

При гистологическом исследовании печени выявляют некроз зон 1, 2 или 3 в сочетании с мелкокапельным ожирением зоны 1 [78, 213].

Гепатотоксическим метаболитом является норкокаина нитроксид, образующийся при N-метилировании кокаина с участием цитохрома P450. Высокоактивные метаболиты повреждают печень путем ПОЛ, образования свободных радикалов и ковалентного связывания с печёночными белками. Гепатотоксичность кокаина усиливается на фоне приёма индукторов ферментов, например фенobarбитала.

Гипертермия [65]

Тепловой удар сопровождается повреждением гепатоцитов, которое в 10% случаев бывает тяжёлым и может привести к смерти пострадавшего. При гистологическом исследовании выявляют выраженную мелкокапельную жировую инфильтрацию, застой крови, холестаза (иногда протоковый), гемосидероз и инфильтрацию синусоидов примитивными клетками. В случаях с летальным исходом выражена дилатация венул портальной системы. При биохимическом исследовании может отмечаться повышение уровня билирубина, активности трансаминаз и снижение уровней протромбина и альбумина в сыворотке. Повреждение развивается вследствие гипоксии и непосредственного действия повышенной температуры. Некоторые изменения могут быть связаны с эндотоксемией. Ожирение повышает риск повреждения печени.

Тепловой удар при физических нагрузках характеризуется коллапсом, судорогами, артериальной гипертензией и гиперпирексией. Он может осложняться рабдомиолизом и повреждением нейронов мозжечка. С целью лечения проводят гипотермию и регидратацию. Может возникнуть необходимость в трансплантации печени.

3,4-Метилendioксиметамфетамин (экстази) может вызвать синдром злокачественной гипертермии с некрозом гепатоцитов [70], напоминающим вирусный гепатит. Может потребоваться трансплантация печени [40].

Гипотермия

Хотя у экспериментальных животных при гипотермии выявляют выраженные изменения в печени, у человека они незначительны. Вероятность серьёзного повреждения печени при действии низких температур невелика.

Ожоги

В пределах 36–48 ч после ожога в печени развиваются изменения, напоминающие картину при отравлении четырёххлористым углеродом. Они сопровождаются незначительными сдвигами биохимических показателей функции печени.

Некроз гепатоцитов зоны 1

Морфологические изменения напоминают картину при повреждении зоны 3, но ограничены в основном зоной 1 (перипортальной).

Сульфат железа

Случайный приём больших доз сульфата железа приводит к коагуляционному некрозу гепатоцитов зоны 1 с нуклеопикнозом, кариорексисом при отсутствии или слабой выраженности воспаления.

Фосфор

Красный фосфор относительно нетоксичен, но жёлтый фосфор чрезвычайно ядовит — смертельным может оказаться приём даже 60 мг. Порошок жёлтого фосфора, использующийся для уничтожения крыс или для изготовления хлопушек, принимают случайно или с суицидальной целью.

Отравление вызывает острое раздражение желудка. В промывных водах удаётся обнаружить фосфор. Выдыхаемый больным воздух имеет характерный запах чеснока, а каловые массы часто фосфоресцируют. Желтуха развивается на 3–4-е сутки. Отравление может протекать фульминантно с развитием комы и летальным исходом в течение 24 ч или, чаще, в течение первых 4 сут.

При биопсии печени выявляют некроз зоны 1 с крупно- и среднекапельной жировой инфильтрацией. Воспаление выражено минимально.

Около половины случаев заканчивается выздоровлением с полным восстановлением функции печени. Специфического лечения нет.

Митохондриальные цитопатии

Токсическое действие некоторых лекарств сказывается в основном на митохондриях и состоит, в частности, в подавлении деятельности ферментов дыхательной цепи. Клинически это проявляется рвотой и вялостью больного. Развиваются лактацидоз, гипогликемия и метаболический ацидоз. β -Окисление жирных кислот в митохондриях сопровождается развитием мелкокапельной жировой инфильтрации. При электронной микроскопии выявляют повреждение митохондрий. Токсическое поражение охватывает многие системы органов.

Вальпроат натрия

Примерно у 11% больных, получающих вальпроат натрия, выявляется бессимптомное повышение активности трансаминаз, которая снижается при уменьшении дозы или отмене препарата. Однако могут развиваться и более тяжёлые печёочные реакции вплоть до летального исхода [146]. Страдают в основном дети и люди молодого возраста — от 2,5 мес до 34 лет, в 69% случаев возраст больных не превышает 10 лет. Чаще поражаются мужчины. Появление первых симптомов наблюдается в течение 1–2 мес после начала приёма препарата и не встречается после 6–12 мес лечения. К первым проявлениям относятся рвота и нарушение сознания, сопровождающиеся гипог-

ликемией и нарушениями свёртывания крови. Кроме того, можно выявить и другие признаки, характерные для синдрома мелкокапельного ожирения.

При биопсии выявляют мелкокапельное ожирение, в основном в зоне 1. В зоне 3 отмечается некроз гепатоцитов различной степени выраженности. При электронной микроскопии обнаруживают повреждение митохондрий.

Нарушение функции митохондрий, в частности β -окисление жирных кислот, вызывают сам вальпроат натрия или его метаболиты, особенно 2-пропилпентановая кислота [230]. Полипрагмазия, предположительно путём индукции ферментов, повышает вероятность фатального токсического повреждения печени у детей младшего возраста. Отмечаемое при этом повышение уровня аммиака в крови свидетельствует о подавлении в митохондриях ферментов цикла мочевины. Вальпроат натрия подавляет синтез мочевины даже у здоровых людей, вызывая гипераммониемию [71]. Тяжёлые реакции на препарат, возможно, обусловлены врождённой недостаточностью ферментов цикла мочевины, что, однако, не было доказано. Тем не менее имеется сообщение о больном с врождённой недостаточностью карбамоилтрансферазы, который умер после приёма вальпроата натрия [71].

Тетрациклины

Тетрациклины подавляют выработку транспортных белков, обеспечивающих выведение фосфолипидов из гепатоцита, что приводит к развитию жировой печени.

Описаны случаи смерти беременных женщин от печёочно-почечной недостаточности, развившейся после внутривенного введения им больших доз тетрациклина с целью лечения пиелонефрита [173]. Кроме того, с приёмом тетрациклина связывают развитие острой жировой печени беременных. Хотя поражение печени, вероятно, развивается только при внутривенном введении больших доз тетрациклинов, назначения этих препаратов беременным следует избегать.

Аналоги нуклеозидов с противовирусным действием

При клинических испытаниях препарата FIAU (фторированное производное пиридиновых нуклеозидов, изначально предложенное для лечения СПИДа) у больных с хроническим гепатитом В были получены печальные результаты [115]. Через 8–12 нед у добровольцев развивались печёочная недостаточность, лактацидоз, гипогликемия, коагулопатия, невропатия и почечная недостаточность. Из них 3 больных умерли от полиорганной недостаточности, 4 больным потребовалась трансплантация печени, при которой 2 из них погибли. При биопсии печени выявлено мелкокапельное ожирение и повреждение митохондрий. Механизм поражения, вероятно, состоит во встраивании FIAU вместо тимидина в геном митохондрий [140].

При лечении больных СПИДом *диданозином* описано развитие фульминантного гепатита с тяжёлым лактацидозом [12]. Некоторые побочные эффекты *зидовудина* и *зальцитабина*, вероятно, связаны с подавлением в митохондриях синтеза ДНК. *Ламивудин*, аналог нуклеозидов, в настоящее время проходящий клиническое испытание у больных гепатитом В, лишён серьёзного токсического действия и не подавляет репликации ДНК митохондрий в интактных клетках [203].

Стеатогепатит

Реакция, названная *неалкогольным стеатогепатитом*, гистологически напоминает острый алкогольный гепатит; иногда при электронной микроскопии выявляют признаки фосфолипидоза лизосом. В отличие от истинного алкогольного гепатита гиалиновые тельца Мэллори обнаруживаются в зоне 3.

Пергексилаина малеат

Пертексила малеат, не применяемый в настоящее время анальгетик, вызывает в печени гистологические изменения, напоминающие острый алкогольный гепатит. Поражение обусловлено отсутствием у больных гена, обеспечивающего окисление дебризоина. Этот дефект приводит к недостаточности монооксидазной реакции в печёночных микросомах [66].

Амиодарон

Антиаритмический препарат амиодарон может вызвать токсическое повреждение лёгких, роговицы, щитовидной железы, периферических нервов и печени. Нарушение биохимических показателей функции печени отмечается у 15–50% больных [159].

Токсическое поражение печени обычно развивается более чем через год после начала лечения, но может наблюдаться и в течение первого месяца. Спектр клинических проявлений широк: от изолированного бессимптомного повышения активности трансаминаз до фульминантного гепатита с летальным исходом. Гепатотоксическое действие обычно проявляется повышением активности трансаминаз и редко – желтухой. В случае бессимптомного течения поражение печени выявляют лишь при плановом биохимическом исследовании крови; печень увеличивается не всегда [158]. Возможно развитие выраженного холестаза [126]. Амиодарон может привести к развитию цирроза печени со смертельным исходом. Его токсическое действие может проявиться и у детей [225].

Амиодарон имеет большой объём распределения и длительный $T_{1/2}$, поэтому повышенный уровень его в крови после прекращения приёма может сохраняться в течение многих месяцев (рис. 18-12). Амиодарон и его основной метаболит N-дезэтиламиодарон могут обнаруживаться в ткани печени на протяжении нескольких месяцев после прекращения приёма [185]. Вероятность развития и тяжесть побочных эффектов зависят от концентрации препарата в сыворотке. Суточную дозу амиодарона необходимо поддерживать в пределах 200–600 мг.

Амиодарон йодирован, и это приводит к повышению плотности тканей на компьютерных томограммах [53]. Однако она не соответствует степени повреждения печени.

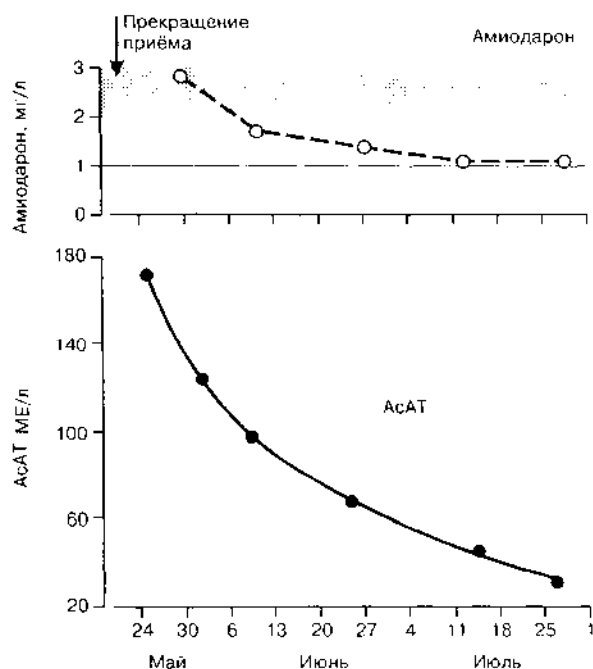


Рис. 18-12. Активность АсАТ и уровень амиодарона в крови обследованного 63 лет (врача). Отмечается сохранение в крови уровня амиодарона в течение 2 мес после прекращения его приёма.

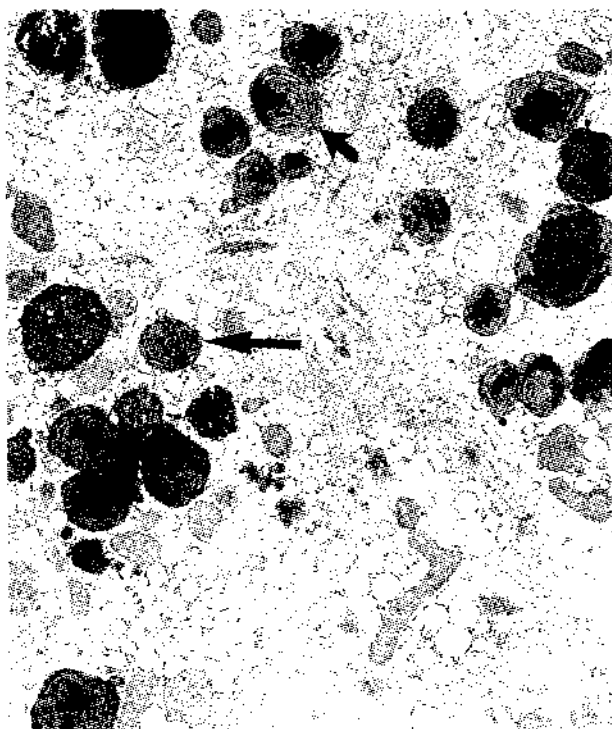


Рис. 18-13. Гепатотоксичность амиодарона: при электронной микроскопии печени в лизосомах выявляются ламеллярные тельца, содержащие миелиновые фигуры (указаны стрелками).

Гистологические изменения напоминают острый алкогольный гепатит с фиброзом, а иногда с выраженной пролиферацией мелких жёлчных протоков. Возможно развитие тяжёлого цирроза печени. При электронной микроскопии выявляют ламеллярные тельца лизосом, нагруженные фосфолипидами и содержащие миелиновые фигуры (рис. 18-13) [103]. При лечении амиодароном они обнаруживаются всегда и свидетельствуют только о контакте с препаратом, а не об интоксикации [60]. При воздействии амиодароном и дезетиламиодароном на культуру гепатоцитов крысы в них появлялись сходные включения [187]. Увеличенные гранулярные макрофаги зоны 3 с лизосомальными тельцами, которые, по-видимому, содержат йод, могут служить ранним маркёром гепатотоксического действия амиодарона. Возможно, сам препарат или его основной метаболит подавляет фосфолипазы лизосом, обеспечивающие катаболизм фосфолипидов.

Аналогичный фосфолипидоз может развиваться при парентеральном питании и при лечении триметопримом/сульфаметоксазолом (септрин, бактрим) [128].

Синтетические эстрогены

Лечение рака предстательной железы большими дозами синтетических эстрогенов может вызвать картину, напоминающую алкогольный гепатит [178].

Антагонисты кальция

Лечение нифедипином и дилтиаземом может привести к развитию стеатогепатита, однако данных по этому вопросу недостаточно [5].

Амодиахин

Амодиахин — противомаларийное средство, которое может вызвать реакцию печени разной степени тяжести через 4–15 нед после начала лечения [II]. Степень повреждения печени зависит от дозы и продолжительности приёма препарата. В на-

стоящее время для профилактики малярии амодиахин не применяется. В культуре клеток млекопитающих препарат подавляет синтез белка.

Цианамид

Цианамид — ингибитор альдегиддегидрогеназы, который применяется для выра-
ботки отвращения к алкоголю. У больных, получающих этот препарат, при отсутствии
симптомов поражения печени биопсия выявляла матово-стекловидные гепатоциты в зо-
не 3, напоминающие клетки, содержащие HBsAg. Однако эти гепатоциты не окрашива-
лись орсеином и были ШИК-положительными. После прекращения приёма препарата они
не обнаруживались.

Фиброз

Фиброз развивается при большинстве лекарственных поражений печени, но
только при некоторых он является преобладающим признаком. Фиброзная ткань откла-
дывается в пространстве Диссе и нарушает кровоток в синусоидах, вызывая нецир-
ротическую портальную гипертензию и нарушение функции гепатоцитов. Повреждение
обусловлено действием токсичных метаболитов лекарств и обычно локализуется в зо-
не 3; исключение составляет метотрексат, который поражает зону 1.

Метотрексат

Поражение печени при лечении метотрексатом обусловлено образованием в мик-
росомах токсичного метаболита, который вызывает фиброз и в конце концов приводит
к циррозу (рис. 18-14). Возможно развитие первичного рака печени. Геп-
атотоксичность обычно проявляется при длительной терапии, проводимой, например,
по поводу псориаза, ревматоидного артрита или лейкоза. При ревматоидном артрите
риск токсического повреждения печени ниже, чем при псориазе [222]. Поражение пе-
чени редко проявляется клинически. При биопсии печени в динамике обычно выявляют
обратимые изменения, хотя у 3 из 45 наблюдавшихся больных ревматоидным артритом
отмечено тяжёлое поражение печени [144]. Степень выраженности фиброза может ко-
леться от минимальной, не имеющей клинического значения, до значительной
вплоть до цирроза, при которой препарат приходится отменять [88, 161] (рис. 18-
14).

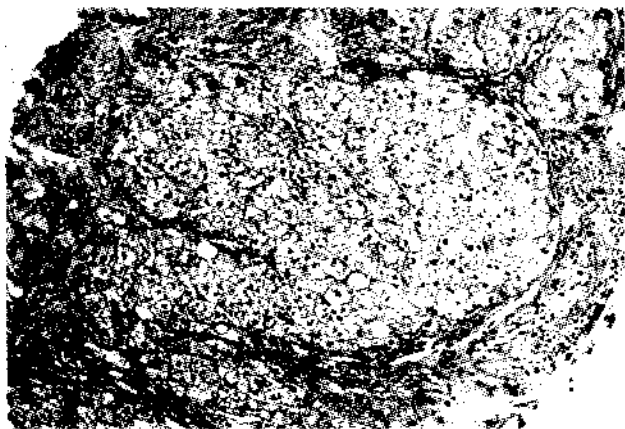


Рис. 18-14. Повреждение печени метотрексатом. Зональная архитектура печени сохранена. Порталь-
ные зоны расширены за счет развития фиброзной ткани и инфильтрации мононуклеарными клетками. В гепато-
цитах выявляются жировые изменения. Окраска гематоксилином и эозином, х65. **См. также цветную вклейку
на с. 778.**

Выраженность фиброза определяется дозой препарата и длительностью лечения. Приём по 5 мг с интервалом не менее 12 ч 3 раза в неделю (т.е. 15 мг/нед) считается безопасным [92]. Биопсию печени до начала лечения следует выполнять только больным из групп повышенного риска, употребляющим значительные количества алкоголя или имеющим заболевание печени в анамнезе [87]. Активность трансаминаз слабо отражает наличие болезни печени, однако её следует определять ежемесячно; повышение активности трансаминаз является показанием к биопсии печени. Биопсия печени проводится также всем больным, которые принимают метотрексат в течение 2 лет или получили суммарную дозу препарата, превышающую 1,5 г [104].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявить фиброз и определить показания для прекращения приёма метотрексата. Имеются сообщения о трансплантации печени у больных с тяжёлым поражением печени метотрексатом [52].

Другие цитостатические препараты

Степень гепатотоксичности других цитостатических препаратов различна [143]. Печень обладает на удивление высокой устойчивостью к повреждению этими препаратами, возможно, благодаря небольшой пролиферативной активности и высокой способности к детоксикации.

Цитостатические препараты в высоких дозах вызывают повышение уровня трансаминаз. Метотрексат, азатиоприн и циклофосфамид обуславливают некроз гепатоцитов зоны 3, фиброз и цирроз. После лечения лейкоза цитостатиками наблюдалось развитие умеренного склероза некоторых портальных зон, который приводил к возникновению картины идиопатической портальной гипертензии [179].

Веноокклюзионная болезнь (ВОБ) может быть связана с лечением циклофосфамидом, бусульфаном или рентгеновским облучением. При приёме цитарабина отмечается развитие холестаза, тяжесть которого зависит от дозы препарата. Лечение азатиоприном может осложниться развитием *гепато-каналикулярного холестаза*. При лечении половыми или анаболическими стероидными гормонами наблюдаются расширение синусоидов, пелиоз, развитие опухолей печени. При сочетанном применении лекарств их токсическое действие может усиливаться, например эффекты 6-меркаптопурина усиливаются доксорубицином.

Длительный приём цитостатических препаратов (больные после пересадки почки или дети с острым лимфолейкозом) приводит к хроническому гепатиту, фиброзу и портальной гипертензии.

Мышьяк

Особенно токсичны трёхвалентные органические соединения мышьяка. При длительном лечении псориаза 1% раствором триоксида мышьяка (раствор Фоулера) описано развитие портальной гипертензии в отсутствие цирроза [134]. Острое отравление мышьяком (вероятно, с целью убийства) вызывает перисинусоидальный фиброз и ВОБ [89].

В Индии мышьяк, содержащийся в питьевой воде и в средствах народной медицины, может быть причиной «идиопатической» портальной гипертензии. В печени выявляют фиброз портальных трактов и склероз ветвей воротной вены (рис. 18-15). Описано развитие ангиосаркомы [160].

Винилхлорид

При многолетнем производственном контакте с винилхлоридом развивается гепатотоксическая реакция (рис. 18-16). Вначале появляется склероз портальных венул в зоне 1, клинически проявляющийся спленомегалией и портальной гипертензией. Впоследствии возможно развитие ангиосаркомы печени и пелиоза. Ранними гистологическими признаками контакта с винилхлоридом являются очаговая гиперплазия гепатоцитов и очаговая смешанная гиперплазия гепатоцитов и клеток синусоидов. Вслед за этими изменениями развивается подкапсульный портальный и перисинусоидальный фиброз [196].

Витамин А

Витамин А всё шире применяется в дерматологии, для профилактики рака, при гипогонадизме, а также лицами с нарушенным пищевым поведением. Признаки интоксикации появляются при приёме в дозе 25 000 МЕ/сут в течение 6 лет или 50 000 МЕ/сут в течение 2 лет [51, 123]. Злоупотребление алкоголем усиливает выраженность интоксикации.



Рис. 18-15. Токсическое поражение печени мышьяком при лечении псориаза. Зоны 1 расширены за счет фиброза и склероза ветвей воротной вены. Окраска трихромом по Мэллори. См. также цветную вклейку на с. 778.

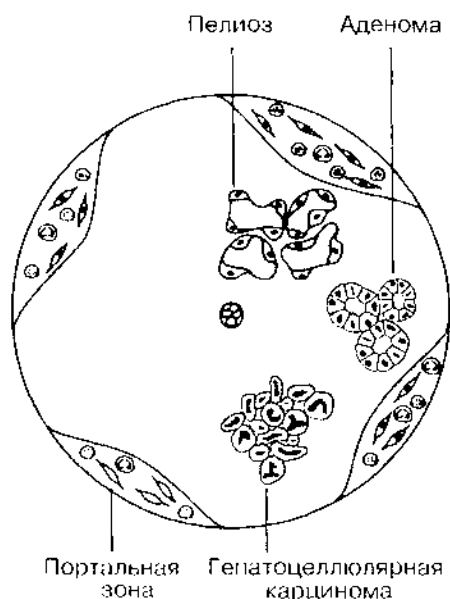


Рис. 18-16. Токсическое влияние на печень винилхлорида, мышьяка и торотраста.

Проявлениями интоксикации являются тошнота, рвота, гепатомегалия, изменение биохимических проб и портальная гипертензия. Может развиваться асцит вследствие скопления экссудата или транссудата. Гистологически выявляется гиперплазия жирозапасающих клеток (клеток Ито), содержащих вакуоли, которые флуоресцируют в УФ-свете. Возможно развитие фиброза и цирроза [511].

Запасы витамина А метаболизируются медленно, поэтому после прекращения лечения его можно обнаружить в печени еще в течение многих месяцев.

Ретиноиды

Ретиноиды являются производными витамина А, которые широко применяются в дерматологии. Тяжелое поражение печени может вызывать этретинат, имеющий сходное с ретинолом строение. Гепатотоксический эффект дают также его метаболиты ацитретин [208] и изотретиноин [113].

Поражение сосудов

Расширение синусоидов

Приём контрацептивов или лечение анаболическими стероидами может осложняться фокальным расширением синусоидов зоны 1. Появляются гепатомегалия и боль в животе, повышается активность ферментов сыворотки. Печёночная ангиография выявляет растянутые истончённые ветви печёночной артерии и неравномерное контрастирование паренхимы.

Прекращение приёма гормонов ведёт к обратному развитию этих изменений.

Аналогичная картина наблюдается при приёме азатиоприна после трансплантации почек. Через 1–3 года у больных могут развиваться фиброз и цирроз печени.

Пелиоз

При этом осложнении образуются крупные, заполненные кровью полости, нередко выстланные синусоидальными клетками (рис. 18-17 и 18-27). Они распределены неравномерно, имеют диаметр от 1 мм до нескольких сантиметров [228]. В основе образования полостей может лежать выявленное при электронной микроскопии прохождение эритроцитов через эндотелиальный барьер синусоидов с последующим развитием перисинусоидального фиброза [227].

Пелиоз наблюдается при приёме пероральных контрацептивов, при лечении тамоксифеном рака молочной железы, а у мужчин – при приёме андрогенов и анаболических стероидов [111]. Описан пелиоз после трансплантации почки. Кроме того, он может развиваться при лечении даназолом [133].

Веноокклюзионная болезнь

Мелкие печёночные вены зоны 3 особенно чувствительны к токсическому повреждению, в них развивается субэндотелиальный отёк, а в дальнейшем – коллагенизация. Впервые заболевание было описано на Ямайке как токсическое повреждение мельчайших печёночных вен пирролизидиновыми алкалоидами, содержащимися в листьях крестовника, которые входили в состав некоторых сортов лечебного чая. Впоследствии оно было выявлено в Индии [197], Израиле, Египте и даже в Аризоне [162]. Его развитие связывают с употреблением в пищу пшеницы, засорённой гелиотропом [197].

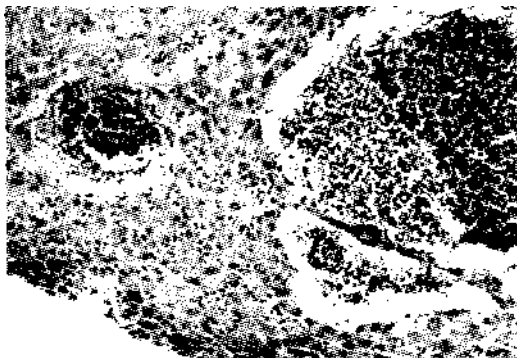


Рис. 18-17. Пелиоз. Расширенное заполнение кровью пространство с нечёткими стенками. **См. также цветную иллюстрацию на с. 778.**

В острой стадии заболевание проявляется увеличением и болезненностью печени, асцитом и слабовыраженной желтухой. Впоследствии возможны полное выздоровление, летальный исход или переход в подострую стадию с гепатомегалией и рецидивирующим асцитом. В хронической стадии развивается цирроз, не имеющий каких-либо отличительных особенностей. Заболевание диагностируют с помощью биопсии печени.

Азатиоприн вызывает эндотелиит. Длительный приём азатиоприна после трансплантации почки или печени сопровождается расширением синусоидов, пелиозом, ВОБ и узелковой регенеративной гиперплазией печени [189].

Лечение цитостатическими препаратами, особенно циклофосфамидом, азатиоприном, бусульфаном, этопозидом, а также тотальное облучение в дозе более 12 Гр сопровождаются развитием ВОБ [79, 101]. ВОБ может развиваться также при цитостатической терапии высокими дозами после пересадки костного мозга [181]. Морфологически она характеризуется обширным повреждением зоны 3, охватывающим гепатоциты, синусоиды и особенно мелкие печёчные вены. Клинически ВОБ проявляется желтухой, увеличением и болезненностью печени, увеличением массы тела (асцит). У 25% больных она протекает тяжело и в течение 100 дней приводит к смерти.

Облучение печени. Печень довольно чувствительна к рентгенотерапии. Радиационный гепатит развивается, когда общая доза облучения печени достигает или превышает 35 Гр (10 Гр в неделю). Признаки ВОБ появляются через 1–3 мес после прекращения терапии. Они могут быть транзиторными, но в тяжёлых случаях приводят к смерти от печёчной недостаточности. При гистологическом исследовании выявляют кровоизлияния в зоне 3, фиброз и облитерацию печёчных венул.

Окклюзия печёчных вен (синдром Бадда–Киари) описана после приёма пероральных контрацептивов, а также при лечении азатиоприном после трансплантации почки [154, 206] (см. главу 11).

Острый гепатит

Острый гепатит развивается лишь у незначительной части больных, принимающих препараты, и проявляется примерно через 1 нед после начала лечения. Вероятность развития острого лекарственного гепатита обычно предсказать невозможно. Она не зависит от дозы, но повышается при многократном употреблении лекарства.

В преджелтушном периоде появляются неспецифические симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, наблюдающиеся при остром гепатите. Вслед за этим развивается желтуха, сопровождающаяся обесцвеченным стулом и потемнением мочи, а также увеличением и болезненностью печени. Биохимическое исследование выявляет повышение активности печёчных ферментов, указывающее на наличие цитолиза гепатоцитов. Повышается уровень γ -глобулинов в сыворотке.

У выздоравливающих больных уровень билирубина в сыворотке начинает снижаться со 2–3-й недели. При неблагоприятном течении печень уменьшается и больной

умирает от печёночной недостаточности. Смертность среди лиц с установленным диагнозом велика – выше, чем среди больных со sporadическим вирусным гепатитом. При развитии печёночной прекомы или комы смертность достигает 70%.

Гистологические изменения в печени могут ничем не отличаться от картины, наблюдаемой при остром вирусном гепатите [74]. При умеренной активности выявляются пёстрые некрозы, зона которых расширяется и может диффузно охватить всю печень с развитием её коллапса. Часто развиваются мостовидные некрозы; воспалительная инфильтрация выражена в разной степени. Иногда впоследствии развивается хронический гепатит.

Механизм такого поражения печени, возможно, заключается либо в непосредственном повреждающем действии токсичных метаболитов лекарств, либо в их опосредованном действии, когда эти метаболиты, выступая в роли гаптенa, связываются с белками клеток и вызывают иммунное повреждение печени (см. рис. 18-5).

Лекарственный гепатит могут вызвать многие препараты. Иногда это свойство препарата обнаруживают уже после того, как он поступает в продажу. Сведения об отдельных препаратах можно получить в специальных руководствах [43, 194, 229]. Детально описаны токсические реакции на изониазид, метилдофу и галотан, хотя они могут возникнуть и при применении других препаратов. Каждый отдельный препарат может вызывать несколько видов реакций, и проявления острого гепатита, холестаза и аллергической реакции могут сочетаться.

Реакции обычно протекают тяжело, особенно если не прекратить приём лекарства. В случае развития ФПН может потребоваться трансплантация печени (см. главу 8). Эффективность применения кортикостероидов не доказана.

Острый лекарственный гепатит особенно часто развивается у женщин старшего возраста, в то время как у детей он наблюдается редко.

Изониазид

Описано тяжёлое поражение печени у 19 из 2231 здорового служащего, которому с связи с положительной туберкулиновой пробой был назначен изониазид. Симптомы поражения появились в течение 6 мес после начала приёма препарата; у 13 больных развилась желтуха, 2 больных умерли [48].

После ацетилирования изониазид превращается в гидразин, из которого под действием лизирующих ферментов образуется мощное ацетилирующее вещество, вызывающее некрозы в печени (рис. 18-18) [124].

Токсическое действие изониазида усиливается при одновременном приёме его с индукторами ферментов, например с рифампицином [188], а также с алкоголем, анестетиками и парацетамолa. Значительно увеличивается смертность при сочетании иониазида с пиразинамидом [38]. В то же время ПАСК замедляет синтез ферментов и, возможно, этим объясняется относительная безопасность применявшейся ранее для лечения туберкулёза комбинации ПАСК с изониазидом.

У людей, относящихся к «медленным» ацетилаторам, активность фермента N-ацетилтрансферазы снижена или отсутствует [57]. Как сказывается способность к ацетилированию на гепатотоксичности изониазида, неизвестно, тем не менее установлено, что у японцев «быстрые» ацетилаторы более чувствительны к изониазиду [226].

Возможно, повреждение печени происходит с участием иммунных механизмов. Однако аллергические проявления не наблюдаются, а частота субклинического повреждения печени очень велика – от 12 до 20%.

В течение первых 8 нед лечения часто наблюдается повышение активности трансаминаз. Обычно оно протекает бессимптомно, и даже на фоне продолжения приёма изониазида их активность в дальнейшем снижается. Тем не менее активность трансаминаз следует определять до и после начала лечения через 4 нед. При её повышении анализы повторяют с интервалом 1 нед. При дальнейшем повышении активности трансаминаз препарат необходимо отменить.

Клинические проявления

Тяжёлый гепатит чаще развивается у лиц старше 50 лет, особенно у женщин. Через 2–3 мес лечения могут появляться неспецифические симптомы: анорексия и уменьшение массы тела [127]. Через 1–4 нед развивается желтуха.

После прекращения приёма препарата гепатит обычно быстро разрешается, но, если развивается желтуха, смертность достигает 10% [13].

Тяжесть гепатита значительно увеличивается, если после развития клинических проявлений или повышения активности трансаминаз приём препарата продолжается. Если после начала лечения прошло более 2 мес, гепатит протекает более тяжело [13]. Недоедание и алкоголизм усугубляют повреждение печени [138].

При биопсии печени выявляют картину острого гепатита. Продолжение приёма препарата способствует переходу острого гепатита в хронический [116]. Отмена препарата, по-видимому, предупреждает дальнейшее прогрессирование поражения.

Рифампицин

Рифампицин обычно применяют в сочетании с изониазидом. Рифампицин и сам по себе может вызывать лёгкий гепатит, но обычно он протекает как проявление общей аллергической реакции.

Метилдофа

При лечении метилдофой повышение активности трансаминаз, обычно исчезающее даже на фоне продолжающегося приёма препарата, описано в 5% случаев. Возможно, это повышение связано с действием метаболита, поскольку в микросомах человека метилдофа может превращаться в мощное арилирующее вещество.

Кроме того, возможны иммунные механизмы гепатотоксичности препарата, связанные с активацией метаболитов и продукцией специфических антител.

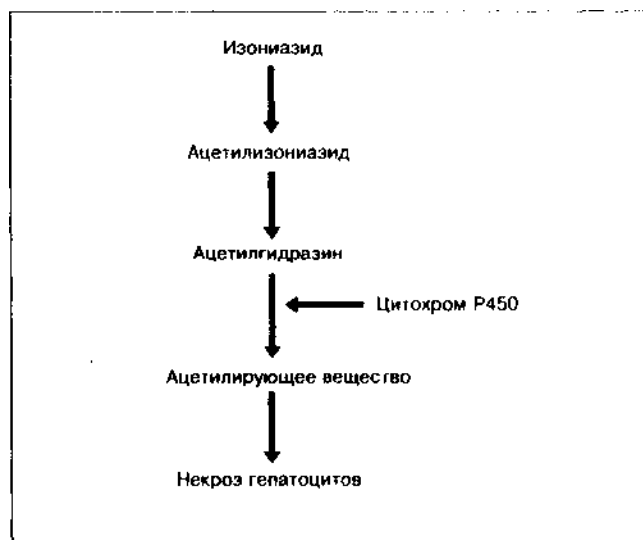


Рис. 18-18. Возможный механизм повреждения печени изониазидом.

Поражение чаще наблюдается у женщин в постменопаузе, принимающих метилдофу более 1–4 нед. Обычно гепатит развивается в течение первых 3 мес лечения. Гепатиту может предшествовать кратковременная лихорадка. При биопсии печени выявляют мостовидные и мультилобулярные некрозы. В острой стадии возможен летальный исход, однако обычно после отмены препарата состояние больных улучшается.

Другие антигипертензивные препараты

Метаболизм других антигипертензивных препаратов, как и дебризохина, определяется генетическим полиморфизмом цитохрома P450-II-D6 [96]. Установлена гепатотоксичность метопролола [96], атенолола [175], лабеталола [29], ацебутолола [198] и производных гидралазина [197].

Эналаприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) может вызывать гепатит, сопровождающийся эозинофилией [164]. Верапамил также способен вызывать реакцию, напоминающую острый гепатит [58].

Галотан

Поражение печени, вызванное галотаном, наблюдается очень редко. Оно протекает либо мягко, проявляясь только повышением активности трансаминаз, либо фульминантно (обычно у больных, уже подвергавшихся воздействию галотана).

Механизм

Гепатотоксичность продуктов восстановительных реакций усиливается при гипоксемии. Продукты окислительных реакций при этом также активны. Активные метаболиты вызывают ПОЛ и инактивацию ферментов, обеспечивающих метаболизм лекарства.

Галотан накапливается в жировой ткани и выделяется медленно; галотановый гепатит часто развивается на фоне ожирения.

Учитывая развитие галотанового гепатита, как правило, при повторных введениях препарата, а также характер лихорадки и развитие в ряде случаев эозинофилии и кожных высыпаний, можно предполагать участие иммунных механизмов. При галотановом гепатите в сыворотке выявляются специфические антитела к микросомальным белкам печени, с которыми связываются метаболиты галотана [121].

У больных и членов их семей выявляется повышенная цитотоксичность лимфоцитов. Чрезвычайная редкость фульминантного гепатита свидетельствует о возможности у предрасположенных лиц биотрансформации препарата по необычному механизму и/или патологической реакции тканей на полярные метаболиты галотана.

Клинические проявления

У больных, у которых обезболивание галотаном проводят повторно, галотановый гепатит развивается значительно чаще. Особенно высок риск у тучных пожилых женщин. Возможно поражение печени и у детей [83].

Если токсическая реакция развивается при первом введении галотана, то лихорадка, обычно с ознобом, сопровождающаяся недомоганием, неспецифическими диспепсическими явлениями и болями в правом верхнем квадранте живота, появляется не ранее чем через 7 сут (от 8-х до 13-х суток) после операции. В случае многократного галотанового обезболивания повышение температуры отмечается на 1–11-е сутки после операции (рис. 18–19). Вскоре после лихорадки, обычно через 10–28 сут после первого введения галотана и через 3–17 сут в случае повторного галотанового обезболивания, развивается желтуха. Промежуток времени между лихорадкой и появлением желтухи, примерно равный 1 нед, имеет диагностическое значение и позволяет исключить другие причины послеоперационной желтухи.

Количество лейкоцитов в крови обычно нормальное, иногда возможна эозинофилия. Уровень билирубина в сыворотке может быть очень высоким, особенно в случаях летального исхода, но у 40% больных не превышает 170 мкмоль/л (10 мг%). Галотановый гепатит может протекать и без желтухи. Активность трансаминаз соответствует значениям, свойственным вирусному гепатиту. Иногда наблюдается значительное повышение активности

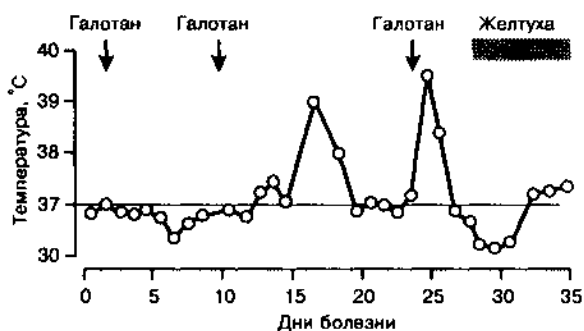


Рис. 18-19. Гепатит, развившийся при неоднократном воздействии галотана. Следует обратить внимание на развитие лихорадки после обезболивания. Желтуха появилась после третьего обезболивания, после чего быстро развилась прекома, перешедшая на 4-е сутки в глубокую кому. На 7-й день наступила смерть.

ЩФ сыворотки. При развитии желтухи летальность существенно возрастает. По данным одного исследования, из 310 больных галотановым гепатитом умерли 139 (46%). При развитии комы и значительном увеличении ПВ шансов на выздоровление практически нет.

Изменения в печени

Изменения в печени могут ничем не отличаться от свойственных острому вирусному гепатиту (рис. 18-20). Лекарственную этиологию можно заподозрить на основании лейкоцитарной инфильтрации синусоидов, наличия гранулём и жировых изменений. Некрозы могут быть субмассивными и сливными или массивными [10].

Кроме того, на 1-й неделе картина поражения печени может соответствовать прямому повреждению метаболитами с массивными некрозами гепатоцитов зоны 3, охватывающими две трети каждого ацинуса и более (рис. 18-21).

Заключение

При малейшем подозрении даже на слабовыраженную реакцию после первого галотанового обезболивания повторное введение галотана недопустимо. Перед введением любого другого анестетика следует тщательно проанализировать историю болезни.

Заболевания печени не увеличивают риск осложнений.

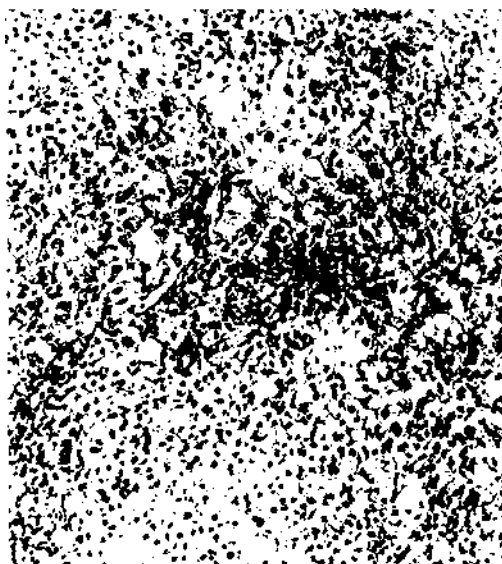


Рис. 18-20. Галотановый гепатит. Гистологическое исследование выявляет инфильтрацию преимущественно мононуклеарными клетками, центроzonальный некроз и набухание гепатоцитов, разрушение печёночных

балок. Гистологическая картина практически неотличима от изменений при остром вирусном гепатите. Окраска гематоксилином и эозином, х97.

Повторную анестезию галотаном можно проводить не ранее чем через 6 мес после первой. Если возникает необходимость в операции до истечения этого срока, следует использовать другой анестетик.

Энфлюран и *изофлюран* метаболизируются в гораздо меньшей степени, чем галотан, а плохая растворимость в крови обуславливает их быстрое выделение с выдыхаемым воздухом. Следовательно, образуется меньше токсичных метаболитов. Тем не менее при повторном использовании изофлюрана отмечали развитие ФПН [21, 170]. Хотя описаны случаи повреждения печени после назначения энфлюрана [105], они всё же чрезвычайно редки. Несмотря на большую стоимость, эти препараты более предпочтительны, чем галотан, но применять их через короткие интервалы не следует. После галотанового гепатита сохраняются антитела, которые могут «распознавать» метаболиты энфлюрана. Поэтому замена галотана на энфлюран при повторных анестезиях не снизит риск развития повреждения печени у больных при наличии предрасположенности.

Кетоконазол (низорал)

Клинически значимые реакции печени при лечении кетоконазолом развиваются очень редко. Тем не менее у 5–10% больных, принимающих это лекарство, отмечается обратимое повышение активности трансаминаз.

Поражение наблюдается в основном у пожилых больных (средний возраст 57,9 года), чаще у женщин, обычно при длительности лечения более 4 нед; приём препарата менее 10 сут токсической реакции не вызывает [192]. При гистологическом исследовании часто выявляют холестаза [91], который может стать причиной смерти.

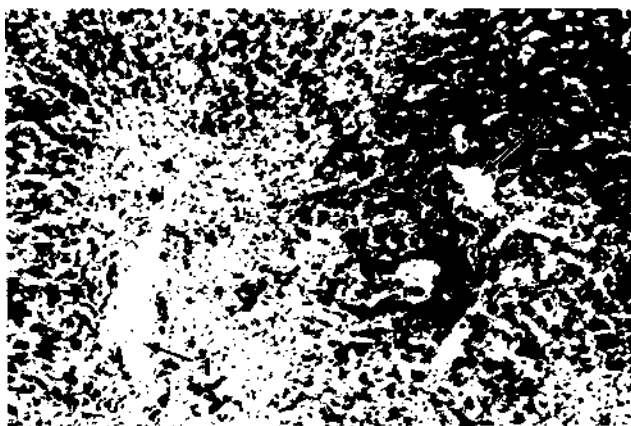


Рис. 18-21. Повреждение печени галотаном. В центроzonальных областях (1) отчётливо виден сформировавшийся некроз, воспалительной реакции в портальных зонах (2) нет. Окраска гематоксилином и эозином, х220. См. также цветную иллюстрацию на с. 778.

Реакция относится к идиосинкразии, но не является иммунной, поскольку при ней редко отмечаются лихорадка, сыпь, эозинофилия или гранулёматоз. Описано два случая смерти от массивных некрозов печени, в основном зоны 3 ацинусов.

Гепатотоксичность может быть свойственна и *более современным противогрибковым средствам* — флуконазолу и итраконазолу.

Цитотоксические препараты

Гепатотоксичность этих препаратов и ВОБ уже рассмотрены выше.

Флутамид, антиандрогенный препарат, применяемый для лечения рака предстательной железы, может вызывать как гепатит, так и холестатическую желтуху [37, 166].

Острый гепатит могут вызывать ципротерон [16] и этопозид.

Средства, влияющие на нервную систему

Такрин, препарат для лечения болезни Альцхаймера, почти у 13% больных вызывает гепатит [61]. Повышение активности трансаминаз, обычно в течение первых 3 мес лечения, отмечается у половины больных [218]. Клинические проявления наблюдаются редко.

При отмене препарата активность трансаминаз снижается, при возобновлении приёма обычно не превышает норму, что позволяет предположить возможность адаптации печени к такрину. Случаев смерти от гепатотоксического действия препарата не описано, тем не менее в течение первых 3 мес лечения такрином следует контролировать активность трансаминаз.

Пемолин — стимулятор центральной нервной системы, применяемый у детей, вызывает острый гепатит (вероятно, обусловленный метаболитом), который может привести к смерти больных [132].

Дисульфирам, применяемый для лечения хронического алкоголизма, вызывает острый гепатит, иногда фатальный [26].

Глафенин. Реакция печени на этот анальгетик развивается в течение 2 нед — 4 мес после начала приёма. Клинически она напоминает реакцию на цинхофен. Из 12 больных с токсической реакцией на глафенин 5 погибли [191].

Клозатин. Этот препарат для лечения шизофрении может вызвать ФПН.

Препараты никотиновой кислоты пролонгированного действия (ниацин)

Препараты никотиновой кислоты пролонгированного действия (в отличие от кристаллических форм) могут оказывать гепатотоксическое действие.

Токсическая реакция развивается через 1–4 нед после начала лечения в дозе 2–4 мг/сут, проявляется психозом и может быть фатальной [31].

Хронический лекарственный гепатит

По клиническим, биохимическим, серологическим и гистологическим проявлениям хронический лекарственный гепатит чрезвычайно напоминает аутоиммунный хронический гепатит. При отмене лекарства состояние больных улучшается. В некоторых случаях обнаруживаются антитела к органеллам [116].

Впервые хронический лекарственный гепатит был описан после приёма слабительного средства оксифенисатина ацетата, который в настоящее время в большинстве стран мира уже не применяют [156]. Хронический активный лекарственный гепатит может развиваться латентно, без эпизода острого гепатита при многолетнем приёме метилдофы. После отмены препарата состояние больных улучшается [116].

Нитрофурантоин также может вызывать хронический гепатит, чаще у женщин, в сроки от 4 нед до 11 лет после начала приёма лекарства [14].

Кроме того, хронический лекарственный гепатит могут вызывать также *клометацин*, *фенофибрат*, *изониазид*, *папаверин*, *миноциклин* и *дантролен*. Миноциклин может вызвать изменения, напоминающие картину хронического аутоиммунного лекарственного гепатита [55].

Реакции гиперчувствительности

Многие лекарства могут вызывать реакции гиперчувствительности разной степени тяжести с вовлечением печени, которые проявляются желтухой, сыпью, артритами, а также гемолитической анемией и эозинофилией. Иногда эти реакции напоминают инфекционный мононуклеоз. Они обычно развиваются в течение первых 4 нед лечения и, как правило, при повторном приёме препарата. Провокационные пробы обычно положительны. Наблюдается сочетание картины острого гепатита с паренхиматозными канальцевыми поражениями. При биопсии выявляют очаговые пёстрые некрозы гепатоцитов, лимфоцитарную, а иногда и эозинофильную инфильтрацию портальных зон. В некоторых случаях обнаруживаются гранулёмы (рис. 18-22).

Сульфаниламиды и их производные

Сульфасалазин. Поражение печени является одним из проявлений системной реакции, в том числе сывороточной болезни. Срок приёма препарата обычно не превышает 1 мес. Повторный приём сульфасалазина также вызывает аллергическую реакцию. Возможен смертельный исход. Выявлена связь с наличием антигена HLA-B8-DR3 [157]. Аллергическая реакция на сульфасалазин может развиваться и у детей.

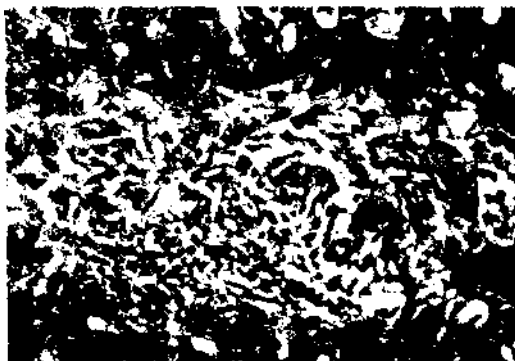


Рис. 18-22. Гранулематозный гепатит, вызванный карбамазепином. См. также цветную иллюстрацию на с. 778.

Котримоксазол (септрин) (см. с. 358). *Пириметамин/сульфадоксин (фанзидар).* Реакция на этот препарат сопровождается тяжёлым поражением кожи и транзиторным повреждением печени. В некоторых случаях реакция может быть смертельной [231]. Гепатотоксический эффект обусловлен, вероятно, сульфадоксином.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Большинство НПВП гепатотоксично. Их повреждающее действие обычно проявляется по типу идиосинкразии или аллергии [149]. При лёгкой реакции происходит лишь повышение активности трансаминаз. При тяжёлых реакциях может развиваться печёночная недостаточность со смертельным исходом. Острое поражение печени с клиническими проявлениями наблюдается редко [24], тем не менее в течение первых 6 мес лечения нужно контролировать активность трансаминаз.

Токсичность салицилатов зависит от дозы, продолжительности лечения и возраста больного. Особенно высок риск у молодых лиц.

Сулиндак (клинорил). Описано 91 наблюдение реакции гиперчувствительности на препарат; в 4 случаях она закончилась смертью больного [199]. Реакция сопровождается повреждением гепатоцитов или холестазом, или возможны оба механизма. Диагностировать аллергическую реакцию можно на основании лихорадки, сыпи, тошноты,

рвоты, иногда эозинофилии, а также появления этих симптомов через 8 нед после начала лечения.

Диклофенак (вольтарен) [6, 75]. Обычно реакция наблюдается у пожилых женщин, которые принимают препарат по поводу остеоартрита, и проявляется желтухой, гепатомегалией, анорексией и тошнотой. В сыворотке иногда выявляются антинуклеарные антитела, которые могут стать причиной ошибочной диагностики аутоиммунного поражения печени [176]. В течение первых 8 нед лечения нужно контролировать показатели функции печени. Реакция может быть фатальной. Провокационные пробы обычно положительны.

Пироксикам — препарат с длительным периодом полувыведения, который также оказывает гепатотоксическое действие. Реакция на пироксикам развивается через 1,5–15 мес лечения и может закончиться смертью больного [141].

Аллергические реакции на *индометацин* наблюдаются чрезвычайно редко.

Аллопуринол может вызывать поражение печени с образованием гранулём, окружённых фибриновым кольцом [190, 210J.

Пропafenон может вызывать реакцию, напоминающую острый гепатит, при которой возможен смертельный исход [1251.

Гидроксихлорохин может вызвать ФПН.

Фелден и *напроксен* изредка могут вызывать нарушение функции печени.

Каких-либо реакций при лечении *ибупрофеном* не описано.

Антитиреоидные препараты

Пропилтиоурацил. В течение первых 2 мес лечения часто наблюдается преходящее повышение активности трансаминаз, которое обычно клинически не проявляется. Приём препарата можно продолжать, если нет клинических симптомов поражения печени и повышения уровня билирубина в сыворотке [106].

Карбимазол [137], так же как и *тиамазол*, вызывает холестаза [135].

Хинидин [85] и хинин

Реакция на хинидин и хинин в виде сыпи и лихорадки наблюдается через 6–12 дней после начала лечения. Биопсия печени выявляет воспалительную инфильтрацию и гранулёмы. Незамедлительная отмена препарата приводит к выздоровлению; продолжение приёма может вызвать хроническое поражение печени.

Дилтиазем

В течение первых 18 сут приёма дилтиазема, относящегося к антагонистам кальция, могут наблюдаться лихорадка, головная боль и повышение активности трансаминаз. При биопсии выявляют многочисленные гранулёмы [169].

Бензбромарон, применяющийся при лечении подагры, вызывает повреждение гепатоцитов [207].

Противосудорожные средства

Затянувшиеся судорожные припадки у детей могут вызвать острое ишемическое повреждение зоны 3 ацинуса [204]. При этом активность печёночных ферментов в сыворотке значительно повышается и вновь снижается через 2 нед.

Фенитоин (дилантин). Реакция на этот препарат обычно развивается у взрослых через 2–4 нед лечения. По своим проявлениям она напоминает инфекционный мононуклеоз и обычно сопровождается эозинофилией.

При развитии желтухи летальность достигает 50%. Причиной смерти обычно оказывается стрептококковая инфекция кожи. Возможно, у больных имеется генетический дефект [184], обуславливающий накопление токсичного метаболита. Целеобразно применение кортикостероидов.

Дантролен. По данным литературы [205], приём дантролена в течение более 60 дней сопровождался изменениями биохимических показателей у 1,8% больных, причём у трети из них развилась желтуха. Из 29 больных, у которых реакция сопровождалась желтухой, 7 погибли [205]. При гистологическом исследовании печени выявляются холангит, хронический активный гепатит и цирроз. Гепатотоксичность дантролена ограничивает его применение в качестве миорелаксанта.

Карбамазепин. Спектр изменений в печени, вызываемых карбамазепином, довольно широк, но чаще наблюдается некроз гепатоцитов, сопровождающийся образованием гранулём (см. рис. 18-22). Иногда возможны симптомы холангита: зуд, лихорадка, боль в правом верхнем квадранте живота, а гистологическое исследование может выявить выраженный холестаз [95].

Лечебные травы и общеукрепляющие средства

При лечении витамином А и препаратами мышьяка возможно развитие фиброза печени. Никотиновая кислота может вызывать некроз гепатоцитов.

Лечебные травы также могут оказывать гепатотоксическое действие. Так, при применении крестовника и окопника аптечного может развиваться ВОБ. Составы растительного происхождения, применяемые для лечения стресса, могут содержать шлемник; валериана может вызывать острый гепатит [114]. Листья чапарреля, применяемые при инфекциях, вызывают подострый некроз печени [17].

Дубровник может вызвать гепатит, а иногда и острый некроз печени со смертельным исходом [98]. Токсичный метаболит образуется ферментом Р453А [109].

Китайские препараты растительного происхождения, применяемые для лечения атопической бронхиальной астмы, также могут оказывать гепатотоксическое действие [56].

Цзинь бу хван, применяемый при бессоннице, может вызвать острый гепатит [223].

При любом заболевании печени неясной этиологии следует исключить применение общеукрепляющих средств как возможной причины.

Канальцевый холестаз

Канальцевый холестаз может развиваться при лечении *андрогенами и эстрогенами*. Типичным примером может служить холестаз, возникающий при применении пероральных контрацептивов. Выраженность холестаза зависит от содержания в препарате активных ингредиентов. Основное повреждающее действие оказывают эстрогены, а прогестины могут усиливать это действие.

В результате приёма гормональных препаратов ток желчи, не зависящий от жёлчных кислот, уменьшается, что, по-видимому, вызвано подавлением активности Na^+ , K^+ -АТФазы. Уменьшается текучесть мембран синусоидов. Нарушение плотных контактов повышает проницаемость стенки канальцев. Поражение цитоскелета приводит к снижению сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов [145].

Обычно, хотя и не всегда, поражение печени вызывает тестостерон, алкилированный в положении С 17; при этом вызываемые им изменения зависят от дозы и обратимы, даже если препарат принимался в больших дозах и в течение многих лет [112].

Реже причиной развития канальцевого холестаза бывают норэтандролон, метилтестостерон, норандростенолон, станозолол [41], мегэстрол [45] и даназол [182].

Высокому риску холестатической реакции на лечение эстрогенами подвержены женщины с наследственной предрасположенностью к развитию холестаза беременных (см. главу 25). Также очень высок риск при назначении препаратов на доклинической стадии ПБЦ. Теоретически приём пероральных контрацептивов на фоне ост-

рого гепатита должен вызвать выраженную желтуху и зуд. Однако на практике этого не наблюдается, и женщины, выздоравливающие от гепатита, могут при желании продолжать приём пероральных контрацептивов без риска поражения печени.

Зуд может появляться при различном уровне билирубинемии. Активность трансаминаз может повыситься и примерно у трети больных в 5 раз превышает норму. Активность ЩФ может быть низкой и не соответствует другим показателям [18].

Биопсия печени выявляет нормальную архитектонику, холестаза в зоне 3 и перизональную клеточную реакцию. При электронной микроскопии обнаруживают холестаза и умеренное повреждение гепатоцитов.

Прогноз благоприятный. Желтуха лишь в редких случаях бывает выраженной и длительной [107], чаще описанные изменения подвергаются обратному развитию после отмены препарата. При возобновлении лечения возможны рецидивы холестаза.

Циклоспорин А

У крыс циклоспорин А подавляет АТФ-зависимый транспорт жёлчных кислот и может вызывать холестаза [76]. У человека клинически значимый холестаза развивается редко, он поддаётся лечению урсодезоксихолевой кислотой [148].

Циклоспорин А метаболизируется ферментом Р450-III-А (см. рис. 18-4). Взаимодействие с другими лекарствами, например с кетоконазолом и эритромицином, обусловлено индукцией и конкурентным ингибированием ферментов [216].

Паренхиматозно-канальцевый холестаза

Паренхиматозно-канальцевый холестаза – поражение печени, характеризующееся преимущественно холестазом, который сочетается с повреждением гепатоцитов. В развитии паренхиматозно-канальцевого холестаза предполагается ведущая роль иммунных механизмов. При этом повреждение, обусловленное реакцией гиперчувствительности, сочетается с лекарственным поражением по типу гепатита.

Холестаза обычно выражен умеренно, но может быть тяжёлым и длиться многие месяцы или даже годы.

Острый холангит, развивающийся на ранних стадиях, в последующем переходит в хронический, для которого характерна дуктопения – отсутствие междольковых жёлчных протоков не менее чем в 50% мелких портальных трактов [34]. Обычно больные выздоравливают, но иногда могут возникнуть показания к трансплантации печени.

Холестаза вызывают многие лекарства. Особенно большое значение имеют препараты пенициллинового ряда (аугментин, флуклоксациллин), сульфаниламиды (септрин, бактрим), эритромицины, промазины и прокарбазин (рис. 18-23).

Хлорпромазин

Холестаза развивается только у 1–2% больных, принимающих хлорпромазин. Реакция не зависит от дозы и в 80–90% случаев проявляется в течение первых 4 нед лечения. Холестаза может сочетаться с проявлениями реакции гиперчувствительности, в частности с обнаружением эозинофильной инфильтрации в ткани печени (рис. 18-24). Это свидетельствует в пользу идиосинкразии.

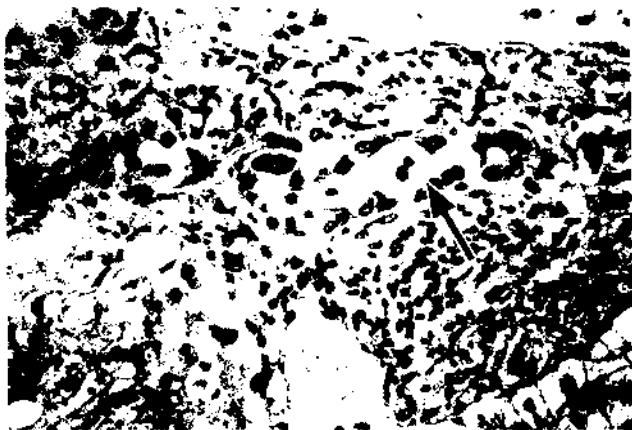


Рис. 18-23. Хронический холестаз, обусловленный прокарбазином. Биопсия печени выявляет изменения в зоне 1: значительное расширение портальных трактов с инфильтрацией преимущественно мононуклеарными клетками, умеренным фиброзом и наличием повреждённого жёлчного протока (указан стрелкой). Желтуха сохранялась 6 мес и закончилась выздоровлением. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 779.**

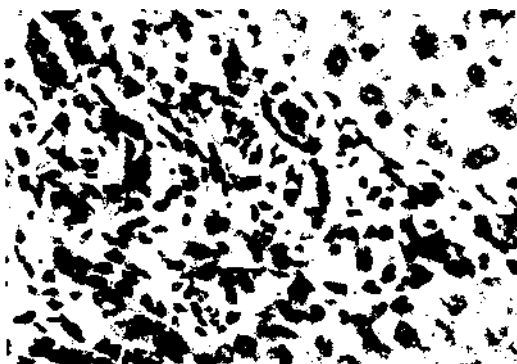


Рис. 18-24. Гепатит, вызванный хлорпромазином. Инфильтрация портальных зон со значительным количеством эозинофилов. **См. также цветную иллюстрацию на с. 779.**

Хлорпромазин снижает активность клеток канальцев и уменьшает ток жёлчи [80]. Свободные радикалы хлорпромазина могут повреждать клетки печени.

Генетические различия в биотрансформации и выведении хлорпромазина в жёлчь теоретически могут вести к избирательному накоплению вызывающих холестаз метаболитов [219]. Причины отсроченного развития желтухи и отсутствия зависимости её от дозы препарата пока не установлены.

Клинические проявления

Начало реакции на хлорпромазин с продромального периода, длящегося 4–5 сут, может напоминать острый вирусный гепатит. Одновременно с предвестниками или в течение недели развивается холестатическая желтуха, которая исчезает через 1–4 нед. Появлению желтухи может предшествовать зуд. Синдром обычно заканчивается полным выздоровлением.

Биохимический анализ крови выявляет признаки холестатической желтухи. Иногда единственным проявлением может быть стойкое повышение активности ЩФ. В самом начале реакции возможна эозинофилия.

Гистологическая картина

При микроскопии обнаруживают холестаз, а в портальных зонах — выраженную инфильтрацию мононуклеарными клетками и значительным количеством эозинофилов

(см. рис. 18-24). Даже в неосложненных случаях можно обнаружить признаки повреждения гепатоцитов. Кроме того, возможно образование гранулём.

Прогноз и лечение

Смертельный исход при желтухе, вызванной хлорпромазином, наблюдается редко.

Иногда желтуха может сохраняться более 3 мес, а у некоторых больных – даже до 3 лет [153]. Клинически это проявляется стойким холестазом со стеатореей и уменьшением массы тела – картиной, напоминающей ПБЦ. Однако в отличие от ПБЦ гепатоканаликулярный холестаз начинается более остро, не склонен к прогрессированию и обычно заканчивается выздоровлением. Тем не менее сохранение холестаза более 6 мес само по себе может приводить к билиарному циррозу, в связи с которым в дальнейшем может потребоваться трансплантация печени.

Антимитохондриальные антитела, наличие которых свидетельствует о ПБЦ, либо отсутствуют, либо выявляются в низких титрах.

При неосложнённом течении желтухи, вызванной хлорпромазином, необходимости в лечении нет, так как она проходит самопроизвольно. Назначение кортикостероидов не влияет на её течение. Уменьшению зуда может способствовать применение урсодезоксихолевой кислоты.

Другие производные фенотиазина

Аналогичная по существу клиническая картина может наблюдаться при лечении другими производными фенотиазина, например промазином, прохлорперазином, мепазинном, трифлуоперазином.

Пенициллины

Исключительно редко причиной повреждения печени может служить *амоксциллин* [32]. Однако в сочетании с клавулановой кислотой (*аугментин*) он может вызвать холестаз, особенно у мужчин и у пожилых людей; холестаз при этом обычно (хотя и не всегда) сохраняется недолго [97, 168].

Флуклосациллин вызывает холестатическую желтуху, обычно у пожилых больных, принимающих препарат более 2 нед [42]. Желтуха может развиваться в течение 8 нед и даже после отмены препарата, что затрудняет выяснение её истинной причины. Холестаз может принять хроническое течение.

Сульфаниламиды

При приёме триметоприм/сульфаметоксазола (*септрин, бактрим*) иногда развивается холестаз, который обычно сохраняется не более 6 мес [2, 202]. Однако в некоторых случаях он может разрешиться лишь через 1–2 года [86].

Эритромицины

Чаще реакции связаны с приёмом эстолата эритромицина, но возможны и при лечении пропионатом и этилсукцинатом эритромицина и кларитромицином (6-О-метилэритромицин).

Назначение этилсукцината эритромицина двум больным, перенесшим 12 и 15 лет назад аллергическую реакцию на эстолат эритромицина, вызвало холестатическую реакцию [81].

Реакция развивается в течение 1–4 нед после начала приёма препарата и проявляется болями в правом верхнем квадранте живота (иногда выраженными, симулирующими заболевание жёлчевыводящих путей), лихорадкой, зудом и желтухой. В крови обнаруживаются эозинофилия и атипичные лимфоциты.

При биопсии печени выявляются холестаза, повреждение гепатоцитов и ацидофильные тельца. Стенки жёлчных протоков в портальных зонах инфильтрованы лейкоцитами и эозинофилами, в клетках протоков видны митозы. При аутопсии выявляют также воспаление жёлчного пузыря.

Нитрофурантоин

Нитрофурантоин и его производное нифуртоинол могут вызывать гепатит, иногда холестаза и даже развитие хронического активного гепатита [193]. Холестатическая реакция обычно развивается в течение первых 6 нед приёма лекарства, нередко сопровождается лихорадкой, высыпаниями и эозинофилией (рис. 18-25). При хроническом течении в крови могут появляться аутоантитела. После прекращения приёма препаратов состояние обычно улучшается, однако возможны прогрессирование и летальный исход вследствие печёночной недостаточности.

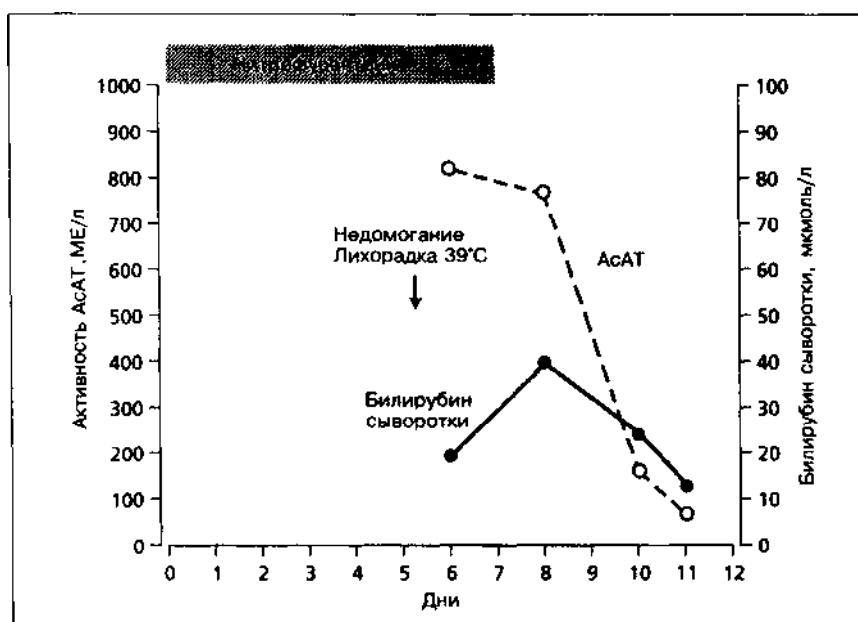


Рис. 18-25. Лечение инфекции мочевых путей нитрофурантоином привело через 5 сут к системной реакции, сопровождающейся желтухой. После прекращения приёма препарата состояние больного быстро улучшилось.

Галоперидол

Лечение галоперидолом иногда может вызвать холестатическую реакцию, напоминающую таковую при приёме хлорпромазина. Поражение печени может принять хроническое течение [36].

Циметидин и ранитидин [174, 209]

В очень редких случаях циметидин и ранитидин вызывают лёгкую холестатическую желтуху, обычно развивающуюся в течение 4 нед после начала их приёма и не опасную для жизни.

Пероральные гипогликемические препараты

Описано развитие холестазы при лечении хлорпропамидом [172], глибуридом и ацетогексамидом [151].

Другие причины холестаза

Длительный холестаз может развиваться при лечении ципрогептадином (анорексигенный препарат) [94] и тиабендазолом (см. рис. 18-23).

Кроме того, развитие холестаза возможно при лечении препаратами золота, тамоксифеном [15], азатиоприном, гидралазином [131], каптоприлом [150], пропафеноном [125] и эноксацином [4].

Пропоксифен

Пропоксифен — анальгетик, при лечении которым могут возникать рецидивирующая желтуха, боль и напряжение мышц в верхних отделах живота, симулирующие заболевания жёлчевыводящих путей [165].

Внутрипротоковый холестаз

При внутрипротоковом холестазе жёлчные протоки и каналцы заполнены сгустками концентрированной жёлчи; воспалительной реакции в окружающих протоки тканях нет. Сгустки содержат билирубин, который, по-видимому, связан с метаболитом лекарственного препарата. Особенно характерна такая картина для реакции на *беноксипрофен*, $T_{1/2}$ которого составляет у молодых людей 30 ч, а у пожилых — 111 ч [195]. Описано 5 случаев смерти пожилых больных, у которых приём беноксипрофена вызвал желтуху и почечную недостаточность. По-видимому, препарат и его метаболиты оказывают генерализованное токсическое действие. В связи с этим лечение беноксипрофеном в настоящее время запрещено.

Сладж (или сгущение) жёлчи

Синдром сладжа жёлчи развивается при лечении антибиотиком *цефтриаксоном*. Этот синдром может протекать бессимптомно или сопровождаться приступами жёлчной колики [139]. Его тяжесть зависит от дозы препарата [180]. Сладж жёлчи обусловлен нарушением как транспорта жёлчных кислот в печени, так и экскреции липидов с жёлчью. Густая жёлчь при сладже содержит в основном кальциевую соль цефтриаксона и небольшое количество холестерина и билирубина.

Склерозирующий холангит (см. главу 15)

Причинами склерозирующего холангита могут быть вливание в печёночную артерию цитотоксических препаратов, например 5-фторуридина [90] или тиабендазола [119], либо введение в эхинококковые кисты веществ [9], разрушающих сколексы. Описано развитие склерозирующего холангита при употреблении недоброкачественного растительного масла в Испании [186].

Развитие стриктур жёлчных протоков возможно также через 10 лет и более после *рентгенотерапии* с облучением верхней части живота [27, 50].

Опухоли печени

Связь гепатоаденомы, до настоящего времени очень редко встречающейся доброкачественной опухоли, с приёмом пероральных контрацептивов была установлена в 1973 г. [7]. Это осложнение встречается редко, но по мере увеличения продолжительности лечения, особенно если она превышает 48 мес, риск возникновения аденомы значительно увеличивается [39]. При этом особенно высок риск у женщин старше 30 лет, которые принимают препараты с высоким содержанием гормонов [163]. При использовании препаратов с меньшим содержанием гормонов частота развития аденомы снижается.

Описаны семейные случаи гепатоаденомы у лиц, никогда не принимавших пероральные контрацептивы [46].

У больных, которым проводится гемодиализ, назначение норэтистерона вызывает развитие аденомы [77].

Механизм развития опухолей печени

Механизм развития опухолей печени сложен (рис. 18-26). Хотя эстрогены и способствуют развитию аденомы [215], рецепторов к эстрогенам в аденоме нет. Можно предположить, что пероральные контрацептивы, индуцируя ферменты, усиливают канцерогенные свойства некоторых других веществ, увеличивая скорость образования их токсичных метаболитов, которые, возможно, обладают канцерогенными свойствами. Способность стероидов вызывать холестаз может усиливать канцерогенное действие некоторых веществ, в норме экскретируемых с жёлчью. Дополнительные индукции ферментов могут вызывать другие принимаемые одновременно препараты. Изменения в сосудах, вероятно, являются проявлением генерализованной вазодилатации, вызванной половыми гормонами, и аналогичны сосудистым звёздочкам и гипертрофии артерий эндометрия, наблюдающимся во время беременности.

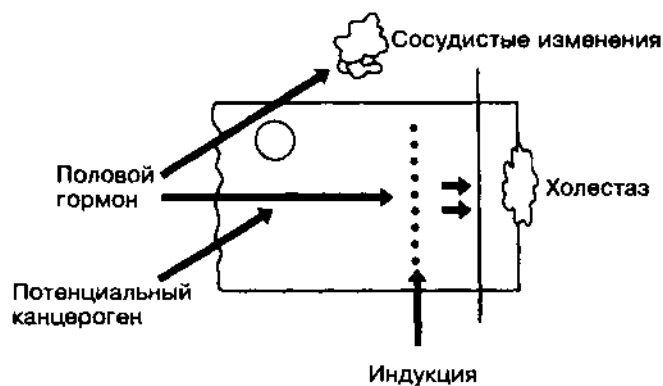


Рис. 18-26. Возможные механизмы образования опухолей печени под влиянием половых гормонов.

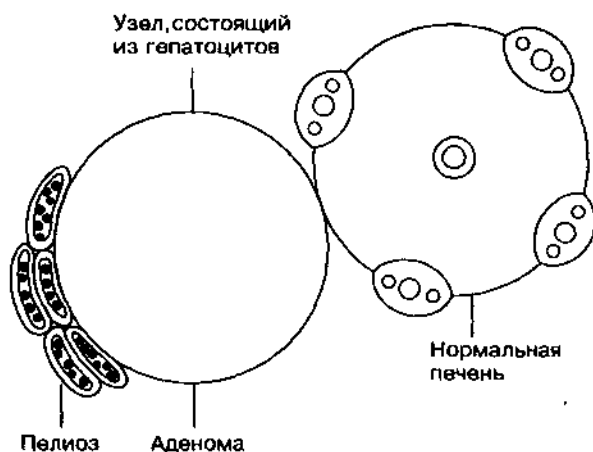


Рис. 18-27. Схематическое изображение аденомы печени, пелиоза и нормальной печени.

Аденома печени

Аденома печени — это гладкая инкапсулированная опухоль, которая встречается в виде одного, реже нескольких узлов. Размеры аденомы достигают 8–10 см, она обычно располагается субкапсулярно и в некоторых случаях имеет ножку. Чаще она развивается в правой доле. Микроскопически аденома состоит из слоев почти не изменённых гепатоцитов, не содержит порталных трактов и центральных вен (рис. 18-27 и 18-28). Характерно также отсутствие жёлчных протоков.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, невелик, однако при приёме этих препаратов в течение 8 лет и более он, вероятно, возрастает. Опухоль развивается в не поражённой циррозом печени, редко метастазирует и не склонна к инфильтрирующему росту [69].

У молодых женщин, страдающих ГЦК, развившейся в связи с приёмом пероральных контрацептивов, продолжительность жизни больше, симптомы заболевания менее выражены, а уровень α -фетопротейна (α -АФ) в сыворотке крови ниже, чем у больных, страдающих такой же формой рака, но никогда не принимавших контрацептивы. Опухоль, развившаяся на фоне приёма контрацептивов, содержит больше сосудов и чаще осложняется кровоизлиянием в брюшную полость.

Аденома печени редко трансформируется в ГЦК, но последняя может развиваться на месте регрессировавшей аденомы печени, индуцированной пероральными контрацептивами.

Показана связь между возникновением аденомы и ГЦК и приёмом даназола [44]. Развитие множественных аденом, которые могут малигнизироваться, описано также при гликогенозе I типа.

Аденома и фокальная нодулярная гиперплазия могут сопровождаться *сосудистыми изменениями*, которые проявляются в увеличении количества крупных артерий и вен, очаговом расширении синусоидов, наличии пелиоза. Иногда развиваются гемангиомы печени.

Клинические проявления [84]

Опухоль может не проявляться клинически и быть случайной находкой во время операции или при аутопсии, а также при обследовании с помощью методов визуализации, предпринимаемом по другому поводу.

Первым проявлением заболевания может быть пальпируемое объёмное образование в правом верхнем квадранте живота.

При кровоизлияниях в опухоль или её инфарктах появляется боль в животе, опухоль становится болезненной.

Разрыв опухоли приводит к внутрибрюшному кровотечению с его характерными проявлениями.

Сывороточные биохимические показатели могут быть нормальными. При некрозе и разрыве опухоли повышается активность трансаминаз и ЩФ. Уровень α -ФП в сыворотке не повышается.

Заболевание является относительным противопоказанием [^]пункционной биопсии печени, поскольку опухоль богата в'аскуляризована.

Локализация

Локализацию опухоли можно установить с помощью УЗИ. *Изотопное сканирование* обычно выявляет дефект наполнения. Однако оба эти метода, а также компьютерная томография (КТ) с контрастированием могут не выявить опухоль, если она близка по строению к нормальной ткани печени.

Магнитно-резонансная томография. На магнитно-резонансных томограммах, полученных как в T1-, так и в T2-режиме, аденомы обычно имеют повышенную плотность, что объясняется высоким содержанием в них жира [142].

На *артериограммах* (рис. 18-29 и 18-30) выявляют удлинение артерий, питающих опухоль, которые располагаются вокруг неё, отдавая ветви, проникающие в её толщу. Сосудистый рисунок опухоли неравномерный, возможны очаги кровоизлияния. Капиллярный рисунок усилен.

Лечение

Женщин, принимающих пероральные контрацептивы, особенно в течение многих лет, следует предупреждать об опасности развития опухолей. Риск развития ГЦК остаётся повышенным даже через 10 лет после прекращения приёма пероральных контрацептивов [200].

Хирурги склонны оперировать аденомы печени. Однако в большинстве случаев при неосложнённом течении более целесообразно проводить консервативную терапию. Аденомы часто бывают множественными. Неосложнённые аденомы после прекращения приёма гормонов могут регрессировать [22], хотя это происходит не всегда [120]. Необходимо предупреждать больных о возможности разрыва опухоли и разъяснять им значение обследования при необъяснимых болях в правом верхнем квадранте живота или при увеличении живота. Разрывы опухоли чаще случаются во время беременности. Женщинам, принимающим пероральные контрацептивы, следует регулярно проводить сканирование печени: вначале каждые 6 мес, в дальнейшем — 1 раз в год.

Хирургическое лечение показано при осложнениях, особенно при внутрибрюшном кровотечении или кровоизлиянии в опухоль, сопровождающихся выраженными болями в животе и анемией. Операция иссечения опухоли сопровождается минимальной летальностью и не приводит к каким-либо серьёзным последствиям [100]. При неоперабельной опухоли эмболизация её артерий позволяет уменьшить её размеры и частично устранить симптомы сдавления нижней полой вены [122].

Метастазы в лимфатические узлы могут подвергаться обратному развитию [201].

Фокальная нодулярная гиперплазия

Причинная связь фокальной нодулярной гиперплазии печени с приёмом пероральных контрацептивов выражена не столь отчетливо, как в случае аденомы печени. Фокальная нодулярная гиперплазия может развиваться и у мужчин, и даже у детей, но

чаще всего наблюдается у женщин детородного возраста, причём не только у принимающих пероральные контрацептивы.

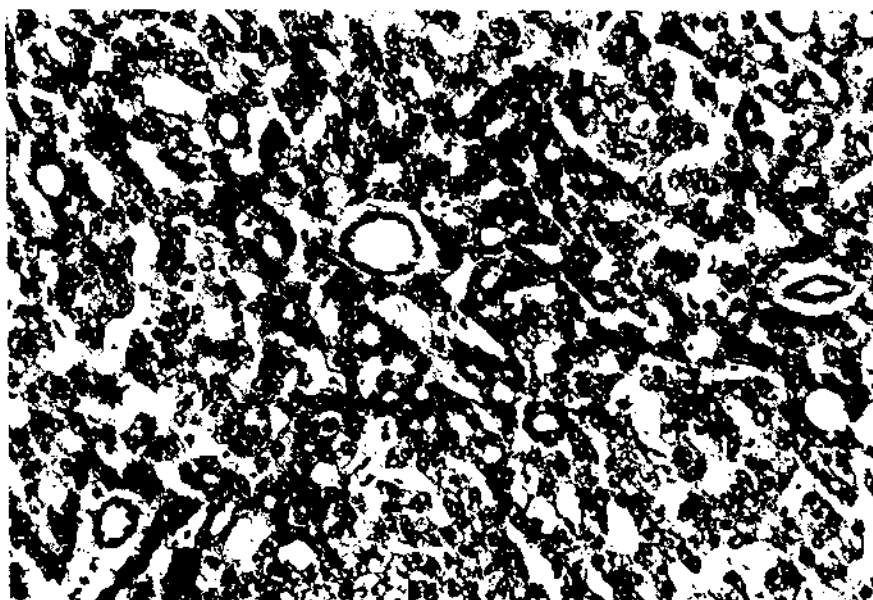


Рис. 18-28. Аденома печени. Слои почти не изменённых гепатоцитов на фоне отсутствия портальных трактов. Окраска гематоксилином и эозином, x185.



Рис. 18-29. Аденома печени, развившаяся на фоне приёма пероральных контрацептивов. На артериограмме чревного ствола растянутые ветви печёночной артерии огибают относительно мало васкуляризованный очаг поражения в верхней части правой доли печени.

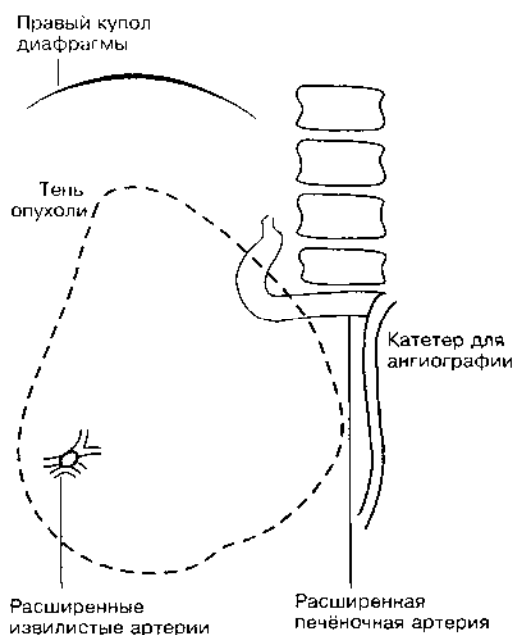


Рис. 18-30. Аденома печени, вызванная приёмом пероральных контрацептивов. На поздних стадиях ангиография чревного ствола выявила патологический сосудистый рисунок в опухоли, локализующейся в нижних отделах правой доли печени.

Фокальная нодулярная гиперплазия представляет собой образование с чёткими границами, лишённое собственной капсулы, развивающееся в неизменной ткани печени [212]. Она часто располагается под капсулой печени, но может также иметь ножку. Узлов может быть несколько, размеры их колеблются от 1 до 15 см, они могут располагаться в обеих долях печени. На разрезе в центральной части узла располагается звёздчатый рубец, содержащий артерию, от которого расходятся септы, разделяющие узел на доли, подобно тому как это наблюдается при циррозе печени (рис. 18-31 и 18-32). Кровоснабжение осуществляется через центральную артерию; сосудистый рисунок в узле может быть изменён. Могут также выявляться другие со-

судистые нарушения, например гемангиомы [214]. Узлы отличаются от аденом более крупными размерами и более богатой васкуляризацией. Возможно, этим объясняется их регрессия после прекращения приёма пероральных контрацептивов. Гистологически узлы содержат нормальные гепатоциты и клетки Купфера. Центральная часть узла представлена фиброзной тканью и пролиферирующими жёлчными протоками.

Заболевание может протекать бессимптомно; начальными проявлениями могут быть боль или пальпируемое объёмное образование в животе. Сывороточные биохимические показатели в неосложнённых случаях в пределах нормы.

Диагноз ставят на основании визуализационных методов исследования: УЗИ, КТ, а также артериографии, при которой сосудистый рисунок узла имеет вид спиц колеса.

Для дифференцирования фокальной нодулярной гиперплазии, содержащей увеличенное количество сосудов и характеризующейся нормальным поглощением изотопа, и гепатоаденомы, которая гиповаскулярна и выглядит как «холодный» узел, артериографию можно сочетать со сканированием печени. Усиленная магнитно-резонансная томография позволяет поставить диагноз в 70% случаев [28].

Тактика лечения зависит от течения заболевания [138]. При бессимптомном течении достаточно регулярного наблюдения с УЗИ. При наличии клинических проявлений прекращение приёма пероральных контрацептивов нередко позволяет достичь ремиссии. У части больных, особенно при развитии осложнений, показана резекция печени.

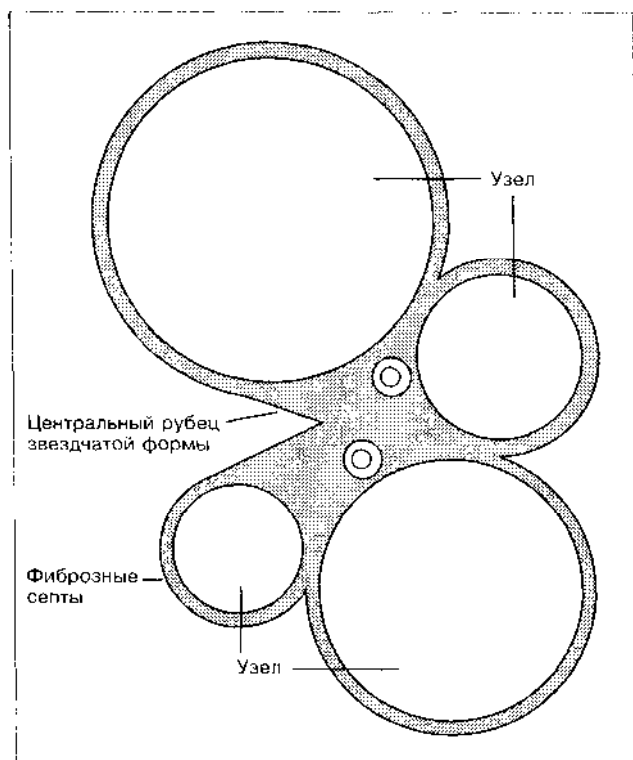


Рис. 18-31. Схема строения фокальной нодулярной гиперплазии.

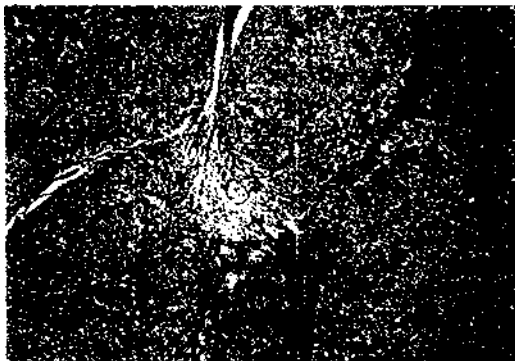


Рис. 18-32. Фокальная нодулярная гиперплазия. Виден центральный звездчатый рубец, содержащий артерию. См. также цветную иллюстрацию на с. 779.

Андрогенные гормоны и анаболические стероиды

При длительном применении C17-замещенных препаратов тестостерона и анаболических стероидов возможно развитие аденомы, пелиоза, узловой гиперплазии и, что особенно важно, ГЦК. Возможно также развитие ангиосаркомы. Основанием для назначения этих препаратов могут быть апластическая анемия, гипопитуитаризм, евнухоидизм, бесплодие, женский транссексуализм [221] и желание увеличить мышечную массу (у спортсменов) [30].

ГЦК, как правило относительно доброкачественного течения, чаще развивается при приеме мужских половых гормонов, чем женских, что, возможно, объясняется тем, что эти гормоны назначают в более высоких дозах. Изменения печени при лечении андрогенными гормонами развиваются особенно часто; в одном исследовании нарушение биохимических показателей функции печени было выявлено у 19 из 60 больных, получавших метил-тестостерон [221J.

Другие опухоли

Применение андрогенных гормонов и анаболических стероидов, винилхлорида [196], торотраста и неорганических препаратов мышьяка [160] может вызывать развитие *ангиосаркомы*. Прием пероральных контрацептивов [33, 47] и длительный контакт с винилхлоридом [49] (см. главу 35) могут также стать причиной развития *эпителиоидной ге-мангиоэндотелиомы*.

Заключение

Прежде чем рекомендовать новый лекарственный препарат для широкого применения, следует провести исследование как ранних, так и отсроченных его эффектов на нескольких видах животных и у людей разных национальностей. Необходимо изучать как само лекарство, так и его известные метаболиты, а также способность лекарства индуцировать ферменты печени и связываться с альбумином сыворотки. Клинические исследования должны включать определение уровня билирубина в сыворотке и активности трансаминаз до и после лечения. Для выявления связи повреждения печени с приемом лекарства и для определения характера повреждения особенно ценна пункционная биопсия печени. При этом следует объяснить больному суть исследования и получить его согласие.

Повышение активности трансаминаз может наблюдаться в первые 4 нед лечения; в дальнейшем, несмотря на прием лекарства, она может снижаться. Если есть вероятность лекарственного поражения печени (например, при лечении изониазидом), следует определять активность трансаминаз через 3 и 4 нед после начала лечения. Если активность трансаминаз повышена более чем в 3 раза, препарат отменяют. При

небольшом повышении анализ повторяют через 1 нед. Выявляемое при этом повышение активности трансаминаз служит показанием к отмене препарата. Продолжение приёма препарата на фоне развившегося лекарственного поражения печени часто приводит к летальному исходу.

По-прежнему неясно, безопасны ли лекарства, вызывающие только преходящее повышение активности трансаминаз без каких-либо других изменений печени. К таким лекарствам относятся многие широко распространённые препараты. Во многих случаях выявление связи поражения печени с приёмом лекарства возможно только опытным путём, но, учитывая тяжесть возникающих осложнений, этот путь представляется неприемлемым. Тем не менее фирмы-производители и учреждения, ведущие учёт осложнений, возникающих при приёме лекарств, обращают особое внимание на последствия случайного приёма препарата и на результаты отмены препаратов.

Приём лекарств, например парацетамола, в терапевтических дозах может приводить к повреждению печени при одновременном приёме других веществ – индукторов ферментов, например алкоголя, которые усиливают выработку гепатотоксичных метаболитов.

Во всех случаях появления признаков заболевания печени следует рассматривать вероятность его ятрогенного происхождения, особенно когда речь идёт о заболевании, напоминающем вирусный гепатит, у больных среднего и пожилого возраста, главным образом у женщин. Если вирусный гепатит удаётся исключить, то причиной поражения печени очень часто оказываются лекарства.

О случаях поражения печени после назначения лекарства следует сообщать в специализированные агентства (например, в Великобритании это Комитет по безопасности лекарств, в США – MEDWATCH).

Охват лиц по возможности всех возрастных групп и больных, страдающих заболеваниями печени, при исследовании эффективности препаратов будет способствовать более обоснованному их назначению и снижению частоты тяжёлых побочных реакций.

Глава 19. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Определение

Цирроз – анатомическое понятие, под которым имеют в виду диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и образованием узлов, развивающихся вследствие некроза гепатоцитов. Причин цирроза печени много, но исход его всегда один.

Фиброз – не синоним цирроза. Например, врождённый фиброз печени не сопровождается развитием цирроза (рис. 19-1); последний также не возникает при фиброзе зоны 3 при сердечной недостаточности, при фиброзе зоны 1, характерном для обструкции жёлчных путей, а также при междольковом фиброзе, наблюдающемся при гранулематозном поражении печени.

Образование узлов без фиброза, которое наблюдается при частичной узловой трансформации печени, также не является циррозом (см. рис. 19-1).

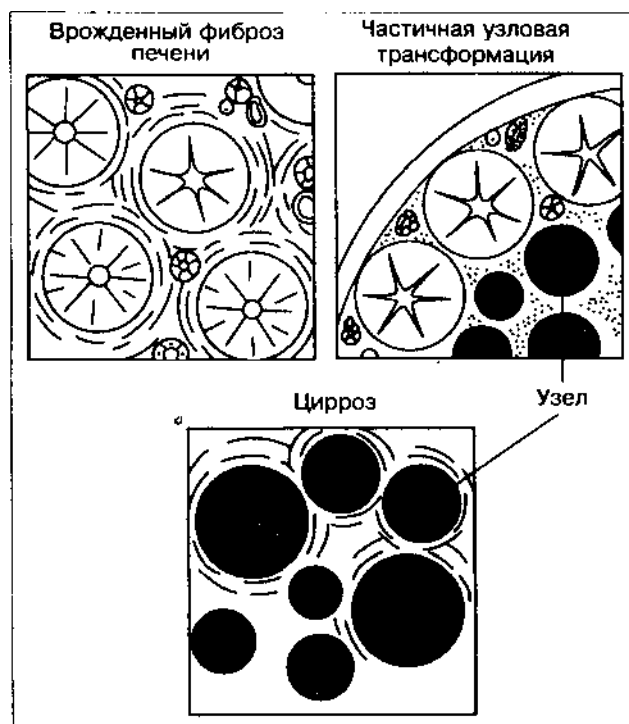


Рис. 19-1. При врождённом фиброзе нет узлов. При частичной узловатой трансформации узлы есть, но нет фиброза.

Развитие цирроза при хронических гепатитах рассмотрено в главе 17.

Развитие цирроза

Некрозы вызывают определённые изменения в печени; наиболее важные из них — коллапс печёночных долек, диффузное образование фиброзных септ и появление узлов регенерации. Независимо от этиологии некроза гистологическая картина при исследовании печени всегда одинаковая. Сами некрозы при аутопсии могут уже не выявляться.

После некроза гепатоцитов развивается фиброз (рис. 19-2). Так, после портального гепатита в зоне 1 появляются портопортальные фиброзные септы. Сливные некрозы в зоне 3 приводят к развитию портоцентрального фиброза. Вслед за очаговым некрозом развивается очаговый (фокальный) фиброз. В участках гибели клеток образуются узлы регенерации, которые нарушают нормальную архитектуру печени и приводят к развитию цирроза.

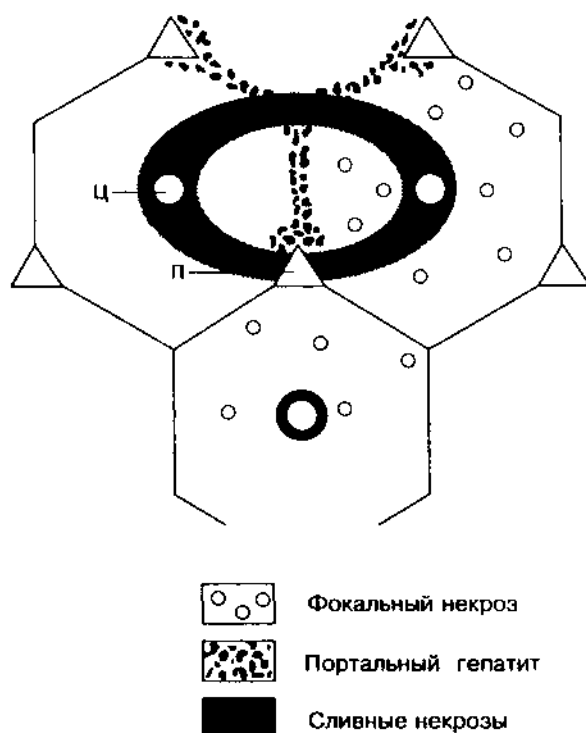


Рис. 19-2. Фокальные некрозы, портальный гепатит и сливные некрозы, приводящие к развитию порто-портального и портоцентрального фиброза. Ц — центральная вена; П — портальный тракт.

По периферии узлов регенерации в области портоцентральных септ сохраняются синусоиды. Кровоснабжение из воротной вены функционирующей ткани печени, в частности центральной части узлов (зона 3), нарушается, что может способствовать прогрессированию цирроза даже после устранения его причины. В пространстве Диссе формируется патологический коллагеновый матрикс, препятствующий нормальному обмену веществ между кровью синусоидов и гепатоцитами.

Вокруг погибших гепатоцитов и пролиферирующих дуктул появляются фибробласты. Фиброз (коллагенизация) вначале ещё обратим, но после образования в зоне 1 и в дольках септ, не содержащих клеток, становится необратимым. Локализация фиброзных септ зависит от причины цирроза. Например, при гемохроматозе отложение железа вызывает фиброз портальной зоны, при алкоголизме преобладает фиброз зоны 3.

Фиброгенез [5, 20, 25]

В норме соединительнотканый матрикс печени содержит коллаген типа IV, ламинин, гепарансульфат, протеогликан и фибронектин. Все они находятся в базальной мембране. Повреждение печени влечёт за собой увеличение внеклеточного матрикса, который содержит коллаген типов I и III, образующий фибриллы, а также протеогликаны, фибронектин, гиалуроновую кислоту и другие гликоконъюгаты матрикса.

Формирование фиброзного рубца — результат превалирования процессов образования внеклеточного матрикса над его разрушением (рис. 19-3). Это сложные и многокомпонентные процессы.

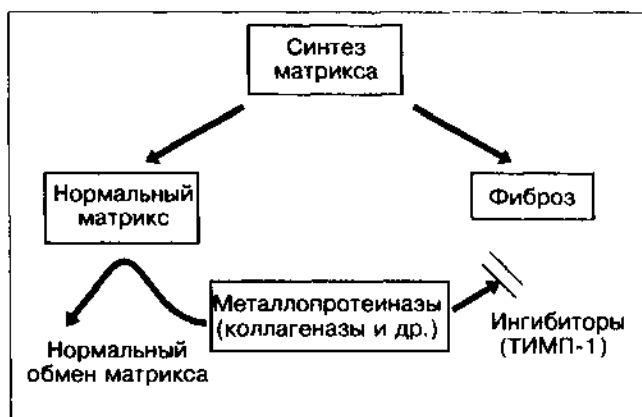


Рис. 19-3. Нормальный и патологический механизмы образования соединительной ткани. ТИМП-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназ.

Вероятно, в будущем лучшее их понимание позволит выработать новые способы лечения. Фиброз на ранних стадиях развития — процесс обратимый; цирроз, для которого характерны сшивки между коллагеновыми волокнами и узлы регенерации, необратим.

Звёздчатая клетка печени (называемая также липоцитом, жирозапасующей клеткой, клеткой Ито, перицитом) — важнейший участник фиброгенеза. Она располагается в пространстве Диссе между эндотелиальными клетками и поверхностью гепатоцитов, обращённой к синусоиду (см. рис. 1-14, и 1-17). Аналогичные периваскулярные клетки имеются в почках и других тканях. В покое в звёздчатых клетках печени находятся капли жира, содержащие витамин А; в них сосредоточены основные запасы ретиноидов организма. Клетки экспрессируют десмин — белок, образующий филаменты, который содержится в мышечной ткани.

Повреждение печени активизирует звёздчатые клетки (рис. 19-4). Они пролиферируют и увеличиваются, из них исчезают капли жира, содержащие ретиноиды, увеличивается шероховатая эндоплазматическая сеть, появляется специфический белок гладких мышц α -актин [20]. Увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез. В настоящее время факторы активации звёздчатых клеток изучены слабо. Возможно, некоторое значение имеет трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), выделяемый клетками Купфера. Кроме того, факторы активации звёздчатых клеток могут выделяться также гепатоцитами, тромбоцитами и лимфоцитами.

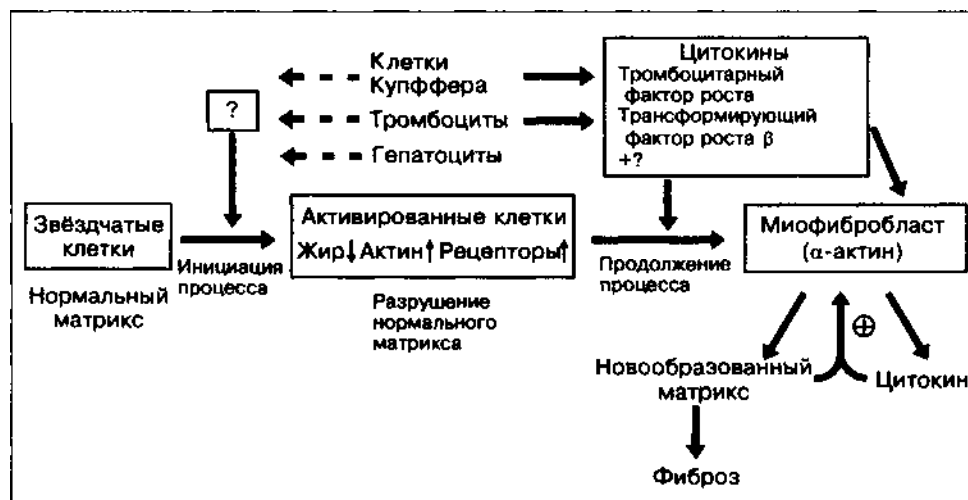


Рис. 19-4. Активация звёздчатых клеток при фиброгенезе. Миофибробласты, возможно, выделяют также ингибиторы коллагеназ, что приводит к усилению фиброгенеза.

Цитокины, воздействующие на активированные клетки, могут вызывать пролиферацию (например, тромбоцитарный фактор роста), и стимулировать фиброгенез (например, ТФР- β). На звёздчатые клетки действует также ряд других факторов роста и цитокинов, в том числе фактор роста фибробластов, интерлейкин-1 (ИЛ-1), эпидермальный фактор роста (ЭФР) и фактор некроза опухолей α (ФНО- α) [53]. Некоторые из них выделяются клетками Купффера, а также самими звёздчатыми клетками, обеспечивая аутокринную регуляцию. Кроме того, на звёздчатые клетки влияют ацетальдегид, образующийся при метаболизме алкоголя, и продукты перекисного окисления липидов, образующиеся в результате повреждающего действия алкоголя или избытка железа. Проллиферацию звёздчатых клеток стимулирует тромбин [42]. Повреждение внеклеточного матрикса звёздчатыми клетками способствует их активации.

Активированные звёздчатые клетки (миофибробласты) приобретают черты, свойственные гладкомышечным клеткам, и способны к сокращению. Они синтезируют эндотелин-1, который может вызывать их сокращение [54]. Таким образом, эти клетки могут участвовать также в регуляции кровотока.

Другой ведущий фактор образования фиброзной ткани – разрушение белков матрикса (см. рис. 19-3). Его обеспечивает ряд ферментов, называемых металлопротеиназами [5]. Выделяют 3 основные группы этих ферментов: коллагеназы, желатиназы и стромелизины. Коллагеназы разрушают интерстициальный коллаген (типов I, II и III), желатиназы – коллаген базальных мембран (типа IV) и желатин. Стромелизины способны разрушать множество других белков, в том числе протеогликаны, ламинин, желатины и фибронектин. Синтез этих ферментов происходит в основном в клетках Купффера и в активированных звёздчатых клетках. Активность металлопротеиназ подавляется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Активированные звёздчатые клетки секретируют ТИМП-1 [31] и вследствие этого играют основную роль не только в синтезе фиброзной ткани, но и в разрушении матрикса. Установлено, что при алкогольной болезни печени на прецирротической и цирротической стадиях в крови повышается содержание ТИМП [39].

После повреждения печени большое значение приобретают ранние изменения матрикса в пространстве Диссе – отложение коллагена типов I, III и V, из которого состоят фибриллы, и фибронектина. Синусоиды превращаются в капилляры («капилляризация»), исчезают фенестры эндотелия (см. рис. 1-16), что нарушает обмен веществ между гепатоцитами и кровью. В эксперименте показано, что стенозирование синусоидов повышает сосудистое сопротивление в печени и вызывает портальную гипертензию [60]. Прогрессирование фиброза нарушает архитектуру печени и обуславливает развитие цирроза и портальной гипертензии.

Цитокины и факторы роста в печени

Помимо участия в фиброгенезе, цитокины выполняют и многие другие функции. Эти белки действуют подобно гормонам, координируя дифференцировку клеток и поддерживая или восстанавливая нормальный гомеостаз [3]. Они обеспечивают не только внутрипеченочные межклеточные взаимодействия, но и связь печени с другими органами. Цитокины участвуют в регуляции обмена аминокислот, белков, углеводов, липидов и минеральных веществ. Они взаимодействуют и с такими классическими гормонами, как глюкокортикоиды. Поскольку многие цитокины вдобавок к специфическим провоспалительным эффектам действуют подобно факторам роста, попытки разделения цитокинов и факторов роста выглядят до некоторой степени искусственными.

В печени, в основном в клетках Купффера, образуются такие провоспалительные цитокины, как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 (см. рис. 6-9). Кроме того, в печени инактивируются цитокины крови, что ослабляет их системное действие. Возможно, нарушение этой инактивации при циррозе служит причиной некоторых наблюдаемых при этом иммунных нарушений.

Цитокины образуются при участии моноцитов и макрофагов, активированных эндотоксином, выделяющимся в кишечнике. Эндотоксемия при циррозе обусловлена повышением проницаемости стенки кишечника и подавлением активности клеток Купффера, которые, поглощая эндотоксин, обезвреживают и удаляют его. Это приводит к выработке избыточного количества монокинов [15].

Цитокины обуславливают некоторые системные проявления цирроза, например лихорадку и анорексию [15]. ФНО- α , ИЛ-1 и интерферон α усиливают синтез жирных кислот, вследствие чего развивается жировая инфильтрация печени.

Цитокины подавляют регенерацию печени. Под влиянием ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α в печени начинается синтез белков острой фазы, в том числе С-реактивного белка, А-амилоида, гаптоглобина, фактора В комплемента и α_1 -антитрипсина.

Известна необыкновенно высокая способность печени к регенерации даже после значительного повреждения, например при вирусном гепатите или в результате её резекции. Регенерация начинается при взаимодействии факторов роста со специфическими рецепторами клеточных мембран [37].

Гепатоцитарный фактор роста — наиболее мощный стимулятор синтеза ДНК зрелыми гепатоцитами, инициирующий регенерацию печени после повреждения. Он, однако, может синтезироваться не только клетками печени (в том числе звёздчатыми клетками), но и клетками других тканей, а также опухолевыми клетками [8]. Его синтез регулируют многие факторы, в том числе ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ТФР- β_1 , глюкокортикоиды. Под влиянием ГФР усиливается также рост других видов клеток, например меланоцитов и гемопоэтических клеток.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) образуется в гепатоцитах при регенерации. На мембране гепатоцитов находится большое количество рецепторов ЭФР; кроме того, рецепторы имеются в ядре гепатоцитов. Наиболее активно ЭФР поглощается в зоне 1, где регенерация происходит особенно интенсивно.

Трансформирующий фактор роста α . (ТФР- α) имеет участок цепи, составляющий 30–40% длины его молекулы, который гомологичен ЭФР и может связываться с рецепторами ЭФР, стимулируя размножение гепатоцитов.

Трансформирующий фактор роста β_1 (ТФР- β_1), вероятно, является основным ингибитором пролиферации гепатоцитов; при регенерации печени он в больших количествах выделяется непаренхиматозными клетками. В эксперименте на культурах клеток ТФР- β_1 оказывал как стимулирующее, так и ингибирующее влияние, что зависело от природы клеток и условий их культивирования.

Поглощение аминокислот культурой гепатоцитов под влиянием ЭФР усиливается, а под влиянием ТФР- β — уменьшается.

Влияние всех факторов роста и цитокинов реализуется только во взаимодействии друг с другом; механизм этого взаимодействия сложен, объём информации о нём быстро растёт.

Мониторинг фиброгенеза

В метаболизме соединительной ткани участвуют специфические белки и продукты обмена, содержание которых при их попадании в плазму можно определить. К сожалению, получаемые при этом данные отражают активность фиброгенеза в организме в целом, а не в печени.

При синтезе из молекулы проколлагена фибрилл коллагена типа III выделяется аминоконцевой *пептид проколлагена типа III (П-III-П)*. Его содержание в сыворотке не имеет *диагностического* значения, но позволяет осуществлять *мониторинг фиброгенеза* в печени, в частности у больных алкоголизмом [50]. При хронических заболеваниях печени [40], первичном билиарном циррозе (ПБЦ) [6] и гемохроматозе [56] повышенный уровень П-III-П может отражать скорее воспаление и некроз, а не фиброз. Уровень этого пептида повышен у детей, беременных и больных с почечной недостаточностью.

Были изучены и другие вещества: пропептид проколлагена типа IV, ламинин, ундулин, гиалуроновая кислота [27], ТИМП-1 и интегрин- β_1 [58]. В целом эти факторы представляют скорее научный интерес и клинического значения не имеют. В диагностике фиброза и цирроза печени серологические исследования не могут заменить биопсию печени.

Классификация цирроза

Морфологическая классификация

Морфологически выделяют 3 формы цирроза: мелкоузловой, крупноузловой и смешанный.

Для *мелкоузлового цирроза* характерны широкие регулярные септы, мелкие узлы регенерации, почти одинаковые по размеру, поражение всех долек (рис. 19-5 и 19-6). Способность печени к регенерации при мелкоузловом циррозе может быть снижена, что наблюдается, например, при алкоголизме, недоедании, анемии или в пожилом возрасте.

Крупноузловому циррозу свойственны септы и узлы разных размеров, наличие внутри крупных узлов нормальных долек (рис. 19-7 и 19-8). О коллапсе долек свидетельствует близкое расположение или слияние фиброзных рубцов на месте трёх или более портальных трактов. Наличие крупных клеток с большим ядром и клеточных балок разной толщины отражает процесс регенерации.

Регенерация печени при мелкоузловом циррозе приводит со временем к его трансформации в крупноузловой или *смешанный цирроз* [18].

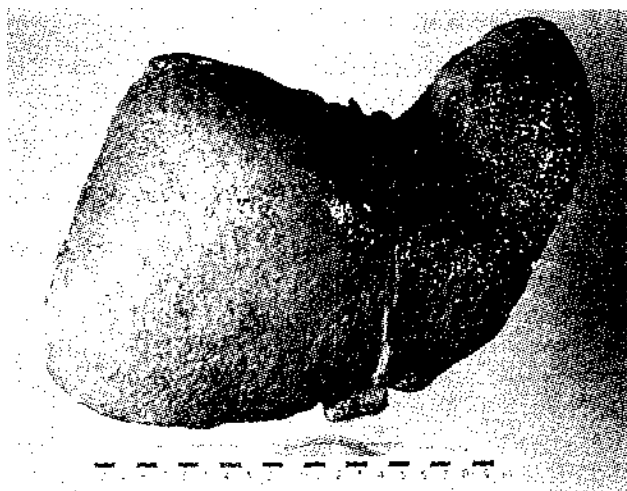


Рис. 19-5. Мелкоузловой цирроз. Печень небольших размеров, узлы мелкие. См. также цветную иллюстрацию на с. 780.

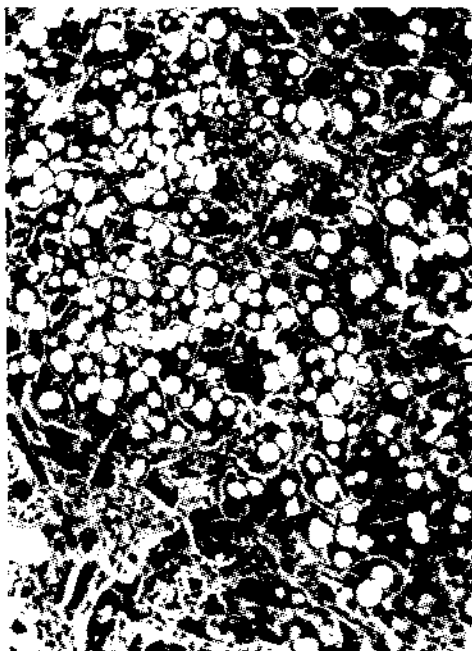


Рис. 19-6. Мелкоузловой цирроз. Выраженная жировая дистрофия. Часты некрозы гепатоцитов. Ткань печени пересекают фиброзные септы. Окраска гематоксилином и эозином, х135.

Этиология (табл. 19-1)

1. Вирусный гепатит В ($\pm$ HDV), С.
2. Алкоголизм.
3. Метаболические нарушения, например гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность α_1 -антитрипсина, гликогеноз типа IV, галактоземия, наследственный тирозиноз.
4. Длительный внутри- и внепеченочный холестаз.
5. Нарушение венозного оттока из печени, например веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда—Киари, констриктивный перикардит.
6. Иммунные нарушения («люпоидный» гепатит).
7. Интоксикации, токсическое действие лекарств (например, метотрексат, амиодарон).
8. Детский индийский цирроз.
9. Кriptoгенный цирроз.

Причиной цирроза печени могут быть и другие факторы:

Недоедание (см. главу 23).

Инфекции. Малярийные плазмии цирроза не вызывают. Цирроз при малярии, по-видимому, обусловлен недоеданием или вирусным гепатитом.

Сифилис может вызывать цирроз только у новорождённых.

При шистосомозе яйца паразита вызывают разрастание фиброзной ткани в портальных зонах. В некоторых странах истинной причиной цирроза печени при сочетании его с шистосомозом, возможно, является другое заболевание, например вирусный гепатит С.

Гранулёматоз. Фокальные гранулёмы, например при бруцеллёзе, туберкулёзе и саркоидозе, разрешаются с развитием фиброза, но узлы регенерации при этом отсутствуют.

Кriptoгенный цирроз — собирательное понятие и обозначает цирроз неясной этиологии. В разных странах его частота различна; в Великобритании криптогенный цирроз составляет 5–10% всех циррозов печени, а в странах с большей распростра-

нённости алкоголизма, например во Франции или в промышленных районах США, его частота ещё ниже. Диагноз криптогенного цирроза будет ставиться реже по мере роста специфических диагностических тестов. Разработка методов выявления HBsAg и антител к вирусу гепатита С позволила установить, что многие случаи цирроза, ранее считавшегося криптогенным, обусловлены вирусным гепатитом. Выявление антител к митохондриям и к гладкой мускулатуре, а также более тщательный анализ гистологических изменений в печени позволяют отнести часть криптогенных циррозов к аутоиммунному хроническому гепатиту и ПБЦ. У некоторых больных криптогенный цирроз печени, возможно, объясняется алкоголизмом, который они отрицают или о котором они забыли за давностью лет. Однако у части больных цирроз приходится признать криптогенным.

Механизмы развития цирроза обсуждаются в главах, посвящённых отдельным заболеваниям. Клинические и морфологические признаки заболевания могут укладываться в картину хронического гепатита, который переходит в цирроз печени (см. главу 17).

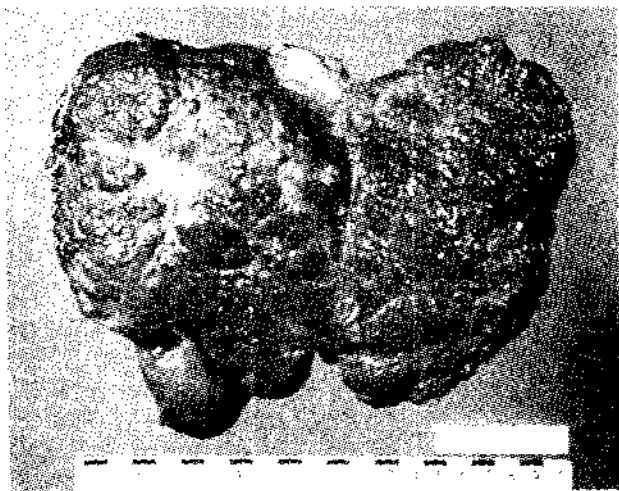


Рис. 19-7. Крупноузловой цирроз. Значительная деформация печени. См. также цветную иллюстрацию на с. 780.

Анатомический диагноз

Цирроз печени диагностируют при выявлении множества узлов в ней в сочетании с фиброзом. Это можно сделать при *прямой визуализации*, например при лапаротомии или лапароскопии. Однако производить лапаротомию специально для диагностики цирроза нецелесообразно, поскольку она даже при компенсированной функции печени может оказаться причиной развития печёночной недостаточности.

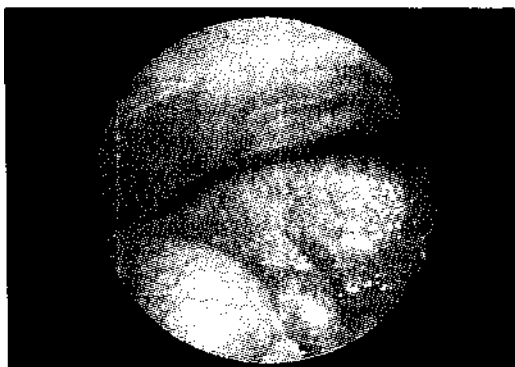


Рис. 19-9. Цирроз печени при лапароскопии. Поверхность печени узловатая, слева виден жёлчный пузырь. См. также цветную иллюстрацию на с. 780.

При *лапароскопии* на поверхности печени видны узлы, которые можно подвергнуть прицельной биопсии (рис. 19-9).

При *сцинтиграфии* выявляются снижение поглощения радиофармацевтического препарата, его неравномерное распределение и поглощение селезёнкой и костным мозгом. Узлы не визуализируются.

При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) признаками цирроза являются неравномерная плотность ткани печени и участки повышенной эхогенности (см. рис. 5-5). Хвостатая доля оказывается увеличенной [21]. Тем не менее до появления асцита данные УЗИ не позволяют диагностировать цирроз. Узлы регенерации могут напоминать участки очагового поражения печени [36]. Для исключения их злокачественной природы необходимо динамическое наблюдение или определение уровня α -фетопротейна.

Диагностика цирроза и его осложнений с помощью компьютерной томографии (КТ) экономически оправданна (рис. 19-10). КТ позволяет оценить размеры печени и выявить неровность её поверхности, обусловленную узлами. На компьютерных томограммах невозможно отличить узлы регенерации от остальной ткани печени. КТ позволяет выявить жировую инфильтрацию, повышение плотности ткани печени, вызванное отложением железа, объёмные образования. После внутривенного введения контрастного вещества визуализируются воротная и печёночная вены, а также коллатеральные сосуды и увеличенная селезёнка — достоверные признаки портальной гипертензии. Выявление крупных коллатеральных сосудов, которые обычно располагаются вокруг селезёнки или пищевода, служит дополнительной информацией к клиническим признакам хронической портосистемной энцефалопатии. Возможно выявление асцита. При наличии в жёлчном пузыре или в общем жёлчном протоке камней на компьютерных томограммах можно увидеть их тени. КТ представляет собой эффективный метод наблюдения за течением цирроза. Под контролем КТ можно выполнить прицельную биопсию печени с минимальным риском.

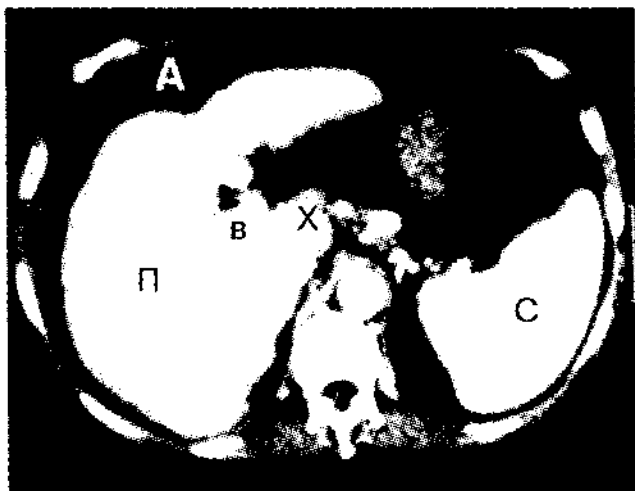


Рис. 19-10. Компьютерная томограмма при циррозе после внутривенного введения контрастного вещества: асцит (А), печень небольших размеров с неровной поверхностью (П), увеличенная хвостатая доля (Х), спленомегалия (С), воротная вена (в) проходима.

Диагностика цирроза по данным *биопсии* может оказаться сложной. Окраска на ретикулин и коллаген позволяет выявить вокруг узлов ободок фиброзной ткани (табл. 19-2, рис. 19-11).

Диагностическое значение имеют отсутствие портальных трактов, нарушение сосудистого рисунка, выявление веточек печёночной артерии, не сопровождаемых ветвями воротной вены, наличие узлов с фиброзными септами, неоднородность размеров и внешнего вида гепатоцитов в различных участках, утолщение печёочных балок [57].

Таблица 19-2. Окраска на коллаген ткани печени, полученной при биопсии

Тип коллагена	Ан.сто'виМвсМiy структуры	Метод ОКрасос
1	^^^i^r^aj^o-	Но Ван-Г'Е-по«у
1.1	Ошусоплы С-);Еис1Ичсская -.KcUSb)	На :^,стин
II!	^^^J^^^,^'0nn (сiimto!!_lly! •	С'.-рсорovs
IV	.J!:if±:^i;l;^^^	ШИК-резкция

Оценка функции печени

Печёночная недостаточность проявляется желтухой, асцитом (см. главу 9), энцефалопатией (см. главу 7), низким уровнем альбумина в сыворотке, недостаточностью протромбина, которую не удаётся устранить назначением витамина К.

Портальную гипертензию (см. главу 10) диагностируют на основании спленомегалии и варикозного расширения вен пищевода, а также повышенного давления в воротной вене, которое можно выявить современными методами исследования.

Динамическое наблюдение за клинической и гистологической картиной, а также за биохимическими показателями функции печени позволяет оценить течение цирроза, которое может быть прогрессирующим, регрессирующим или стабильным.

Примеры формулировки диагноза при циррозе печени

Диагноз у каждого больного следует формулировать с указанием этиологии, морфологических изменений и функции печени. Ниже приводятся примеры развёрнутых клинических диагнозов.

1. Крупноузловой прогрессирующий цирроз в исходе гепатита В с печёочно-клеточной недостаточностью и портальной гипертензией.

2. Мелкоузловой регрессирующий алкогольный цирроз с печёочно-клеточной недостаточностью и минимальными признаками портальной гипертензии.

3. Смешанный мелко- и крупноузловой прогрессирующий цирроз вследствие стриктуры жёлчных путей со слабовыраженной печёочно-клеточной недостаточностью и портальной гипертензией.

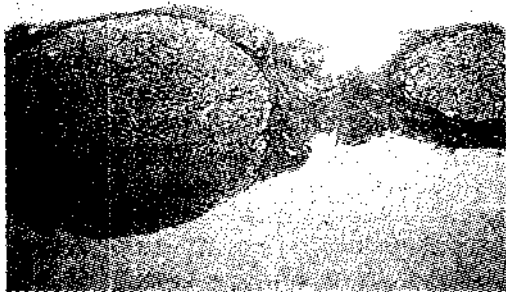


Рис. 19-11. Биопсия печени при циррозе. Несмотря на небольшой размер образца, видны узлы, окаймлённые ретикулином. Окраска на ретикулин, x40. **См. также цветную иллюстрацию на с. 780.**

Клинические проявления цирроза

(табл. 19-3)

Таблица 19-3. Клиническое обследование при циррозе (см. табл. 10-1)

Профессия, возраст, пол, постоянное место жительства

Жалобы и анамнез

Повышенная утомляемость и уменьшение массы тела

Анорексия и диспепсия, сопровождающаяся метеоризмом

Боли в животе

Желтуха. Изменение цвета кала и мочи

Отёчность голеней или асцит

Кровотечения: носовое, желудочно-кишечное, из дёсен, а также подкожные кровоизлияния

Снижение либидо

Состояние здоровья в прошлом: желтуха, гепатит, а также приём лекарств, переливания крови

Социальный фактор: злоупотребление алкоголем

Наследственность

Осмотр

Характер питания больного, артериальное давление, лихорадка, печёночный запах изо рта, желтуха, пигментация, пурпура, симптом «барабанных палочек», белый цвет ногтевых пластинок, сосудистые звёздочки, пальмарная эритема, гинекомастия, атрофия яичек, выпадение волос в местах вторичного оволосения тела, увеличение околоушных слюнных желез, контрактура Дюпюитрена

Живот: асцит, расширение вен передней брюшной стенки, размеры печени, селезёнки Периферические отёки

Неврологические признаки: ступор, тремор, изменение психического статуса

Инструментальные и лабораторные исследования

Гематологическое: концентрация гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов, протромбиновое время

Биохимическое: уровень билирубина, альбумина, глобулинов и иммуноглобулинов в сыворотке, активность сывороточных трансаминаз, ЩФ При наличии асцита определяют уровень натрия, калия, бикарбонатов, хлоридов, мочевины и креатинина в сыворотке, массу тела (ежедневно), контролируют суточный диурез и экскрецию натрия

Иммунологические показатели сыворотки: антитела к гладкой мускулатуре, антимитохондриальные и антинуклеарные антитела, HBsAg, анти-HCV (другие маркёры гепатита см. в главе 16); α -фетопротеин

Эндоскопия КТ или УЗИ печени

Пункционная биопсия печени, если позволяет состояние системы свёртывания крови

Помимо клинических проявлений основного заболевания, при циррозе печени наблюдаются два основных синдрома: печёчно-клеточная недостаточность (см. главы 6, 7 и 9) и портальная гипертензия (см. главу 10). Тяжесть этих двух синдромов определяет прогноз и тактику лечения. Клинически выделяют компенсированный и декомпенсированный цирроз. Кроме того, независимо от основных морфологических форм можно выделить некоторые клинико-морфологические варианты цирроза.

Несмотря на определённую зависимость клинических проявлений от морфологических изменений при циррозе, чёткая связь между ними прослеживается далеко не всегда. В Европе и США в большинстве случаев цирроз обусловлен злоупотреблением алкоголем, хроническим гепатитом В и С либо является криптогенным. В развивающихся странах основными причинами цирроза оказываются HBV и HCV. Частота той или иной причины цирроза печени зависит от пола и возраста больных.

Терминальная стадия цирроза разной этиологии может протекать одинаково. Определение этиологии цирроза важно как для прогноза, так и для выбора лечения. Например, при алкогольном циррозе необходимо воздержание от употребления спиртных напитков, при гемосидерозе показаны кровопускания, при аутоиммунном хроническом гепатите назначают преднизолон (см. табл. 19-1). Цирроз печени в разных регионах мира может иметь различную этиологию, несмотря на одинаковые проявления печёчно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии.

Клинико-морфологические взаимоотношения

1. *Характер питания.* При циррозе часто уменьшаются запасы жира и мышечная масса, особенно у страдающих алкоголизмом и у больных, относящихся к группе С по Чайлдсу (см. табл. 10-4) [13, 32]. Атрофия мышц обусловлена уменьшением синтеза белка в мышцах, связанным с нарушением белкового обмена в организме в целом [47]. По мере прогрессирования заболевания энергетические затраты организма в состоянии покоя увеличиваются. Эта закономерность сохраняется даже после трансплантации печени, если больной плохо питается [48].

У больных циррозом печени возможно нарушение вкуса и обоняния [9]. Недостаточное внимание, уделяемое больными (особенно страдающими алкоголизмом) состоянию полости рта и её гигиене, приводит к частому поражению зубов и периодонта, хотя сам по себе цирроз печени не предрасполагает к таким заболеваниям [52].

2. *Глазные симптомы.* У больных циррозом печени по сравнению с популяцией в целом чаще наблюдаются ретракция век и отставание верхнего века от глазного яблока [62].

Признаков заболевания щитовидной железы при этом нет. Уровень свободного тироксина в сыворотке нормальный.

3. *Увеличение околоушных слюнных желез и контрактура Дюпюитрена* также могут встречаться при алкогольном циррозе.

4. *Симптом «барабанных палочек» и гипертрофическая остеоартропатия* могут осложнять цирроз, особенно билиарный [17]. Их могут вызывать тромбоцитарные сгустки, которые легко проходят через лёгочные артериовенозные шунты в периферическое русло и закупоривают капилляры, выделяя тромбоцитарный фактор роста [16].

5. *Судороги мышц* при циррозе развиваются достоверно чаще, чем у людей со здоровой печенью. Их частота коррелирует с наличием асцита, низким средним артериальным давлением и активностью ренина плазмы [4]. Судороги мышц часто успешно лечат назначением внутрь сульфата хинина. Увеличения эффективного объёма циркулирующей крови можно добиться, еженедельно переливая человеческий альбумин [4].

6. *Стеаторея* часто встречается даже при отсутствии панкреатита или алкоголизма. Её причиной может быть снижение секреции жёлчных кислот печенью.

7. *Спленомегалия и расширение венозных коллатералей на передней брюшной стенке* обычно указывают на наличие портальной гипертензии.

8. *Грыжи брюшной стенки* при асците развиваются часто. Их не следует радикально лечить, если они не угрожают жизни или если асцит недостаточно компенсирован.

9. *Желудочно-кишечные симптомы.* При эндоскопическом исследовании выявляют варикозное расширение вен. В исследовании, проведенном у 324 больных циррозом печени [61], у 11% были выявлены пептические язвы. У носителей HBsAg язвы развивались ещё чаще. В 70% случаев они протекали бессимптомно. Язвы чаще развивались в двенадцатиперстной кишке, чем в желудке, заживали медленнее и рецидивировали чаще, чем у больных, не страдающих циррозом.

Дисбактериоз тонкой кишки при алкогольном циррозе развивается в 30% случаев, чаще при наличии, чем при отсутствии асцита (37% против 5%) [46].

10. *Первичный рак печени* — часто встречающееся осложнение всех форм цирроза, за исключением билиарного и кардиогенного. Считается, что метастазы опухолей в печень наблюдаются редко, поскольку при циррозе опухоли внепеченочной локализации развиваются редко [22]. Тем не менее при сравнении частоты метастатических опухолей печени у больных с циррозом печени и без него выяснилось, что наличие цирроза на неё не влияет.

11. *Жёлчные камни.* При УЗИ, проведенном у больных с хроническими заболеваниями печени, жёлчные камни (обычно пигментные) были выявлены у 18,59% мужчин и 31,2% женщин [59], что в 4–5 раз чаще, чем в популяции. Наличие камней не влияет на выживаемость. К развитию пигментных камней предрасполагают низкое соотношение жёлчных кислот и неконъюгированного билирубина и очень высокий уровень моноконъюгированного билирубина в жёлчи. При неосложнённом течении желчнокаменной болезни следует воздержаться от хирургического лечения, поскольку риск операции очень высок.

12. *Хронический рецидивирующий панкреатит* и обызвествление поджелудочной железы часто встречаются при алкогольной болезни печени.

13. *Поражение сердечно-сосудистой системы.* У больных циррозом печени атеросклероз коронарных артерий и аорты развивается реже, чем в популяции в целом [55]. При аутопсии больных циррозом печени инфаркт миокарда встречается почти в 4 раза реже, чем у лиц без цирроза [29]. При циррозе печени увеличиваются сердечный выброс, частота сердечных сокращений и снижаются общее периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление. При пробе с физической нагрузкой максимальные величины частоты сердечных сокращений и сердечного выброса не достигают ожидаемых значений, отмечаются признаки дисфункции вегетативной нервной системы [26]. Из-за сниженного тонуса сосудов реакция системы кровообращения и почек на увеличение объёма циркулирующей крови недостаточно выражена [28]. Отчасти это обусловлено снижением чувствительности к катехоламинам и усилением синтеза в сосудистой стенке оксида азота [11, 45]. У больных циррозом печени, относящихся к группе С по Чайлду, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе в 2 раза больше, чем у здоровых людей [43].

14. *Поражение почек.* При всех формах цирроза печени кровообращение в почках нарушается. В частности, ухудшается кровоснабжение коркового слоя, что способствует развитию гепаторенального синдрома. Артериальная гипотензия и шок, наблюдающиеся в терминальной стадии цирроза, вызывают острую почечную недостаточность.

В клубочках происходит утолщение мезангия и в меньшей степени стенок капилляров (*цирротический гломерулосклероз*). В мезангии часто, особенно при алкоголизме, выявляют отложения IgA (рис. 19–12) [49, 51]. Эти изменения обычно протекают латентно, но иногда могут сопровождаться пролиферативной реакцией и клиническими проявлениями клубочковой недостаточности. На фоне хронического гепатита С развиваются криоглобулинемия и мембранопротрофиеративный гломерулонефрит [33].

15. *Инфекционные осложнения.* При циррозе печени снижается фагоцитарная активность клеток ретикулоэндотелиальной системы, что отчасти обусловлено портосистемным шунтированием крови [23]. Вследствие этого часто развиваются бактериальные инфекции (обычно вызванные кишечной микрофлорой). Эти осложнения ежегодно наблюдаются у 4,5% больных циррозом печени [24].

В терминальной стадии цирроза часто наблюдается септицемия; ее следует исключить во всех случаях лихорадки и ухудшения состояния больных. Септицемию час-

то не удаётся своевременно диагностировать. Нельзя забывать о возможности спонтанного бактериального перитонита (см. главу 9). Чувствительным показателем инфекции при госпитализации больных с декомпенсированным циррозом может служить уровень ИЛ-6 в плазме (более 200 пг/мл) [38].

Частота туберкулёза у больных циррозом печени уменьшилась, но туберкулёзный перитонит всё ещё встречается и часто остаётся нераспознанным. Отмечено также, что инфекции дыхательных путей у больных циррозом печени стали протекать легче.

16. *Метаболизм лекарств.* При биопсии печени выявляется снижение метаболизма лекарств из-за уменьшения количества функционирующих гепатоцитов. Метаболическая активность сохранившихся гепатоцитов не снижается [44].

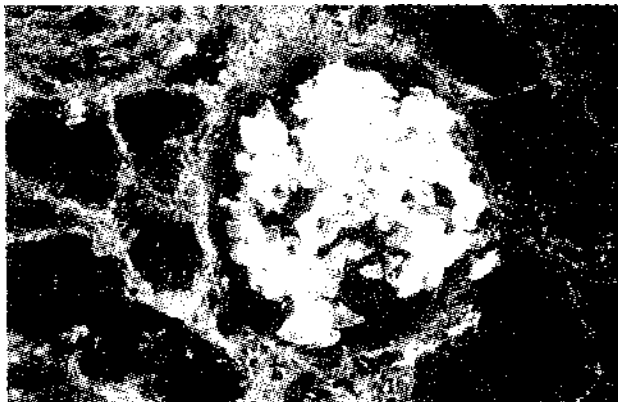


Рис. 19-12. IgA-нефропатия. Отложения IgA в клубочках, выявленные в биопсированной ткани почек больного с алкогольным циррозом печени: поражение почек проявлялось снижением клиренса креатинина до 20 мл/мин и протеинурией (иммуногистохимическое исследование с помощью обработанных флуоресцеинототиоцианатом кроличьих антител к IgA человека). **См. также цветную иллюстрацию на с. 781.**

Антигены гистосовместимости (HLA)

Антиген HLA-B8 выявляется у 60% больных с хроническим гепатитом, у которых нет HBsAg. Обычно это женщины моложе 40 лет, у которых кортикостероидная терапия позволяет добиться ремиссии. При серологическом исследовании обнаруживают неспецифические антитела и высокий уровень γ -глобулинов. При HBsAg-положительном хроническом гепатите антиген HLA-B8 выявляется с частотой, свойственной общей популяции. Ещё чаще у больных с HBsAg-отрицательным хроническим гепатитом встречается антиген Dw3 II класса системы HLA.

При алкогольной болезни печени имеются различия частоты выявления антигенов HLA в зависимости от региона (см. главу 20).

Установлена связь идиопатического гемохроматоза с антигенами A3, B7 и B 14 системы HLA (см. главу 21). Наличие генетической связи с антигенами A и B HLA позволяет выявить высокий риск заболевания у братьев и сестёр больного.

Данные о связи ПБЦ с антигенами II класса системы HLA противоречивы.

Гиперглобулинемия

Хронические заболевания печени сопровождаются повышением уровня глобулинов, особенно

γ -глобулинов, в сыворотке. Электрофорез обычно выявляет поликлональный характер гипер- γ -глобулинемии, хотя в редких случаях она может быть моноклональной. Повышение уровня γ -глобулинов отчасти объясняется повышением уровня тканевых аутоантител, например к гладким мышцам. Основная причина заключается в нарушении очищения от кишечных антигенов поражённой печенью (рис. 19-13). При цирро-

зе печени в сыворотке повышается уровень антител к антигенам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте, особенно к антигенам *Escherichia coli* [63]. Эти антигены минуют печень, проходя через портосистемные анастомозы или через внутрипеченочные шунты, образующиеся вокруг узлов в печени. Попадая в большой круг кровообращения, они стимулируют выработку антител, особенно в селезёнке. Аналогично может развиваться системная эндотоксемия. Кроме того, в большой круг кровообращения могут попадать IgA и их комплексы с антигеном [35]. При хронических заболеваниях печени снижается активность Т-супрессоров, которые подавляют В-лимфоциты, что способствует увеличению выработки антител.

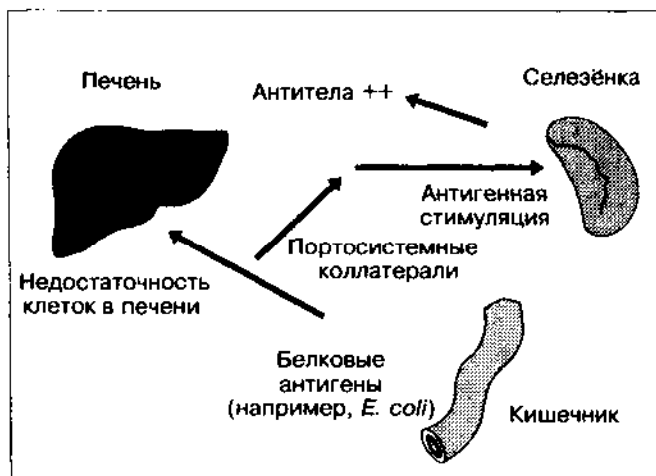


Рис. 19-13. Предполагаемый механизм повышения уровня антител и глобулинов в сыворотке при циррозе печени. Белковые антигены из кишечника минуют клетки Купфера (которые относятся к ретикулоэндотелиальной системе), что приводит к повышенной антигенной стимуляции других органов, в частности селезёнки, и усиленному образованию антител.

Компенсированный цирроз

Заболевание может быть выявлено при плановом биохимическом исследовании, во время операции, выполняемой по поводу другого заболевания (рис. 19-14). Заподозрить цирроз следует при наличии субфебрилитета, сосудистых звёздочек, пальмарной эритемы, беспричинных носовых кровотечений или отёчности лодыжек. Важное диагностическое значение имеют увеличение и уплотнение печени, а также спленомегалия. Ранним проявлением алкогольного цирроза может быть слабовыраженная диспепсия по утрам, сопровождающаяся усиленным образованием газов. Для подтверждения диагноза проводят биохимический анализ и УЗИ, при необходимости выполняют биопсию печени.



Рис. 19-14. Проявления компенсированного цирроза печени.

Биохимические показатели у больных с компенсированным циррозом печени могут быть нормальными. Наиболее часто встречающиеся изменения — небольшое повышение активности сывороточных трансаминаз или ГГТП.

Для подтверждения диагноза производят *пункционную биопсию печени*.

Заболевание иногда остаётся компенсированным до самой смерти больных, которая может наступить от других причин. В некоторых случаях в течение нескольких месяцев или лет развивается печёочно-клеточная недостаточность. У части больных основным проявлением цирроза оказываются портальная гипертензия и кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. Портальная гипертензия может развиваться даже на фоне нормальных биохимических показателей функции печени. Течение заболевания в каждом случае очень трудно прогнозировать.

Декомпенсированный цирроз

Причиной обращения к врачу при декомпенсации цирроза обычно является асцит или желтуха. Ухудшается общее состояние, появляются слабость, атрофия мышц, уменьшается масса тела. Причинами стойкой субфебрильной температуры (37,5–38 °С) могут быть бактериемия, вызванная грамотрицательными бактериями, продолжающийся некроз гепатоцитов или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Может появиться специфический печёочный запах изо рта. Кроме того, цирроз печени — основная причина печёочной энцефалопатии.

Желтуха свидетельствует о превалировании процесса разрушения гепатоцитов над процессами регенерации печени и поэтому является плохим прогностическим признаком. Чем сильнее выражена желтуха, тем больше нарушена функция печени.

На коже может появляться пигментация. Иногда ногтевые фаланги приобретают вид барабанных палочек. Пурпура на кистях, плечах и голени может быть обусловлена тромбоцитопенией. При сниженном уровне протромбина появляются спонтанные кровоподтёки и носовые кровотечения. Гемодинамика изменяется по гиперкинетическому типу, артериальное давление при этом снижено. Часто наблюдаются выпадение волос на теле, сосудистые звёздочки, пальмарная эритема, белый цвет ногтевых пластинок, атрофия яичек.

Увеличение живота за счёт метеоризма обычно предшествует развитию асцита. Часто появляется отёчность в области лодыжек.

Печень может увеличиться и имеет ровный плотный край или размеры её уменьшаются и она не пальпируется. Иногда удается пропальпировать селезёнку.

Дифференциальная диагностика асцита, печёочной энцефалопатии и желтухи описана в главах 7, 9 и 12.

Лабораторное исследование

Гематологические показатели. Обычно выявляется умеренная нормохромная нормоцитарная анемия; иногда анемия бывает макроцитарной. При желудочно-кишечных кровотечениях развивается гипохромная анемия. Количество лейкоцитов и тромбоцитов уменьшается (гиперспленизм). Протромбиновое время увеличивается и не нормализуется при терапии витамином К. Костномозговое кроветворение макро- или нормобластное. Увеличение количества плазматических клеток коррелирует со степенью гиперглобулинемии.

Биохимические изменения сыворотки крови. Наряду с повышенным уровнем билирубина повышается уровень γ -глобулинов. Уровень альбуминов снижен. Активность ЩФ обычно в 2 раза превышает норму, иногда, особенно при алкогольном циррозе, она оказывается очень высокой. Может повышаться активность трансаминаз.

Изменения мочи. Увеличивается содержание уробилиногена; при желтухе в моче появляется билирубин. Асцит сопровождается снижением экскреции натрия, при тяжёлом течении суточная экскреция натрия может составлять всего 4 ммоль/л.

Диагностическое значение пункционной биопсии печени (табл. 19-4) [57]

Пункционная биопсия может играть ключевую роль в установлении этиологии цирроза печени и определении его активности. При наличии противопоказаний к биопсии (например, асцит или нарушение свёртывания крови) её следует выполнить через яремную вену. Для оценки прогрессирования заболевания желательна проведение биопсии в динамике.

Для получения достаточно крупных образцов печёночной ткани и во избежание повреждения других органов (особенно жёлчного пузыря) при циррозе печени показана прицельная биопсия острой иглой под визуальным контролем во время УЗИ или КТ.

Прогноз

Обычно считается, что цирроз печени необратим, но, как показывают наблюдения за больными с гемохроматозом и болезнью Вильсона, при лечении фиброз может подвергаться обратному развитию, так что концепция о необратимости цирроза печени не доказана.

Цирроз не всегда прогрессирует, лечение может остановить его дальнейшее развитие.

Таблица 19-4. Гистологическая картина при ЦП в зависимости от этиологии

Этиология	Морфологическая картина	Жир	Холестаз	Отложение железа	Отложение меди	Ацидофильные тельца	ШИК-положительные частицы	Гиалиновые тельца Мэллори	Матово-стекловидные гепатоциты
Гепатит В	Крупно- или мелкоузловой цирроз	—	—	—	—	+	—		+
Гепатит С	Крупно- или мелкоузловой цирроз	+	—	±	—	+	—	—	—
Алкоголизм	Мелко- или крупноузловой цирроз	+	±	±	—	±	+	+	—
Гемохроматоз	Мелкоузловой цирроз	±	—	+	—	—	—	—	—
Болезнь Вильсона	Крупноузловой цирроз	±	±	—	±	+	—	+	—
Недостаточность α_1 -антитрипсина	Мелко- или крупноузловой цирроз	±	±	—	±	±	+	±	—
Первичный билиарный цирроз	Холестаз	—	+		+			±	
Нарушение венозного оттока	Обратимое	—	—	—	—	—	—	—	
Кишечный обходной анастомоз	Мелкоузловой цирроз	+				±		±	
Детский индийский цирроз	Мелкоузловой цирроз	—	±	—	+	—	—	+	—

— обычно не выявляется; ± может выявляться; + обычно выявляется.

Разработка методов трансплантации печени повысила требования к прогнозированию течения цирроза: чтобы вовремя направлять больного на операцию, необходимо знать по возможности точный прогноз.

Прогностическая система критериев Чайлда (группы А, В и С) учитывает наличие желтухи, асцита, энцефалопатии, уровень альбумина в сыворотке и качество питания (см. табл. 10–4). Она позволяет составить довольно точный краткосрочный прогноз. В модифицированной прогностической системе Чайлда–Пью вместо качества питания учитывают уровень протромбина и степень выраженности перечисленных признаков баллах. Исходя из суммарного количества баллов, больных относят к одной из групп: А, В или С [30], однако данные литературы неоднозначны, так как оценка признаков в баллах носит произвольный характер [41].

Прогностический индекс рассчитывают на основе регрессионной модели пропорционального риска Кокса [12]. На неблагоприятный прогноз указывают увеличение протромбинового времени, значительный асцит, желудочно-кишечные кровотечения, пожилой возраст, ежедневный приём большого количества алкоголя, высокий уровень билирубина и высокая активность ЩФ, низкий уровень альбумина и плохое питание.

В крупном исследовании, проведённом в Южной Италии, частота декомпенсации у больных циррозом печени составила 10% в год. Первым проявлением декомпенсации обычно был асцит. При декомпенсации цирроза 6-летняя выживаемость больных оказалась равной 21%. Значимыми признаками повышенного риска смерти были пожилой возраст, принадлежность к мужскому полу, энцефалопатия, кровотечение, варикозное расширение вен пищевода, увеличение протромбинового времени, носительство HBsAg и, конечно, ГЦК [14].

После первого эпизода спонтанного бактериального перитонита выживаемость больных циррозом печени в течение года составляет 30–45% [1]. Изучение показателей функции печени обычно не даёт дополнительной прогностической информации по сравнению с системой критериев Чайлда, хотя показано, что дыхательная проба с аминопиринном имеет значение для больных с алкогольным циррозом печени, принадлежащих к прогностическим группам А и В по Чайлду [64].

Прогностическое значение отдельных факторов:

1. *Этиология цирроза.* При алкогольном циррозе полное воздержание от употребления спиртных напитков обеспечивает лучший прогноз, чем при криптогенном циррозе.

2. Если причиной декомпенсации послужило кровотечение, инфекция или употребление алкоголя, прогноз лучше, чем при спонтанной декомпенсации, потому что действие *провоцирующего фактора* можно устранить.

3. *Эффективность лечения.* Если через 1 мес от начала лечения в стационарных условиях улучшение не наступает, прогноз неблагоприятный.

4. *Желтуха*, особенно стойкая, — неблагоприятный прогностический признак.

5. *Неврологические осложнения.* Значение этих осложнений зависит от характера их появления. Так, неврологические расстройства, развившиеся на фоне прогрессирующей печёночно-клеточной недостаточности, указывают на плохой прогноз, в то время как расстройства, развивающиеся медленно и связанные с портосистемным шунтированием, легко поддаются коррекции ограничением белков в пище.

6. *Асцит* ухудшает прогноз, особенно если для его лечения требуются большие дозы диуретиков.

7. *Размер печени.* Чем больше размер печени, тем лучше прогноз, поскольку при этом сохраняется большее количество функционирующих клеток.

8. *Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода.* Наряду с оценкой функции гепатоцитов необходимо определять выраженность портальной гипертензии. Если функция гепатоцитов сохранена, больной сможет удовлетворительно перенести кровотечение; если функция нарушена, возможно развитие печёночной комы с летальным исходом.

9. *Биохимические показатели.* При уровне альбумина в сыворотке ниже 2,5 г% прогноз неблагоприятный. Гипонатриемия ниже 120 ммоль/л, если она не связана с приёмом диуретиков, также свидетельствует о плохом прогнозе. Активность трансаминаз и уровень глобулинов в сыворотке не имеют прогностического значения.

10. Стойкая *гипопротромбинемия*, сопровождающаяся спонтанным образованием гематом и кровоподтёков, является плохим прогностическим признаком.

11. Стойкая *артериальная гипотензия* (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт.ст.) — плохой прогностический признак.

12. *Гистологические изменения печени.* Биопсия позволяет оценить выраженность некроза и воспалительной инфильтрации. При жировой инфильтрации печени лечение обычно эффективно.

Выводы

Определяющее значение для прогноза имеет степень печёчно-клеточной недостаточности. Неблагоприятными прогностическими признаками являются желтуха, спонтанное образование гематом и асцит, резистентный к лечению. Если возможно проведение специфической терапии, прогноз более благоприятен.

Лечение

При *компенсированном* циррозе важно динамическое наблюдение для своевременного выявления печёчно-клеточной недостаточности. Необходимы сбалансированная диета и воздержание от употребления алкоголя.

Если больной не истощён, достаточно приёма 1 г белка на 1 кг массы тела. Метионин или различные гепатопротекторы дополнительно назначать не нужно. Отказ от масла и других жиров, яиц, кофе и шоколада не имеет терапевтического значения.

При стабильном течении цирроза дополнительно рекомендовать приём аминокислот с разветвлённой цепью не нужно [65]. При выраженной дистрофии обычную диету полезно дополнить частым внеочередным приёмом малых порций пищи. Полное энтеральное питание в течение 3 нед сопровождается повышением уровня альбумина и улучшением прогностического индекса, определённого по системе критериев Чайлда [10].

При развитии печёчно-клеточной недостаточности, сопровождающейся отёками и асцитом, показано ограничение приёма натрия с пищей и назначение диуретиков (см. главу 9); при присоединении энцефалопатии следует ограничить употребление белков и назначить лактулозу или лактитол (см. главу 7).

При *портальной гипертензии* может потребоваться специальная терапия (см. главу 10).

Препараты для профилактики фиброза [20, 66]

Одна из задач лечения цирроза печени — блокирование синтеза коллагена.

Секреция проколлагена требует полимеризации микротрубочек. Этот процесс могут блокировать препараты, разрывающие комплексы микротрубочек, например *колхицин*. Показано, что приём колхицина в дозе 1 мг/сут 5 дней в неделю приводит к повышению выживаемости [34]. Однако в этом исследовании у больных, леченных колхицином, изначально был более высокий уровень альбумина в сыворотке, чем в контрольной группе; кроме того, больные были недостаточно привержены к лечению, контроль за многими из них в отдалённые сроки был утрачен. Исследование недостаточно доказательно, чтобы рекомендовать длительное применение колхицина при циррозе. Препарат, однако, относительно безопасен, его единственным побочным эффектом является диарея.

Кортикостероиды наряду с противовоспалительным действием ингибируют пропилгидроксилазу. Они подавляют синтез коллагена, но ингибируют также проколлагеназу. Их применяют при аутоиммунном хроническом гепатите.

Для лечения фиброза печени предложен ряд препаратов, например у-интерферон и другие ингибиторы пропилгидроксилазы, например НОЕ 077 [20]. Клинические исследования их эффективности не проводились.

Ожидается появление препаратов, активирующих внеклеточные протеазы и обеспечивающих разложение коллагена. В будущем, возможно, будет разработана генная терапия, позволяющая непосредственно блокировать синтез белков соединительной ткани.

Лечение алкогольного цирроза описано в главе 20.

Хирургическое лечение

При циррозе печени любые операции сопровождаются высоким риском осложнений и смерти. Операционная летальность при циррозе, не сопровождающемся кровотечениями, составляет 30%, а у 30% выживших больных развиваются осложнения. В группах больных А, В и С по Чайлду операционная летальность составляет соответственно 10, 31 и 76%. Особенно неблагоприятен прогноз после операций на жёлчных путях, по поводу язвенной болезни и после резекции толстой кишки. Неблагоприятными прогностическими факторами считают низкий уровень альбумина в сыворотке, сопутствующие инфекции и увеличение протромбинового времени.

Если больному планируется трансплантация печени, ему не следует производить операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, поскольку после них трансплантацию выполнить сложнее (см. главу 35).

Описаны успешные сегментарные резекции при мелких ГЦК, образующихся в печени при циррозе [7].

Глава 20. АЛКОГОЛЬ И ПЕЧЕНЬ

В 1793 г. Мэтью Бэйли сообщил о связи цирроза печени с употреблением алкоголя. В течение последних 20 лет потребление алкоголя коррелирует с уровнем смертности от цирроза печени. В США цирроз печени занимает четвёртое место среди наиболее распространённых причин смерти взрослых мужчин. Распространение алкогольной болезни печени во многом зависит от религиозных и других традиций, а также от соотношения стоимости алкоголя и заработков: чем ниже стоимость алкоголя, тем больше поражаются низшие социально-экономические группы населения.

Увеличение потребления алкоголя отмечается почти во всех странах. Однако в последние 20 лет во Франции наблюдается его уменьшение, что, по-видимому, связано с проводимой правительством антиалкогольной пропагандой. В США употребление спиртных напитков, особенно крепких, также уменьшилось, вероятно, в связи с изменением образа жизни (табл. 20-1).

Факторы риска развития алкогольной болезни печени

Далеко не у всех людей, злоупотребляющих алкоголем, развивается поражение печени; так, по данным аутопсии, распространённость цирроза печени среди больных алкоголизмом составляет приблизительно 10–15% (рис. 20-1) [81]. Неизвестно, с чем связана существующая у некоторых людей явная предрасположенность к возникновению алкогольного цирроза.

Таблица 20-1. Употребление алкоголя в США. (отмечается уменьшение употребления алкоголя, особенно крепких напитков).

	Галлон (л) на 1 человека в год	
	1980 г. 1987 г.	Уменьшение, %
Пиво	37(140) 34(128)	7
Вино	3,2(12,1) 2,7(10,2)	14
Спирт	3.0(11,4) 2,3(8,7)	23

Характер употребления алкоголя

Количество употребляемого алкоголя в большой группе мужчин, страдающих алкогольным циррозом печени, в среднем составляло 160 г в сутки в течение 8 лет [46]. Алкогольный гепатит, прецирротическое поражение были выявлены у 40 % обследованных, которые выпивали менее 160 г в сутки. Для большинства людей опасная доза алкоголя составляет более 80 г в сутки (табл. 20-2). Важную роль играет продолжительность употребления алкоголя. У больных, употреблявших в среднем 160 г алкоголя в сутки менее 5 лет, не выявлялся ни цирроз, ни алкогольный гепатит, в то время как у 50%

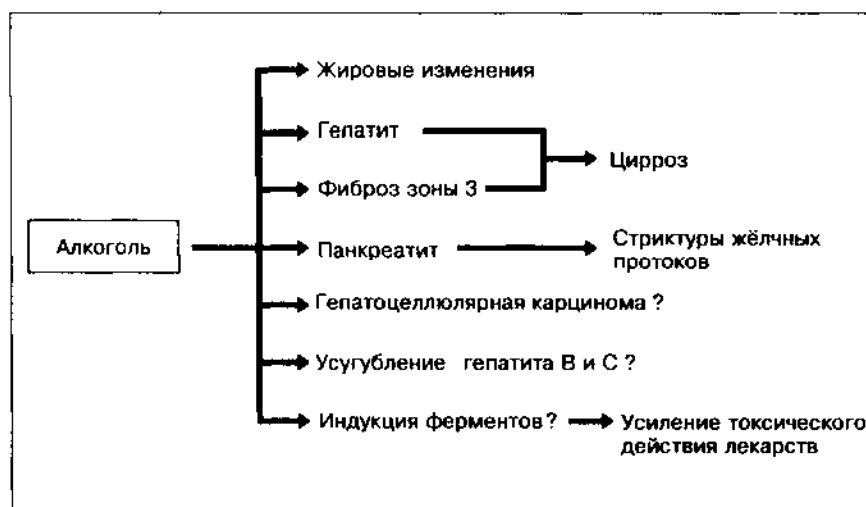


Рис. 20-1. Влияние злоупотребления алкоголем на печень и жёлчные пути (80—90% лиц, злоупотребляющих алкоголем, не страдают болезнями печени).

Таблица 20-2. Эквиваленты алкоголя

Виски	30 мл	Юг
Вино	100 мл	Юг
Пиво	250 мл	Юг

Безопасное количество — 80 г в сутки (?).

из 50 больных, употреблявших большое количество алкоголя в течение приблизительно 21 года, развился цирроз.

Повреждение печени не зависит от вида употребляемого алкогольного напитка и связано только с содержанием в нём алкоголя. Неалкогольные компоненты напитка в целом негепатотоксичны.

Продолжительное ежедневное употребление алкоголя более опасно, чем периодический приём, при котором печень имеет возможность регенерировать. По меньшей мере 2 дня в неделю следует воздержаться от употребления алкоголя.

Алкогольная болезнь печени развивается у лиц лишь с малой степенью зависимости от алкоголя [97]. У таких людей обычно отсутствуют выраженные проявления синдрома отмены; они способны потреблять большие дозы алкоголя в течение многих лет и поэтому входят в группу повышенного риска развития поражения печени.

Пол

В настоящее время наблюдается рост алкоголизма среди женщин. Это связано с более терпимым отношением общества к употреблению алкогольных напитков и их большей доступностью. У женщин реже предполагают наличие алкоголизма; они попадают к врачу на более поздних стадиях болезни, более чувствительны к поражению печени, у них чаще развивается рецидив после лечения (табл. 20-3) [64]. Более высокое содержание алкоголя в крови после употребления стандартной дозы у женщин, возможно, связано с меньшим объёмом распределения алкоголя [58]. На фоне алкогольного гепатита у них чаще развивается цирроз печени, даже если они перестают употреблять алкоголь.

Помимо этого, у женщин снижено содержание в слизистой оболочке желудка алкогольдегидрогеназы (АлкДГ), участвующей в метаболизме алкоголя [28].

Таблица 20.3. Алкогольная болезнь печени у мужчин и женщин [64]

Подозревается у женщин	38%
Подозревается у мужчин	77 %
Продолжают злоупотреблять алкоголем	
мужчины	71 %
женщины	91 %

Генетика

Поведенческие модели употребления алкоголя наследуются, однако не обнаружено генетического маркера, связанного с восприимчивостью к алкогольному поражению печени. Степень элиминации алкоголя у разных людей различается по меньшей мере в 3 раза. Частота алкоголизма выше у монозиготных, чем у дизиготных близнецов, что подтверждает наличие наследственного дефекта.

Современные исследования не позволяют сделать однозначный вывод о связи генов главного комплекса гистосовместимости с алкогольной болезнью печени.

Различия в степени элиминации алкоголя могут быть обусловлены генетическим полиморфизмом ферментных систем [11, 20]. АлкДГ определяется пятью различными генами, расположенными на хромосоме 4. Люди с разными изоферментами АлкДГ различаются по степени элиминации алкоголя. Полиморфизм наиболее активных форм этого фермента — АлкДГ2 и АлкДГ3 — может иметь защитное значение, так как быстрое накопление ацетальдегида ведет к более низкой толерантности к алкоголю. Однако если такой человек употребляет алкоголь, то образуется большее количество ацетальдегида, что ведёт к повышению риска развития болезни печени.

Кроме того, алкоголь метаболизируется микросомальным цитохромом P450-II-E1. Кодированный его ген был клонирован и секвенирован, однако роль различных вариантов этого гена в развитии алкогольного поражения печени не исследована.

Ацетальдегид превращается в ацетат при помощи альдегиддегидрогеназы (АлдДГ). Этот фермент определяется четырьмя разными локусами на четырёх различных хромосомах. Основной митохондриальный фермент – АлдДГН2 – отвечает за большую часть окисления альдегида. Неактивная форма АлдДГН2 обнаруживается у 50% китайцев и японцев, что объясняет возникновение у них после употребления алкоголя реакции ацетальдегидного «вспыхивания», которая нередко приводит их в замешательство. Этот феномен удерживает жителей Востока от употребления алкоголя и снижает риск развития у них алкогольного поражения печени. Однако у гетерозигот по гену, кодирующему АлдДГН2, метаболизм ацетальдегида нарушен и их можно отнести к группе высокого риска развития алкогольной болезни печени [23].

Полиморфизм генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в образовании фиброза, может иметь важное значение для определения индивидуальной восприимчивости к стимулирующему влиянию алкоголя на фиброгенез.

Вероятно, восприимчивость к алкогольному поражению печени связана не с отдельным генетическим дефектом, а с суммарным взаимодействием многих генов [53]. Алкоголизм и алкогольное поражение печени представляют собой полигенные заболевания.

Питание

У стабильных больных с алкогольным циррозом печени отмечается снижение содержания белка, связанное с тяжестью болезни печени [85]. Выраженность нарушения питания у людей, злоупотребляющих алкоголем, зависит от условий их жизни: при тяжёлом социально-экономическом положении уменьшение поступления белков и снижение энергетической ценности часто предшествуют поражению печени, тогда как при благополучном социальном положении и полноценном питании поражение печени, по видимому, не связано с питанием [89]. При этом у животных выявляются видоспецифические различия [73]. У крыс, получающих алкоголь, поражение печени развивается только при пониженном питании, тогда как у бабуинов цирроз развивается и при нормальном питании. У макак резусов развитие алкогольного поражения печени можно предупредить, увеличив содержание холина и белков в пище [88]. Показано, что у больных с декомпенсированной болезнью печени, которые получают полноценную диету, содержащую алкоголь в количестве, покрывающем треть суточной потребности в калориях, состояние постепенно улучшается [87]. В то же время при воздержании от употребления алкоголя, но при низком содержании белков в пище функции печени не улучшаются [83]. Неполюценное питание и гепатотоксичность могут действовать как синергисты.

Алкоголь может увеличивать минимальную дневную потребность в холине, фолиевой кислоте и других питательных веществах. Дефицит питательных веществ, особенно белков, ведёт к снижению содержания аминокислот и ферментов в печени и таким образом может способствовать токсическому действию алкоголя.

Предполагают, что в развитии гепатотоксического эффекта играют роль как алкоголь, так и неполноценное питание; при этом роль алкоголя более важна. Вероятно, при оптимальном питании возможно употребление определённого количества алкоголя без ущерба для печени. Однако также возможно, что существует пороговая токсическая концентрация алкоголя, при превышении которой изменение питания не может оказать защитного действия [80].

Метаболизм алкоголя (рис. 20-2 и 20-3)

Алкоголь не может накапливаться в организме и обязательно подвергается окислению, главным образом в печени. Здоровый человек не способен метаболизировать более 160–180 г алкоголя в сутки. Однако алкоголь индуцирует ферменты, участвующие в его катаболизме, поэтому больные алкоголизмом могут метаболизировать его в большем количестве, по крайней мере до тех пор, пока их печень относительно сохранна.

При метаболизации 1 г алкоголя образуется 7 ккал, и пьющий человек буквально живёт на спирте. «Пустые» калории дают только энергию, они лишены питательной ценности (табл. 20-4).

От 80 до 85% алкоголя вначале окисляется до ацетальдегида при помощи АлкДГ (см. рис. 20-3). Этот процесс происходит в цитозоле. Находящийся в митохондриях и цитозоле ацетальдегид может оказывать повреждающее действие на клетку, вызывая разрушения мембраны и некроз. Ацетальдегид превращается в ацетил-КоА при участии АлдДГ, действующей как коэнзим (см. рис. 20-3).

В дальнейшем ацетил-КоА может расщепляться до ацетата, который окисляется до углекислого газа и воды, либо, участвуя в цикле лимонной кислоты, превращается в другие важные биохимические соединения, в том числе в жирные кислоты. В процессе превращения алкоголя в ацетальдегид и далее в ацетил-КоА НАД играет роль кофактора и акцептора водорода. НАДН обеспечивает челночный транспорт в митохондриях, вызывает изменение отношения НАДН/НАД и окислительно-восстановительного потенциала печени. Образующийся водород замещает жирные кислоты в качестве топлива, что ведёт к накоплению триглицеридов и жировой печени. Изменяется окислительно-восстановительный потенциал печени, подавляется синтез белка, усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ) [90].

Некроз зоны 3 влечёт за собой снижение активности АлкДГ и АлдДГ печени.

АлкДГ слизистой оболочки желудка может метаболизировать некоторое количество алкоголя, однако у людей, злоупотребляющих алкоголем, атрофия слизистой оболочки желудка может привести к подавлению этого процесса.

Таблица 20-4. «Пустые», т.е. не имеющие питательной ценности, калории, обеспечиваемые алкоголем

1 г алкоголя = 7 ккал

200 г (500 мл крепких напитков) = приблизительно 1400 ккал

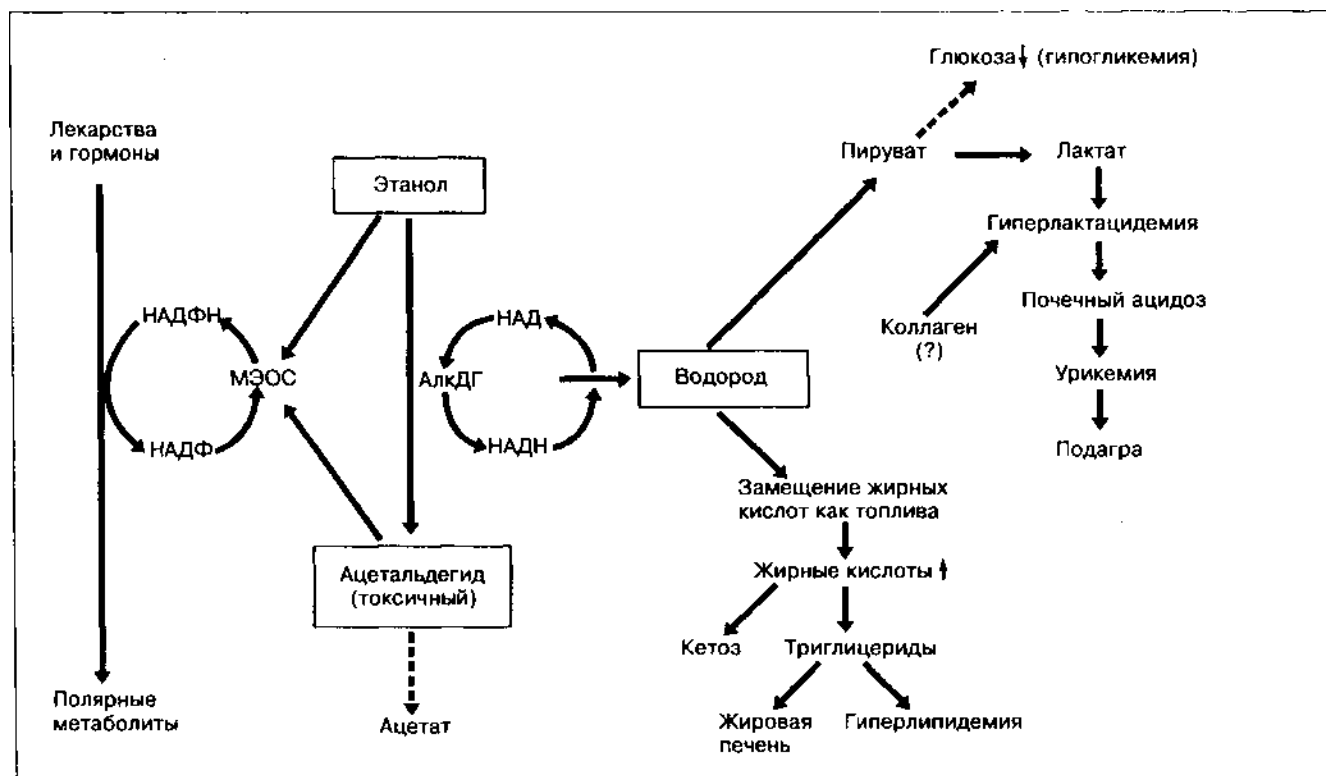


Рис. 20-2. Окисление этанола в гепатоците. Увеличивается образование ацетальдегида (токсичное вещество) и уменьшается его превращение в ацетат. Образующийся водород замещает жирные кислоты в качестве топлива, поэтому в печени происходит накопление жирных кислот с последующими кетозом, триглицеридемией,

развитием жировой печени и гиперлипидемией. Избыток водорода используется для превращения пирувата в лактат, который образуется в избыточном количестве. Гиперлактацидемия приводит к почечному ацидозу, увеличению содержания в сыворотке крови мочевой кислоты и развитию подагры. При этом возможна стимуляция синтеза коллагена. Угнетение пути превращения пирувата в глюкозу ведёт к гипогликемии.

Стимуляция микросомальной P450-этанолокисляющей системы (МЭОС), участвующей в метаболизме лекарственных препаратов, приводит к толерантности к алкоголю и лекарствам; усиление метаболизма тестостерона может вызвать феминизацию и бесплодие. Пунктирной линией обозначены угнетённые пути метаболизма.

Снижается активность цикла лимонной кислоты, что может вызвать нарушение окисления жирных кислот. Алкоголь усиливает синтез липопротеинов. НАДН может играть роль носителя водорода в процессе превращения пирувата в лактат, поэтому после приёма алкоголя уровень лактата и мочевой кислоты в крови повышается. Эти механизмы могут объяснять развитие гипогликемии и подагры после употребления алкоголя. Кроме того, превращение алкоголя в ацетальдегид ведёт к подавлению синтеза белка.

При помощи микросомальной P450-этанолокисляющей системы (МЭОС) метаболизируется 10–15% алкоголя. P450-II-E1 представляет собой часть МЭОС. Он индуцируется алкоголем и некоторыми лекарственными препаратами, например парацетамолом, а также канцерогенами [48, 49]. Это объясняет повышенную чувствительность больных алкоголизмом к лекарственным препаратам, гепатотоксичным за счёт своих метаболитов. В таких случаях использование препарата в заведомо терапевтических дозах может привести к серьёзному повреждению печени. Индукция P450-II-E1 ведёт к увеличению потребления кислорода, образованию ацетальдегида и активации ПОЛ. В процессе микросомального перекисного окисления образуются потенциально опасные активные радикалы кислорода (*свободные радикалы*), которые могут вызвать ПОЛ [16]. При этом уровень эндогенных веществ, удаляющих свободные радикалы, например глутатиона, снижен [25]. Таким образом, повреждение митохондрий может быть частично обусловлено исчезновением защиты против свободных радикалов.



Рис. 20-3. Метаболизм этанола в печени.

Механизмы повреждения печени

Связь с алкоголем и его метаболитами

У получавших алкоголь грызунов развивается только жировая печень. Однако их нельзя сравнить по количеству употребляемого алкоголя с людьми, которые могут покрывать 50% суточной потребности в калориях за счёт алкоголя. Этот уровень может быть достигнут у бабуинов, у которых после 2–5 лет алкоголизации развивается цирроз печени. Данные, свидетельствующие о прямом гепатотоксическом действии алкоголя, не зависящем от изменения питания, были получены на добровольцах (здоровые люди и больные алкоголизмом), у которых после употребления 10–20 унций (300–600 мл) 86% алкоголя в сутки в течение 8–10 сут развились жировые изменения и нарушения структуры печени, выявленные при электронной микроскопии биоптатов печени [48].

Ацетальдегид

Ацетальдегид образуется при участии как АлкДГ, так и МЭОС. У больных алкоголизмом уровень ацетальдегида в крови повышается, однако только очень небольшая часть его покидает печень.

Ацетальдегид представляет собой токсичное вещество, которое обуславливает многие признаки острого алкогольного гепатита (табл. 20-5). Ацетальдегид крайне

токсичен и реактивен; он связывается с фосфолипидами, остатками аминокислот и сульфгидрильными группами, поражает плазматические мембраны путём деполимеризации белков, вызывая изменения в поверхностных антигенах. При этом происходит усиление ПОЛ. Ацетальдегид связывается с тубулином и таким образом повреждает микротрубочки цитоскелета [40].

Ацетальдегид взаимодействует с серотонином, дофамином и норадреналином, образуя фармакологически активные соединения, а также стимулирует синтез проколлагена I типа и фибронектина клетками Ито [15].

Таблица 20-5. Предполагаемые гепатотоксические эффекты ацетальдегида

Усиление ПОЛ
Связывание с клеточными мембранами
Нарушение митохондриальной цепи переноса электронов
Ингибирование репарации ядра
Нарушение функции микротрубочек
Образование комплексов с белками
Активация комплемента
Стимуляция образования супероксида нейтрофилами
Усиление синтеза коллагена

Изменения внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала

В гепатоцитах, активно окисляющих продукты распада алкоголя, происходит значительное изменение отношения НАДН/НАД, ведущее к глубоким метаболическим нарушениям. Например, заметно возрастает окислительно-восстановительное соотношение между лактатом и пируватом, что ведёт к лактатацидозу. Такой ацидоз в сочетании с кетозом нарушает выведение уратов и приводит к развитию подагры. Изменение окислительно-восстановительного потенциала играет также роль в патогенезе жировой печени, образовании коллагена, нарушении метаболизма стероидов и замедлении глюконеогенеза.

Митохондрии

В гепатоцитах выявляют набухание митохондрий и изменения их крист, что, вероятно, обусловлено действием ацетальдегида. Нарушаются функции митохондрий: подавляется окисление жирных кислот и ацетальдегида, снижается активность цитохромоксидазы, цепи дыхательных ферментов и угнетается окислительное фосфорилирование.

Задержка воды и белков в гепатоцитах

В экспериментах на крысах алкоголь подавлял секрецию гепатоцитами вновь синтезированных гликопротеинов и альбумина [47]. Возможно, это обусловлено тем, что ацетальдегид связывается с тубулином, повреждая таким образом микротрубочки, от которых зависит выведение белка из клетки. У крыс, получавших алкоголь, в гепатоцитах увеличивалось содержание белка, связывающего жирные кислоты, что отчасти объясняет общее увеличение количества цитозольного белка.

Соответственно накоплению белка происходит задержка воды, что ведёт к набуханию гепатоцитов, которое является основной причиной гепатомегалии у больных алкоголизмом.

Гиперметаболическое состояние

Постоянное употребление алкоголя ведёт к повышению потребления кислорода, что во многом обусловлено усилением окисления НАДИ. Увеличение потребности печени в кислороде приводит к образованию чрезмерно высокого кислородного градиента вдоль синусоидов, в результате чего происходит некроз гепатоцитов в зоне 3 (центролобулярной) (рис. 20-4). Некрозы в этой области могут быть вызваны гипоксией. В зоне 3 обнаруживается наибольшая концентрация P450-II-E1, в этой области также выявляются наиболее значительные изменения окислительно-восстановительного потенциала.

Повышение содержания жира в печени

Увеличение количества жира в печени может быть обусловлено поступлением его с пищей, проникновением в печень свободных жирных кислот из жировой ткани или синтезом жиров в самой печени. В каждом случае причина зависит от дозы употребляемого алкоголя и содержания жиров в пище. После однократного быстрого приёма большой дозы алкоголя в печени обнаруживаются жирные кислоты, которые поступают из жировой ткани. В отличие от этого при хроническом употреблении алкоголя наблюдаются увеличение синтеза и уменьшение распада жирных кислот в печени.

Иммунное поражение печени

Иммунными механизмами можно объяснить редкие случаи прогрессирования болезни печени, несмотря на прекращение употребления алкоголя [45]. Тем не менее неумеренное потребление алкоголя редко приводит к формированию гистологической картины хронического активного гепатита с иммунными нарушениями [94]. Вирусные маркёры гепатитов В и С должны отсутствовать.

При алкогольном поражении печени обнаруживается нарушение гуморального иммунитета, проявляющееся повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов и отложением IgA вдоль стенки печёночных синусоидов.

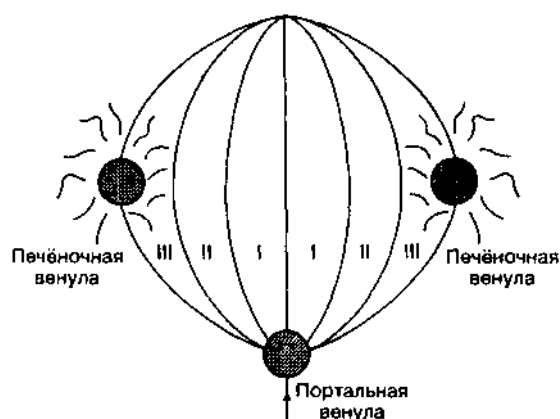


Рис. 20-4. Коллагеноз зоны 3.

Повреждение печени в результате нарушения клеточного иммунитета было показано на примере реакции антител с мембранными антигенами кроличьих гепатоцитов, повреждённых алкоголем [69]. У больных с алкогольным гепатитом циркулирующие лимфоциты оказывают прямое цитотоксическое действие на различные клетки-мишени. В активной стадии алкогольного гепатита в инфильтрате содержатся главным образом нейтрофилы, вскоре сменяющиеся лимфоцитами. Распределение и персистенция лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD4 и CD8, при активно прогрессирующем алкогольном гепатите с усиленной экспрессией на гепатоцитах главного комплекса гис-

тосовместимости, а также их связь с алкогольным гиалином и некрозом подтверждают предположение о том, что в формировании и закреплении алкогольного поражения печени играют роль цитотоксические взаимодействия между Т-лимфоцитами и гепатоцитами [18].

Природа антигенного стимулятора неизвестна. Такую роль приписывали алкогольному гиалину Мэллори, однако эти данные не подтвердились. Маловероятно, что бы таким антигеном оказались алкоголь или его метаболиты в связи с малым размером их молекул, однако они могут действовать как гаптены. У лиц с алкогольным поражением печени в биоптате печени были обнаружены ацетальдегид-коллагеновые комплексы. Их количество коррелировало с параметрами активности заболевания [93]. Не исключается возможность, что нарушение клеточного иммунитета вторично, т.е. представляет собой реакцию организма на системное заболевание.

Фиброз

У больных алкоголизмом цирроз может развиваться на фоне фиброза без промежуточного этапа в виде алкогольного гепатита. Механизм формирования фиброза не установлен. Молочная кислота, которая усиливает фиброгенез, по-видимому, участвует в патогенезе любого тяжёлого поражения печени.

Фиброз развивается в результате трансформации жирозапасающих клеток Ито в фибробласты и миофибробласты [63]. Проколлаген III типа обнаруживают в пресинаусоидальных отложениях коллагена (рис. 20-5). В клетках Ито печени крыс можно обнаружить АлкДГ.

Основным стимулом образования коллагена является некроз клеток, однако возможны и другие причины. Таким стимулом может быть гипоксия зоны 3. Кроме того, повышение внутриклеточного давления, вызванное увеличением гепатоцитов, также может стимулировать образование коллагена.

Образующиеся при ПОЛ продукты распада активируют клетки Ито и стимулируют синтез коллагена.

Цитокины

В периферической крови и асцитической жидкости тяжёлых больных с циррозом печени часто обнаруживают эндотоксины. Появление этих веществ, образующихся в кишечнике, связано с нарушением детоксикации эндотоксинов в ретикулоэндотелиальной системе и увеличением проницаемости стенки кишечника. Эндотоксины высвобождают цитохромы, интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-2 и фактор некроза опухоли (ФНО) из непаренхиматозных клеток. У больных, постоянно злоупотребляющих алкоголем, концентрация ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6 в крови повышена [44]. При алкогольном гепатите увеличивается образование моноцитами ФНО [54], в плазме повышается уровень ИЛ-8 — фактора хемотаксиса нейтрофилов [36], с чем могут быть связаны нейтрофилия и инфильтрация печени нейтрофилами. Возможно также, что образование цитокинов стимулируют гепатоциты, активированные или повреждённые алкоголем.

Существует выраженный параллелизм между биологическим действием некоторых цитокинов и клиническими проявлениями острой алкогольной болезни печени (табл. 20-6). Это относится к анорексии, мышечной слабости, лихорадке, нейтрофилии и снижению синтеза альбумина. Цитокины стимулируют пролиферацию фибробластов. Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) стимулирует образование липоцитами коллагена [59]. ФНО- α может подавлять метаболизм лекарственных веществ цитохромом P450, индуцировать экспрессию комплексных HLA-антигенов на поверхности клеток и вызывать гепатотоксический эффект. Уровень этих веществ в плазме коррелирует с тяжестью поражения печени [10].

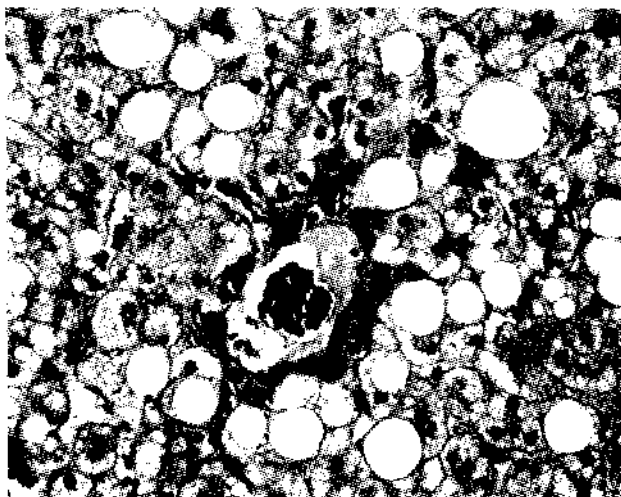


Рис. 20-5. Перивенулярный (зона 3) и фибросклерозирующий фиброз с жировой инфильтрацией соседних клеток. Окраска анилиновым синим, $\times 100$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 781.**

Морфологические изменения [27]

На основании морфологических признаков обычно выделяют жировую печень, алкогольный гепатит и цирроз.

Жировая печень (стеатоз) (рис. 20-6, 20-7)

Жир накапливается в зонах 3 и 2 (центро- и среднезонально). При более тяжёлом поражении наблюдается диффузная жировая инфильтрация. Жир может накапливаться в крупнокапельной форме (крупнокапельное ожирение). Реже наблюдается мелкокапельное ожирение.

Большие капли жира появляются в гепатоцитах через 3–7 сут после избыточного употребления алкоголя. Появление мелкокапельного ожирения свидетельствует о поражении митохондрий и более интенсивном синтезе липидов в гепатоците. Этому сопутствует разрушение митохондриальных ДНК гепатоцитов [29].

Таблица 20-6. Биологические эффекты цитокинов, индуцирующих ответ острой фазы, в сравнении с изменениями, наблюдаемыми при острой алкогольной болезни печени (АБП)

Изменения	АБП	Цитокины
Липоралкэ	л	т
Анорексия	т	. 1-
Уменьшение мышечной массы	л	4
Усиление мегабол.пм	г	^
Нейтрофиле	- ¹	•г
Снижение солена а'тя	-г	-^
Гипобумнов		
Отложение коллагена	-1-	-г
Повышение содержания	"г	
триглицери.аос		
Уменьшение тока желчи	-1-	-1-
Низкая	-i-	-1-

Жировая инфильтрация может быть оценена количественно:

- + менее 25% печёночных клеток содержит жир;
- ++ 25–50% печёночных клеток содержит жир;
- +++ 50–75% печёночных клеток содержит жир;
- ++++ более 75% печёночных клеток содержит жир.

Алкогольный гепатит

Развернутая картина яркого острого алкогольного гепатита встречается относительно редко. Степень тяжести алкогольного гепатита может варьировать. Гепатит протекает изолированно или в сочетании с уже имеющимся циррозом.

Баллонная дистрофия. При баллонной дистрофии гепатоциты набухшие, с зернистой цитоплазмой, которая часто имеет вид тонких нитей. Ядра маленькие, гиперхромные. Жировая инфильтрация обычно носит крупнокапельный характер, однако, как правило, наблюдаются отдельные участки с мелкокапельным ожирением. Баллонная дистрофия обусловлена задержкой воды и нарушением способности микротрубочек поддерживать экскрецию белков из гепатоцитов.

Ацидофильные тельца свидетельствуют об апоптозе.

Тельца Мэллори (алкогольный гиалин) выглядят при окрашивании гематоксилином и эозином как пурпурно-красные включения в цитоплазме [41, 42] и более заметны при окраске трихромом по Массо-ну или анилиновым синим (см. рис. 20-7). Они

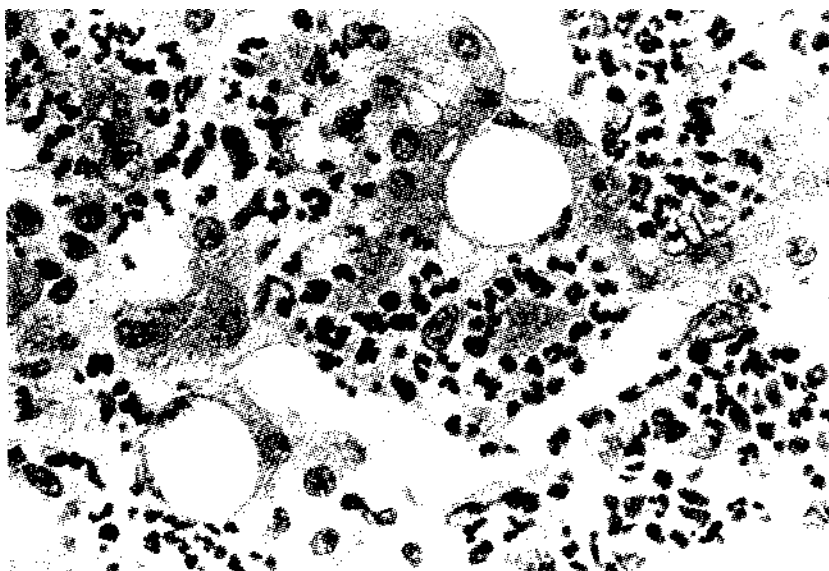


Рис. 20-6. Острый алкогольный гепатит. Гепатоциты, содержащие глыбки гиалина Мэллори и подвергающиеся некрозу, окружены скоплениями нейтрофилов. Видна жировая инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, x120.

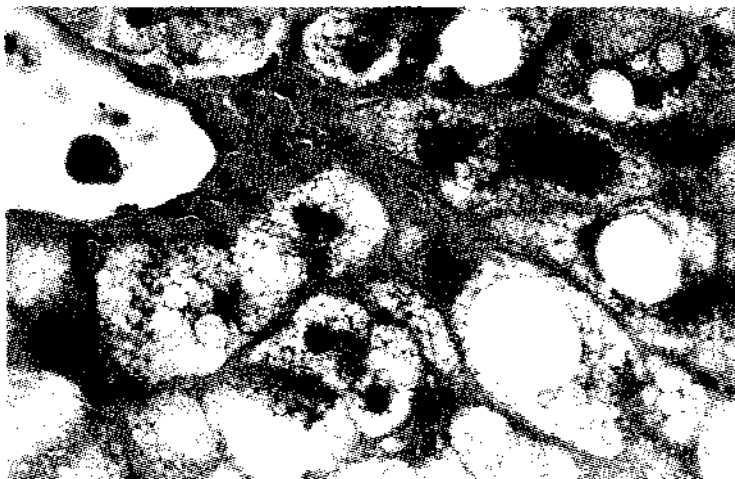


Рис. 20-7. Острый алкогольный гепатит. Баллонная дистрофия гепатоцитов, которые содержат мелко- и крупнокапельный жир и глыбки пурпурно-красного алкогольного гиалина Мэллори. Окраска хромофобным анилиновым синим, $\times 100$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 781.**

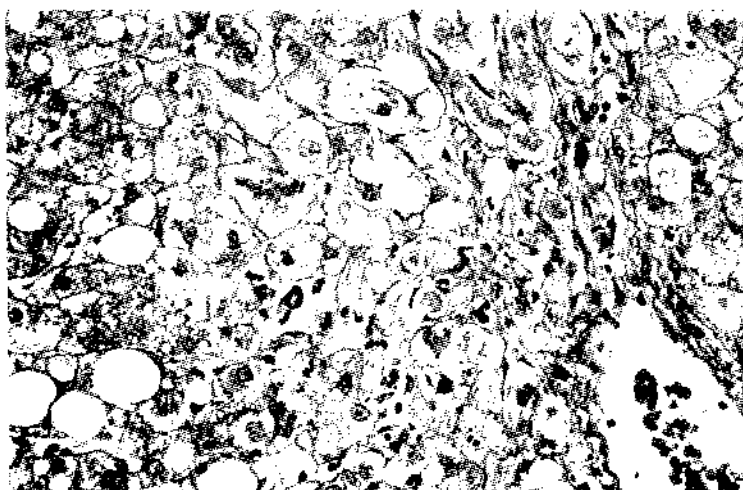


Рис. 20-8 Выраженная коллагенизация зоны 3 с жировой инфильтрацией. Внизу справа видна утолщённая печеночная вена. Окраска хромофобным анилиновым синим, $\times 100$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 782.**



Рис. 20-9. Алкогольная болезнь печени (электронная микрофотография). Видны отложения коллагеновых волокон в пространстве Диссе (указано стрелками), которые могут препятствовать обмену кислородом и метаболитами между кровью и гепатоцитом.

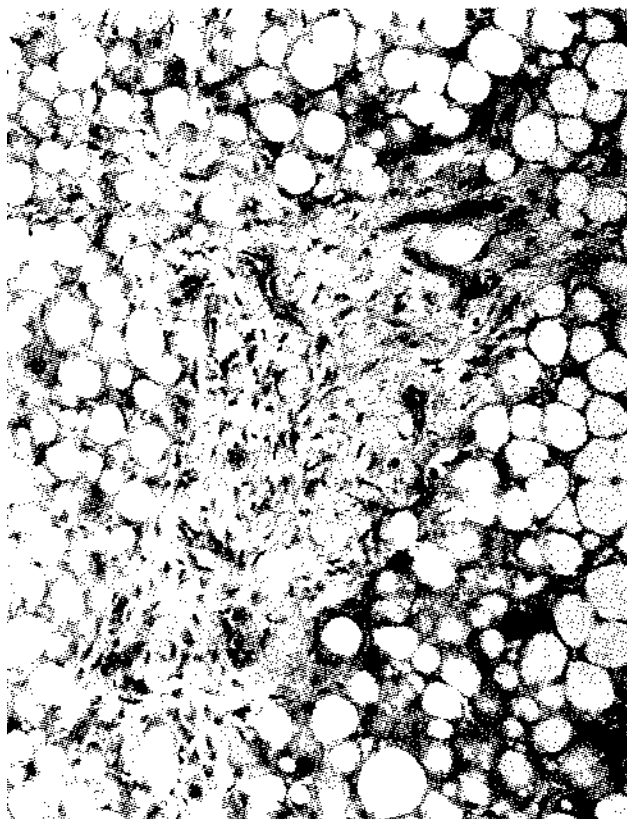


Рис 20-10. Портальная зона (зона 1) с выраженным фиброзом и жировыми изменениями в гепатоцитах. Больной страдает хроническим алкогольным панкреатитом с сужением общего жёлчного протока. Окраска гематоксилином и эозином, x120.

представляют собой скопление органелл, промежуточных филаментов и состоят из цитокератиновых белков, «сшитых» трансглутаминазой [98]. Появление телец Мэллори свидетельствует о разрушении гепатоцитов. Клетки, содержащие тельца Мэллори, окружены сателлитными нейтрофилами, которые также можно обнаружить и внутри повреждённых гепатоцитов (см. рис. 20-6).

Используя окраску трихромом по Мэссону, при световой микроскопии можно обнаружить *гигантские митохондрии*, образующие глобулярные внутриклеточные включения.

Склерозирующий гиалиновый некроз. В зоне 3 наблюдается максимальное накопление коллагена, волокна которого располагаются перисинусоидально и окружают нормальные гепатоциты или гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии. Вокруг клеток отмечается сетевидный фиброз, который называют ползучей коллагенизацией [22] (рис. 20-8).

При электронной микроскопии можно обнаружить отложение коллагена в пространстве Диссе (рис. 20-9). Показано, что при этом уменьшается число клеток, выстилающих печёночные синусоиды, и количество пор в них [37]. Все эти изменения препятствуют обмену веществ между плазмой крови и клеточной мембраной гепатоцита и способствуют также возникновению портальной гипертензии [70].

Поражение вен включает лимфоцитарный флебит терминальных печёночных венул или собирательных вен, перивенулярное рубцевание с частичной облитерацией просвета терминальных печёночных венул, окклюзию терминальных печёночных венул и иногда портальных вен [35].

Изменения портальной юны малозаметны, при далеко зашедшем поражении отмечается её лёгкая или умеренная хроническая воспалительная инфильтрация. Заметный фиброз портальной зоны может свидетельствовать о присоединении хронического панкреатита (рис. 20-10) [66].

Для всех типов алкогольной болезни печени характерен канальцевый *холестаз*. Его выраженность тесно связана со снижением выживаемости [72].

Таким образом, *гистологическая картина* представлена спектром от минимального алкогольного гепатита до выраженных, вероятно необратимых, изменений которые сопровождаются более интенсивным некрозом клеток и формированием фиброзной рубцовой ткани. Алкогольный гепатит можно рассматривать как предшественник цирроза.

Улиц, уменьшивших количество употребляемого алкоголя, наблюдается развитие *гиперпластических узлов* [32].

Цирроз

Классический «цирроз алкоголика» является мелкоузловым (рис. 20-11). При этом в печени невозможно выявить нормальную зональную архитектуру и в зоне 3 трудно обнаружить венулы. Формирование узлов часто замедлено, по-видимому, за счёт ингибирующего действия алкоголя на регенерацию печени. В печени может откладываться разное количество жира; при циррозе печени может наблюдаться острый алкогольный гепатит. При продолжающемся некрозе и замещающем его фиброзе цирроз может прогрессировать от мелко-до крупноузлового, однако, как правило, это сопровождается уменьшением стеатоза. В терминальной стадии на основании гистологической картины становится трудно подтвердить алкогольную этиологию цирроза.

Цирроз может развиваться на фоне перичеллюлярного фиброза без явного некроза клеток и воспаления. В цепи событий, ведущих к формированию алкогольного цирроза печени, первыми видимыми изменениями могут оказаться пролиферация миофибробластов и отложение коллагена в зоне 3.

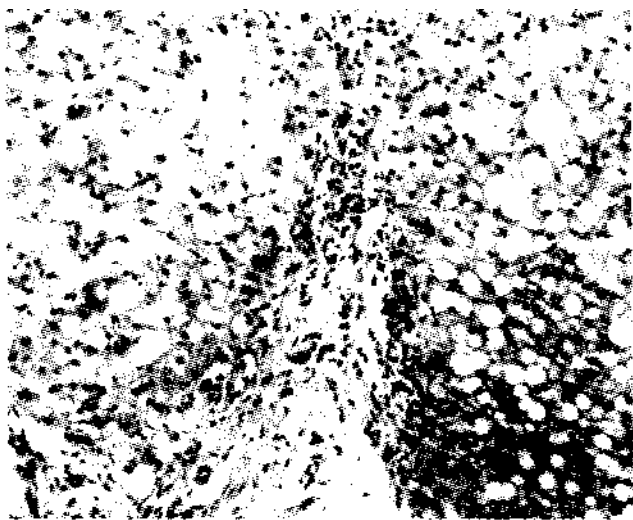


Рис. 20-11. Алкогольный цирроз печени. Фиброзные (септы) делят печень на мелкие регулярные узлы. Видна жировая инфильтрация клеток. Окраска гематоксилином и эозином, x120.

Повышение содержания железа в печени может быть обусловлено повышением всасывания железа, наличием железа в напитках (особенно в винах), гемолизом и портокавальным шунтированием; при этом в организме содержание железа в депо повышается лишь умеренно [39].

Ранняя диагностика

Ранняя диагностика в высокой степени зависит от настороженности врача. Если врач предполагает, что больной злоупотребляет алкоголем, следует использовать опросник CAGE (табл. 20-7). Каждый положительный ответ оценивается в 1 балл. Оценка 2 балла и выше позволяет предположить наличие у больного проблем, связанных с алкоголем. Первыми проявлениями болезни могут быть неспецифические диспепсические симптомы: анорексия, тошнота по утрам и отрыжка воздухом,

Таблица 20-7. Опросник CAGE

С Испытывали ли Вы потребность напиться «до отключения»?

А Возникает ли у Вас раздражение в ответ на намёки, касающиеся употребления алкоголя?

Г Появляется ли у Вас чувство вины за избыточное употребление алкоголя?

Е Употребляете ли Вы алкоголь по утрам для устранения похмелья?

понос, неопределённая боль и болезненность в правом верхнем квадранте живота или лихорадка.

Больной может обратиться за медицинской помощью из-за таких последствий алкоголизма, как социальная дезадаптация, трудности выполнения своей работы, несчастные случаи, неадекватное поведение, судороги, тремор или депрессия.

Алкогольное поражение печени может быть диагностировано при рутинном обследовании, проводимом, например, для страхования жизни или по поводу других заболеваний, когда выявляются гепатомегалия, повышение активности сывороточных трансаминаз, ГГТП или макроцитоз.

Физические признаки могут не указывать на патологию, хотя увеличение и болезненность печени, выраженные сосудистые звёздочки и характерные признаки алкоголизма способствуют установлению правильного диагноза. Клинические данные не отражают гистологические изменения печени, а биохимические показатели функции печени могут быть нормальными.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ [61]

Активность сывороточных трансаминаз в редких случаях превышает 300 МЕ/л. Активность АсАТ, которая выделяется из повреждённых алкоголем митохондрий и гладкомышечной ткани, повышена в большей степени, чем активность АлАТ, которая локализуется в печени. При алкогольной болезни печени отношение АсАТ/АлАТ, как правило, превышает 2, что отчасти связано с тем, что у больных развивается недостаточность пиридоксальфосфата — биологически активной формы витамина В6, которая необходима для функционирования обоих ферментов.

Определение активности ГГТП в сыворотке крови широко используется в качестве скринингового теста на алкоголизм. Повышение активности ГГТП происходит главным образом в результате индукции фермента, однако определённое значение могут иметь повреждение гепатоцитов и холестаза. При этом анализе получают много ложноположительных результатов, связанных с воздействием других факторов, например лекарства, и сопутствующих заболеваний. Ложноположительные результаты наблюдаются у больных, у которых активность ГГТП находится на верхней границе нормы.

В сыворотке крови может быть заметно повышена активность ЩФ (превышает нормальную более чем в 4 раза), особенно у больных с тяжёлым холестазом и алкогольным гепатитом [82]. Может выявляться крайне высокий уровень сывороточного IgA.

Определение содержания алкоголя в крови и моче можно использовать в клинике у больных, злоупотребляющих алкоголем, но отрицающих это.

При алкогольном эксцессе и хроническом алкоголизме наблюдаются неспецифические изменения в сыворотке крови, в том числе повышение уровня мочевой кислоты, лактата и триглицеридов, снижение содержания глюкозы и магния. Гипофосфатемия связана с нарушением функции почечных канальцев независимо от нарушения функции печени [2]. Низкий уровень сывороточного трийодтиронина (Т3), по-

видимому, отражает снижение превращения в печени Т4 в Т3. Содержание Т3 обратно пропорционально тяжести алкогольной болезни печени.

Содержание коллагена III типа можно оценить по уровню сывороточных пептидов проколлагена III типа. Содержание в сыворотке коллагена IV типа и ламинина позволяет оценить компоненты базальной мембраны. Результаты этих трёх анализов коррелируют с тяжестью заболевания, степенью алкогольного гепатита и употреблением алкоголя [3, 70].

Другие биохимические показатели сыворотки скорее свидетельствуют о злоупотреблении алкоголем, чем об алкогольном поражении печени. Они включают определение активности сывороточной глутаматдегидрогеназы, митохондриального изофермента АсАТ [52, 68]. Содержание в сыворотке безуглеводного трансферрина может быть полезным показателем алкогольного эксцесса независимо от поражения печени, однако его определение доступно не всем лабораториям [6].

Даже чувствительные биохимические методы могут не выявить алкогольное поражение печени, поэтому в сомнительных случаях необходимо проводить биопсию печени.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Макроцитоз со средним объёмом эритроцитов выше 95 фл (95 мкм³), по-видимому, связан с прямым воздействием алкоголя на костный мозг. Недостаток фолата и витамина В12 обусловлен нарушением питания. У 90 % больных, страдающих алкоголизмом, выявляют сочетание увеличения среднего объёма эритроцитов и повышения активности ГГТП.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Биопсия печени подтверждает наличие болезни печени и злоупотребление алкоголем как наиболее вероятную её причину. В беседе с больным можно более убедительно акцентировать внимание на опасности повреждения печени.

Биопсия печени имеет важное прогностическое значение. Сами по себе жировые изменения не имеют такого серьёзного значения, как перивенулярный склероз, который является предшественником цирроза [91]. На основании биопсии можно также подтвердить диагноз уже развившегося цирроза.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) может быть вызван разными причинами (табл. 20-8) [4]. В противоположность алкогольному поражению при НАСГ изменения в большей степени локализованы в перипортальной зоне.

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Спленомегалия не является выраженной, однако на всех стадиях алкогольного поражения печени часто наблюдаются портальная гипертензия и желудочно-кишечные кровотечения. Кровотечения развиваются не только из расширенных вен пищевода, но также из язвы двенадцатиперстной кишки, при гастрите и из разрывов в нижней части пищевода после неоднократной рвоты (синдром Мэллори-Вейса).

Портальная гипертензия может быть связана с циррозом. Жировая инфильтрация и коллагенизация зоны 3 (перивенулярный склероз) ведут к пресинусоидальной портальной гипертензии [35]. Отложение коллагена в пространстве Диссе уменьшает диаметр синусоидов, что увеличивает сопротивление синусоидальному кровотоку и вызывает повышение портального давления. При этом увеличение гепатоцитов, вероятно, имеет небольшое значение.

Таблица 20-8. Дифференциальный диагноз НАСГ

Состоя,ч и с	Диагнос гическнс кри гери и

Д избегайте и не употребляйте	Уровень глюкозы в крови ч а то так
Ожирение	IVhcca Тй5а
И .т) е ос ю ? і оа и а сто м о з	Анамнез
Паре! і гсра.і ьное китан не	Анамнез -- холестаз
Болс.л-іb Вильсона	Кольцо Кайзера -Флейшера Метаболизм меди
Абетал и))} с.} s роте и нем и я	Липидный гфофиль
Лскарстцснныс препараіbs амиодарон нифедипин эстрогены	Анамнез
И иди ж: к я и дстс к и и цирроз	Избыток меди в печени

Сканирование

При тяжёлом остром алкогольном гепатите или далеко зашедшем циррозе изотопы, например коллоид, меченный ^{99m}Tc , плохо поглощаются печенью, так как кровь шунтируется в обход ретикулоэндотелиальных клеток.

С помощью ультразвукового исследования невозможно выявить минимальные изменения, жир или фиброз. Однако при более выраженном алкогольном поражении структура печени диффузно нарушена и изменения коррелируют с данными биопсии.

Компьютерная томография — ценный метод диагностики жировой печени (низкий коэффициент поглощения излучения), выявления неровной поверхности печени, спленомегалии, портального коллатерального кровотока, асцита и панкреатита. На компьютерных томограммах можно обнаружить алкогольную псевдоопухоль (рис. 20-12).

Клинические синдромы

ЖИРОВАЯ ПЕЧЕНЬ

Заболевание, как правило, протекает бессимптомно и диагностируется при обнаружении увеличенной гладкой плотной печени. Функциональные печёночные пробы могут быть нормальными, или наблюдается небольшое повышение активности

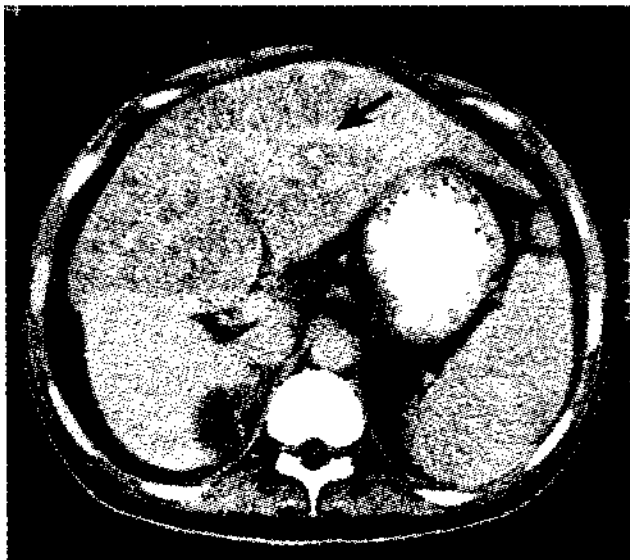


Рис. 20-12. Алкогольная псевдоопухоль. В верхней половине брюшной полости пальпировалось объемное образование, была заподозрена опухоль печени. На компьютерной томограмме с контрастированием видны признаки, свойственные гепатоцеллюлярной карциноме (указано стрелкой). Прицельная пункционная биопсия показала только острый алкогольный гепатит. Это редкий тип алкогольного гепатита, особым образом поражающий часть печени.

трансаминаз и ЩФ. Больные, у которых алкогольная жировая печень выражена в такой степени, что требует госпитализации, как правило, в течение некоторого времени употребляли очень большое количество алкоголя; у них обычно наблюдается анорексия, возможны тошнота и рвота, боли в околопупочной, эпигастральной областях и в верхнем правом квадранте живота. Клинически невозможно отличить больных с жировой печенью от больных «мягким» алкогольным гепатитом. Для диагностики алкогольного гепатита необходима

пункционная биопсия печени.

ОСТРЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ

В очень «мягких» случаях и при отсутствии симптомов у больных, злоупотребляющих алкоголем, у которых отмечаются повышение активности ферментов и макроцитоз, диагноз можно поставить только на основании биопсии печени.

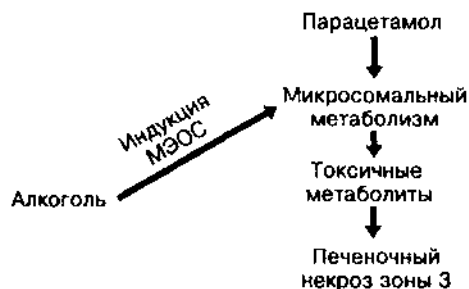
Следующая категория больных жалуются только на утомляемость, потерю аппетита и уменьшение массы тела. У них наблюдаются небольшая гепатомегалия и обычно лихорадка. Больные могут страдать ожирением, однако у 90 % отмечаются признаки пониженного питания.

В более тяжелых случаях обычно больные употребляют очень большое количество алкоголя и не принимают пищу. Развитию тяжелой печёночной декомпенсации способствуют рвота, понос, или интеркуррентная инфекция, например пневмония или инфекция мочевых путей, или длительная анорексия.

У больных алкоголизмом приём достаточно умеренных доз парацетамола может приводить к развитию тяжёлого гепатита (рис. 20-13) [55] с очень высокой активностью трансаминаз [101].

При тяжёлом алкогольном гепатите наблюдаются лихорадка, анорексия, желтуха и многократная рвота, боли в области резко увеличенной и болезненной печени. Приблизительно в половине случаев над печенью выслушивается артериальный шум. Как правило, на коже появляются яркие сосудистые звёздочки. Могут наблюдаться сопутствующие признаки печёночной недостаточности: асцит, печёночная энцефалопатия и повышенная кровоточивость. На фоне гипердинамического типа кровообращения обычно отмечается снижение артериального давления. При нарушении питания, как правило, наблюдаются признаки сопутствующего авитаминоза, например бери-бери или цинги.

Понос, сопровождающийся стеатореей, обусловлен снижением выделения жёлчных кислот, недостаточностью поджелудочной железы и прямым токсическим действием алкоголя на слизистую оболочку кишечника.



Рнс. 20-13. Алкоголь, индуцируя микросомальный метаболизм, усиливает действие токсичных метаболитов лекарств, например парацетамола.

Больные с острой жировой печенью могут внезапно умереть в состоянии шока, который связывают с жировой эмболией лёгочной артерии. Сообщалось также о случаях внезапной смерти от гипогликемии.

Часто наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения из повреждённых участков желудка или двенадцатиперстной кишки, при этом они в большей степени связаны с общей тенденцией к кровоточивости, чем с портальной гипертензией.

Острый алкогольный гепатит можно спутать с острым вирусным гепатитом. Для диагностики полезно опираться на анамнез, наличие ярких сосудистых звёздочек, очень большой печени и лейкоцитоза.

Лабораторные исследования

Активность сывороточных трансаминаз повышена, однако редко превышает 300 МЕ/л. Очень высокая активность трансаминаз свидетельствует о гепатите, осложнённом приемом парацетамола (см. рис. 20-13). Отношение АсАТ/АлАТ превышает 2/1. Как правило, повышена активность ЩФ.

О тяжести заболевания лучше всего свидетельствуют уровень билирубина в сыворотке и протромбиновое время (ПВ), определяемое после назначения витамина К [56]. Заметно повышен уровень сывороточного IgA; концентрации IgG и IgM повышаются гораздо меньше; уровень IgG понижается по мере улучшения состояния. В сыворотке уменьшено содержание альбуминов, которое повышается по мере улучшения состояния больного, а уровень холестерина обычно повышен.

Уровень калия в сыворотке низкий, что во многом обусловлено недостаточным поступлением пищевых белков, поносом и вторичным гиперальдостеронизмом, если имеется задержка жидкости. В сыворотке уменьшено содержание связанного с альбуминами цинка, что в свою очередь обусловлено низкой концентрацией цинка в печени. Этот признак не обнаруживается у больных с неалкогольным поражением печени. В крови повышен уровень мочевины и креатинина, что отражает тяжесть состояния. Эти показатели являются предсказателями развития гепаторенального синдрома.

Соответственно тяжести алкогольного гепатита наблюдается увеличение числа нейтрофилов, обычно достигающего $15-20 \cdot 10^9/\text{л}$.

Функция тромбоцитов снижена даже при отсутствии тромбоцитопении или алкоголя в крови.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

У больного с циррозом печени стадия острого алкогольного гепатита может пройти незамеченной клинически или гистологически; при этом картина иногда напо-

минает терминальную стадию любой болезни печени. Для подтверждения алкогольной этиологии цирроза следует опираться на анамнез, свидетельствующий о злоупотреблении алкоголем (о котором больные могут и забыть), гепатомегалию и признаки алкоголизма. Спленомегалия является поздним симптомом.

Алкогольную этиологию цирроза можно подтвердить на основании данных биопсии печени (наличие мелкоузлового цирроза, перивенулярного склероза и малое количество печёночных вен). Однако в некоторых случаях установить алкогольную этиологию цирроза на основании гистологических данных не представляется возможным.

ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Иногда при первом обращении к врачу у больных отмечаются выраженная желтуха, гепатомегалия, повышение активности ЩФ, трансаминаз, уровня триглицеридов и холестерина в сыворотке [95]. Как правило, при этом имеется функциональная почечная недостаточность. Обычно это является первым эпизодом декомпенсации алкогольной болезни печени.

Биопсия печени показывает массивное мелкокапельное ожирение (см. рис. 20-7) с центрозональным холестазом. Воспалительные изменения незаметны, гиалина мало или он отсутствует [65]. При электронной микроскопии в поражённых гепатоцитах выявляется обширная дезорганизация



Рис. 20-14. Эндоскопическая ретроградная холангiopанкреатография у злоупотребляющего алкоголем больного с хроническим панкреатитом и холестазом. Видны расширение и неровность протока поджелудочной железы и ровное сужение общего жёлчного протока в месте прохождения за воспалённой поджелудочной железой.



Рис. 20-15. На компьютерной томограмме видны увеличенная жировая печень и хронический кальцифицирующий панкреатит (указан стрелкой).

органелл. Это состояние было названо пенистой алкогольной дегенерацией [95]. Прогноз варьирует в широких пределах, а пенистая дегенерация возможна и при бессимптомном течении болезни.

Холестаз может также развиваться при хроническом панкреатите в результате сдавления внутри-панкреатического отрезка общего жёлчного протока головкой поджелудочной железы. Диагноз подтверждается данными эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (рис. 20-14 и 20-15).

СВЯЗЬ С ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА В И С

У больных с алкогольной болезнью печени маркёры вирусных гепатитов В и С встречаются чаще, чем в общей популяции [71]. Дифференциальная диагностика вирусного и алкогольного поражения печени может быть затруднена. Диагностическое значение имеют факторы риска. У больных алкоголизмом на фоне абстиненции наблюдается снижение активности трансаминаз, в то время как у больных с вирусным поражением печени показатели продолжают колебаться. Помочь дифференциальной диагностике могут данные, полученные при биопсии печени, хотя при их интерпретации иногда возникают значительные трудности. Поверхностный антиген HBV в сыворотке может отсутствовать, и для исключения вирусного гепатита В требуется определение ДНК вируса гепатита В в сыворотке [100]. Положительные результаты иммуноферментного анализа второго поколения на наличие антител к HCV, как правило, коррелируют с наличием РНК этого вируса и поэтому имеют диагностическое значение [26]. Полагают, что сопутствующая вирусная инфекция утяжеляет алкогольное поражение печени.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

В редких случаях на фоне алкогольного цирроза печени развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), что обычно происходит после периода абстиненции, когда начинает формироваться крупноузловой цирроз.

У больных алкоголизмом существует отчётливая связь между заболеванием вирусным гепатитом В и развитием рака печени. Интегрированные последовательности вируса гепатита В обнаруживают в печени больных алкоголизмом с первичным раком печени.

Сочетающиеся признаки

В отдельных случаях на фоне алкогольного поражения печени отмечается двустороннее увеличение околоушных желез, которое может наблюдаться и при различных типах нарушения питания. Гинекомастия часто появляется после лечения спиронолактоном. У мужчин наблюдаются атрофия яичек и снижение половой функции [30]. Мышечная масса уменьшается.

Возникновение контрактуры Дюпюитрена связано с алкоголизмом, а не с циррозом печени [12].

Снижение памяти и концентрации внимания, бессонница, раздражительность, галлюцинации, судороги, «необъяснимые припадки» и тремор могут быть характерными признаками алкоголизма. Их необходимо дифференцировать с ранней печёночной прекомой.

По-видимому, у больных алкоголизмом особенно часто развивается гепаторенальный синдром.

Повышается уровень сывороточного IgA, и его отложения обнаруживаются вдоль синусоидов, что, как правило, связано с локальной стимуляцией секреторной иммунной системы. Это может послужить пусковым фактором секреции моноцитами ФНО- α [21].

Нарушения почечных клубочков, особенно увеличение мезангия, вероятно, связаны с отложением иммунных комплексов [7], состоящих из IgA, антигена телец Мэллори и комплемента.

Нарушение подкисления мочи при алкогольной болезни печени может свидетельствовать о поражении гепатоцитов [79].

Прогноз

При алкогольном циррозе печени прогноз гораздо лучше, чем при других формах цирроза, и во многом зависит от того, сможет ли больной преодолеть алкогольную зависимость. В свою очередь это зависит от поддержки семьи, финансовых возможностей и социально-экономического положения. В Бостоне была изучена большая группа рабочих, страдающих алкогольным циррозом печени, многие из которых проживали в трущобах. Средняя продолжительность жизни в этой группе составляла 33 мес от момента постановки диагноза в отличие от группы больных с неалкогольным циррозом, у которых она составила 16 мес. В исследовании, проведенном в Йеле, участвовали больные, принадлежавшие к более высокой социально-экономической группе, которые страдали циррозом печени, осложненным асцитом, желтухой, кетюавой рвотой. Продолжительность жизни у них превышала 60 мес более чем в 50% случаев. Если больные продолжали употреблять алкоголь, то этот показатель снижался до 40%, в то время как при отказе от употребления алкоголя он повышался до 60% [84]. Аналогичные данные были получены в Англии (рис. 20-16) [13]. Продолжающееся интенсивное употребление алкоголя сочеталось с плохой выживаемостью.

Женщины, страдающие алкогольным циррозом печени, живут меньше, чем мужчины (рис. 20-17).

Данные, полученные при биопсии печени, лучше всего указывают на прогноз заболевания. Фиброз зоны 3 и перивенулярный склероз представляют собой крайне неблагоприятные прогностические признаки [57, 99]. В настоящее время такие изменения можно выявить только при биопсии печени с соответствующим окрашиванием соединительной ткани.

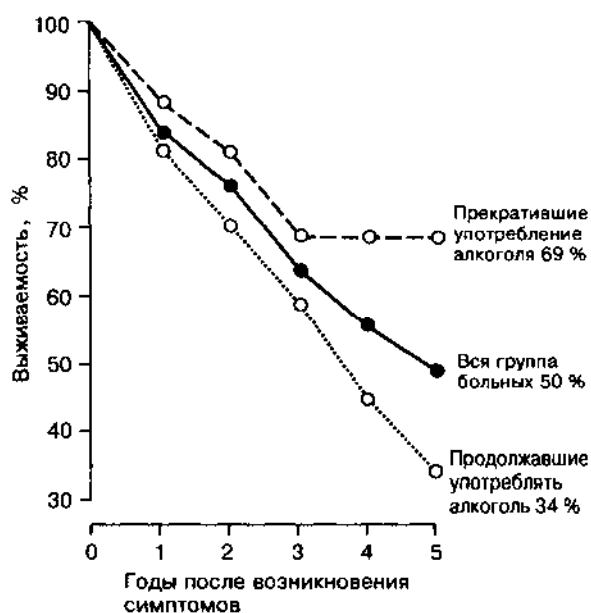


Рис. 20-16. Выживаемость больных с алкогольной болезнью печени (5-летняя выживаемость у 50%). 69% больных, прекративших употребление алкоголя, были живы через 5 лет, однако из тех, кто продолжил употреблять алкоголь, в живых остались только 34 % [13].

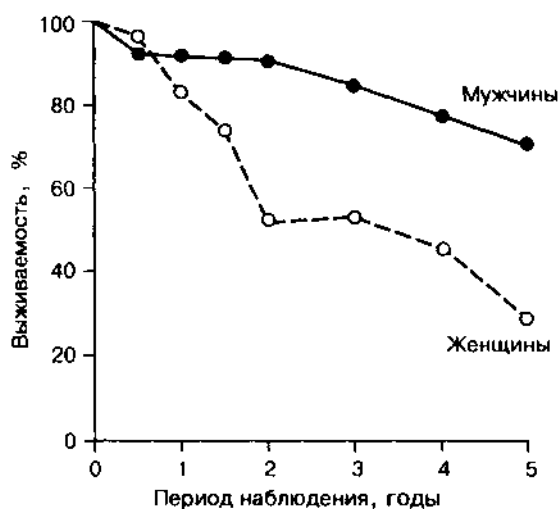


Рис. 20-17. Выживаемость мужчин и женщин, страдающих алкогольным циррозом печени.

При алкогольном гепатите наличие гистологических признаков холестаза служит неблагоприятным прогностическим признаком [72]. У больных, переживших острый алкогольный гепатит, в биоптатах печени выявляют большее количество факторов пролиферации гепатоцитов, ТФР- α и гепатоцитарный фактор роста [24].

По данным одного исследования, у 50% больных с алкогольным гепатитом через 10–13 лет развивается цирроз печени [91]. В другом исследовании у 23% больных с алкогольной болезнью печени, но без цирроза в среднем через 8,1 года развивался цирроз [57]. Жировая печень, вероятно, не относится к факторам риска развития цирроза печени.

Больные, у которых в печени выявляются только фиброз и узлы при отсутствии признаков гепатита, имеют такой же прогноз, который обычно наблюдается у больных с жировой печенью без цирроза и гепатита [76].

К независимым плохим прогностическим признакам, по-видимому, относятся энцефалопатия, низкий уровень альбумина в сыворотке, повышение ПВ и низкий уровень гемоглобина [33, 71]. У больных со стойкой желтухой и азотемией, которые находятся в прекоматозном состоянии, очень велика вероятность развития гепаторенального синдрома.

У больных в состоянии декомпенсации улучшение наступает медленно. Явная желтуха и асцит на протяжении 3 мес и более свидетельствуют о тяжёлом прогнозе. На поздней стадии нельзя рассчитывать, что отказ от употребления алкоголя может повлиять на прогноз. Поражение носит необратимый характер. Наиболее высокий уровень смертности среди больных, страдающих циррозом печени или алкогольным гепатитом, а также их сочетанием, отмечается в первый год наблюдения [76].

Обнаружение гигантских митохондрий в биоптате печени свидетельствует о «мягкой» болезни и более высокой выживаемости [19].

В первые несколько недель пребывания в больнице у больных с алкогольным гепатитом часто наступает ухудшение. Разрешение воспалительного процесса может длиться 1–6 мес, при этом 20–50% больных умирают. Больные, у которых ПВ заметно увеличено и не реагирует на внутримышечное введение витамина К, а уровень билирубина в сыворотке крови превышает 340 мкмоль (20 мг%), имеют особенно плохой прогноз [56]. Алкогольный гепатит разрешается медленно даже у тех больных, которые воздерживаются от употребления алкоголя.

$$\text{Дискриминант-} \\ \text{ная функция} = \left[4,6 \times \text{Увеличение} \right] + \text{Билирубин,} \\ \text{ПВ, с} \quad \text{мг\%}$$

Значение более 32 является плохим показателем

Рис. 20-18. Вычисление дискриминантной функции для прогноза алкогольного гепатита [14].

По данным многоцентрового исследования, предпринятого Госпиталем для ветеранов, наихудший прогноз наблюдался при сочетании алкогольного гепатита и цирроза печени [17]. Прогностическими факторами, определяющими выживаемость, были возраст, количество употребляемого алкоголя, отношение АсАТ/АлАТ и тяжесть болезни по морфологическим и клиническим данным. Высокая вероятность летального исхода отмечалась у больных с пониженным питанием, которые голодали незадолго до поступления в больницу [60]. Уровень билирубина в сыворотке и ПВ использовались для определения дискриминантной функции, при помощи которой оценивался прогноз при алкогольном гепатите (рис. 20-18) [14].

Лечение

При лечении алкогольной болезни печени наиболее важно обеспечить полный немедленный отказ от употребления алкоголя. Больные с тяжёлым соматическим поражением отказываются от алкоголя чаще, чем больные с нарушениями психики. По данным, полученным при продолжительном наблюдении за мужчинами, поступившими в гепатологическую клинику, тяжёлое заболевание сыграло решающую роль в решении отказаться от употребления алкоголя [80].

Важное значение имеет также постоянная медицинская помощь. Изучение катамнестических данных о больных с алкогольной болезнью печени, лечившихся в Royal Free Hospital в период с 1975 по 1990 г., показало, что 50% из них продолжали воздерживаться от употребления алкоголя, 25% употребляли алкоголь, однако не в чрезмерных количествах, и 25% продолжали злоупотреблять алкоголем, несмотря на лечение. Для менее тяжёлых больных врач или медицинская сестра могут ограничиться «краткими рекомендациями». Такой метод оказывается эффективным в 38% случаев, хотя

результат часто временный [9]. В более тяжёлых случаях больного необходимо направить к психиатру.

Развитие синдрома отмены (*алкогольный делирий*) можно предупредить назначением хлорметиазола или хлордиазепоксида.

Улучшение состояния больного на фоне отказа от употребления алкоголя и постельного режима иногда бывает столь впечатляющим, что фактически позволяет диагностировать предшествовавший алкоголизм.

В период отказа от алкоголя или выздоровления после печёночной декомпенсации больным назначают дополнительные питательные вещества в виде белков и витаминов. Вначале содержание белков должно составлять 0,5 г/кг, в дальнейшем как можно быстрее его увеличивают до 1 г на 1 кг массы тела. Энцефалопатия может служить причиной ограничения приёма белков. У таких больных обычно недостаточные запасы калия, поэтому, как правило, к пище добавляют калия хлорид с магнием и цинком. Назначают большие дозы витаминов, особенно группы В, С и К (при необходимости внутривенно).

Больным, принадлежащим к среднему классу, конечно, следует рекомендовать полный отказ от употребления алкоголя, особенно в тех случаях, когда при биопсии печени выявлен фиброз зоны 3. Если они не могут соблюдать безалкогольный режим, то им рекомендуют хорошо сбалансированную диету с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела, имеющую энергетическую ценность не менее 2000 ккал. Желательны умеренные витаминные добавки (табл. 20-9) [89].

Острый алкогольный гепатит

При лечении асцита следует соблюдать осторожность, так как имеется вероятность развития функциональной почечной недостаточности (табл. 20-10).

Результаты применения кортикостероидов крайне противоречивы. В 7 клинических исследованиях

Таблица 20-10. Лечение острого алкогольного гепатита

Прекращение употребления алкоголя

Выявление усугубляющих факторов (инфекции, кровотечения и т.п.)

Предупреждение развития синдрома острой отмены алкоголя

Внутримышечное введение витаминов

Лечение асцита и энцефалопатии

Добавление калия и цинка

Поддержание приёма азотосодержащих веществ перорально или энтерально

Рассмотрение возможности назначения кортикостероидов при тяжёлом течении заболевания с энцефалопатией, но без желудочно-кишечного кровотечения

ях, в которых участвовали больные с острым алкогольным гепатитом лёгкой или средней степени тяжести, кортикостероиды не повлияли на клиническое выздоровление, биохимические показатели или прогрессирование морфологических изменений. Однако в рандомизированном многоцентровом исследовании получены более благоприятные результаты. В исследовании участвовали больные как со спонтанной печёночной энцефалопатией, так и с дискриминантной функцией выше 32 (см. рис. 20-18) [14]. Через 7 сут после поступления больным назначался метилпреднизолон (30 мг/сут) или плацебо; такие дозы применялись в течение 28 сут, а затем на протяжении 2 нед они постепенно снижались, после чего приём прекращался. Смертность среди 31 больного, получавшего плацебо, составила 35%, а среди 35 больных, принимавших преднизолон, — 6% ($P = 0,006$). Таким образом, преднизолон уменьшал раннюю смертность. Этот препарат кажется особенно эффективным у больных с печёночной энцефалопатией. В группе больных, получавших лечение, снижение уровня билирубина

Таблица 20-9. Минимальная питательная и энергетическая ценность суточного рациона больных алкоголизмом [89]

Химический состав и энергетическая ценность	Количество	Примечания
Белки	1 г на 1 кг массы тела	Яйца, постное мясо, сыр, цыплята, печень
Калории	2000 ккал	Разнообразная пища, фрукты и овощи
Витамины		
А	Одна таблетка поливитаминов	Или одна морковь
группа В		Или дрожжи
С		Или один апельсин
Д		Солнечный свет
Фолаты		Полноценная разнообразная диета
К1		Полноценная разнообразная диета

в сыворотке и уменьшение ПВ были более значительными. Рандомизированные исследования [86] и метаанализ всех исследований [38] подтвердили эффективность кортикостероидов в отношении ранней выживаемости. Эти результаты трудно согласовать с отрицательными результатами предыдущих 12 исследований, во многих из которых, однако, участвовало лишь небольшое число больных. Возможно, при этом были допущены ошибки I типа (контрольная группа и группа больных, получавших кортикостероиды, были несопоставимы) или II типа (включение слишком большого числа больных, которым не грозил летальный исход). Возможно, больные, участвовавшие в последних исследованиях, были менее тяжёлыми, чем больные в предыдущих исследованиях. По-видимому, кортикостероиды показаны больным с печёночной энцефалопатией, но без кровотечения, системных инфекций или почечной недостаточности. Только приблизительно 25% госпитализированных больных с алкогольным гепатитом отвечают всем вышеперечисленным критериям применения кортикостероидов.

Тестостерон малоэффективен [34]. Оксандролон (анаболический стероид) полезен больным со средней тяжестью заболевания, однако неэффективен у больных с истощением и при низкой калорийности пищи [60].

Тяжёлая белковая недостаточность способствует снижению иммунитета и возникновению инфекционных заболеваний, усугубляет гипоальбуминемию и асцит. В связи с этим очевидна важность полноценного питания, особенно в первые несколько дней пребывания в стационаре. Большинство больных могут получать адекватное количество натуральных белков с пищей. Улучшение состояния больного может ускориться после применения дополнительного питания в виде казеина, который вводят при помощи назодуоденального зонда (1,5 г белка на 1 кг массы тела) [43]. Однако повышение выживаемости таких больных при этом имеет лишь характер тенденции.

Контролируемые исследования с внутривенным введением *аминокислотных добавок* дали противоречивые результаты. В одном из исследований ежедневное введение 70–85 г аминокислот снижало смертность и улучшало показатели содержания билирубина и альбумина в сыворотке, в другом – эффект от такого лечения был кратковременным и незначительным. В следующем исследовании у больных, получавших указанное лечение, повышалась частота развития сепсиса и задержки жидкости, хотя уровень билирубина в сыворотке снижался. Показано, что обогащение пищи аминокислотами с разветвлённой цепью не влияет на уровень смертности. Пероральное или внутривенное введение аминокислотных добавок следует оставлять в резерве для очень небольшого числа больных с желтухой и тяжёлой недостаточностью питания [73].

Колхицин не улучшал раннюю выживаемость больных с алкогольным гепатитом [1].

Пропилтиоурацил. Усиление метаболизма, вызванное алкоголем, потенцирует гипоксическое повреждение печени в зоне 3. Пропилтиоурацил ослабляет гипоксическое повреждение печени у животных с гиперметаболическим состоянием; этот препарат использовался для лечения больных с алкогольной болезнью печени, главным образом на стадии цирроза. Контролируемое исследование подтвердило эффективность этого препарата, особенно в отдалённые сроки, у тех больных, которые продолжали употреблять алкоголь в меньшем количестве [75]. Тем не менее Пропилтиоурацил никогда не был одобрен для лечения алкогольной болезни печени.

Цирроз печени

Цирроз печени представляет собой необратимое состояние, поэтому лечение должно быть направлено на коррекцию осложнений. Они включают портальную гипертензию, энцефалопатию и асцит. Имеет место нарушение метаболизма лекарственных веществ, особенно седативных препаратов, что требует повышенной осторожности. По-видимому, наиболее безопасным препаратом является диазепам.

Пероральное добавление очищенных соевых бобов, полиненасыщенных жирных кислот, лецитинового экстракта, содержащего 94–98% фосфатидилхолина (основное действующее вещество препарата эссенциале), предупреждало развитие септального фиброза и цирроза у бабуинов, в течение длительного времени получавших алкоголь [47]. Механизм такого эффекта неизвестен, однако, возможно, он связан со стимуляцией коллагеназы липоцитов.

У больных алкоголизмом портокавальное шунтирование, включая трансъюгулярное внутривенное шунтирование с помощью стентов, сопровождается уменьшением кровотечений из варикозно-расширенных вен, однако при этом в 30% случаев наблюдается развитие печеночной энцефалопатии, а выживаемость увеличивается незначительно. Результаты, полученные при селективном спленоренальном шунтировании, хуже у больных алкоголизмом, чем у больных, не употребляющих алкоголь. В общем больные алкоголизмом, особенно если они продолжают употреблять алкоголь, плохо переносят любое хирургическое вмешательство.

Трансплантация печени

В США ежегодно от печёночной недостаточности как терминальной стадии алкогольной болезни печени умирают 20000 больных. Ранняя смертность при трансплантации печени среди больных с алкогольной болезнью печени такая же, как и у больных, страдающих другими болезнями печени. Отбор больных для трансплантации представляет трудности (табл. 20-11) [89].

Больные алкоголизмом сами повинны в развитии у них цирроза печени. После трансплантации больной может вновь начать употреблять алкоголь, что осложняет проведение иммуносупрессивной терапии. Следует ли больным алкоголизмом конкурировать с другими больными, если количество донорских органов ограничено? Больные, отобранные для трансплантации печени, должны иметь стабильный психический статус и необходимые социально-экономические предпосылки, работу, к которой они смогут вернуться после операции, и у них не должно быть внепеченочных, например церебральных, алкогольных поражений. В течение по меньшей мере 6 мес они должны воздерживаться от употребления алкоголя, которое является наиболее значимым прогностическим фактором посттрансплантационного рецидива [78]. Больной должен быть проконсультирован психиатром, подписать «противоалкогольный контракт», в котором обязуется отказаться от употребления алкоголя и пройти курс реабилитации до и после операции [31]. Чем длиннее катамнез, тем тяжелее рецидивы. В «новой» печени может быстро развиваться алкогольный гепатит. Из 23 больных, перенёвших трансплантацию печени, которые возобновили злоупотребление алкоголем, у 22 в пределах 177–711 дней в биоптате печени наблюдались признаки алкогольного гепатита, а у 4 — цирроза (табл. 20-12) [5].

Отбор больных чрезвычайно важен [51]. Следует продолжать наблюдение за больными, которым было отказано в трансплантации на основании того, что их состояние ещё достаточно хорошее, так как в последующем у них может наступить ухудшение. Больные, которым трансплантация печени не была произведена из-за слишком тяжёлого состояния или нестабильного психического статуса, живут значительно меньше, чем больные после трансплантации. Гораздо труднее оправдать трансплантацию печени у больного с острым алкогольным гепатитом, при котором период трезвости перед операцией менее вероятен, чем у больного в терминальной стадии алкогольного цирроза, который привержен проводимому лечению. При остром алкогольном гепатите пересадка печени не должна проводиться до тех пор, пока не появятся надёжные методы предсказания рецидивов и особенно возможного возобновления алкоголизма [92]. Изучение этих вопросов требует проведения тщательно продуманных контролируемых исследований [62].

Таблица 20-11. Критерии отбора больных с алкогольной болезнью печени для трансплантации печени

Воздержание от употребления алкоголя в течение 6 мес Группа С по Чайлду

Стабильное социально-экономическое положение Работа, к которой больной вернётся после операции Отсутствие алкогольного поражения других органов

Таблица 20-12. Данные биопсии печени, произведённой при прослеживании через 177–771 день после трансплантации печени у 330 больных с алкогольной болезнью печени (23 больных возобновили злоупотребление алкоголем) [5].

Возобновили употребление алкоголя	23
Алкогольный гепатит	22
Цирроз	4

Глава 21. СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗБЫТОЧНЫМ НАКОПЛЕНИЕМ ЖЕЛЕЗА

Обмен железа в норме

В норме дневной рацион человека содержит около 10–20 мг железа (90% в свободном состоянии, 10% в соединении с гемом), из которых всасывается 1–1,5 мг. Количество всосавшегося железа зависит от его запасов в организме: чем выше потребность, тем больше железа всасывается. Всасывание происходит в верхних отделах тонкой кишки и является активным процессом, при котором железо может переноситься даже против градиента концентрации. Однако механизмы переноса неизвестны. Выявлены белки, которые могут быть переносчиками железа, но их точная роль ещё не установлена.

В клетках слизистой оболочки железо находится в цитозоле. Некоторая его часть связывается и хранится в виде ферритина, который впоследствии либо используется, либо теряется в результате слущивания клеток. Часть железа, предназначенная для метаболизма в других тканях, переносится через базолатеральную мембрану клетки (механизм не изучен) и связывается с трансферрином, основным транспортным белком железа в крови.

Трансферрин (молекулярная масса 77 000 Да) является гликопротеином, синтезируемым в основном в печени. Он может связывать 2 молекулы железа. Общая железосвязывающая способность сыворотки, обусловленная трансферрином, равна 250–370 мкг%. В норме трансферрин насыщен железом примерно на треть. Физиологическое поглощение железа ретикулоцитами и гепатоцитами зависит от рецепторов трансферрина на клеточной поверхности, которые обладают сродством преимущественно к трансферрину, связанному с железом. Комплекс железа с рецептором входит внутрь клетки, где железо высвобождается. При насыщении клетки железом клеточные рецепторы трансферрина угнетаются. Когда происходит полное насыщение трансферрина, наблюдаемое, например, при выраженном гемохроматозе, железо циркулирует в формах, не связанных с трансферрином, в виде соединений с низкомолекулярными хелаторами. В такой форме железо легко поступает в клетки независимо от степени насыщения их железом.

В клетках железо откладывается в виде ферритина (молекулярная масса 480 000 Да) — комплекса белка апоферритина (субъединиц Н и L) с железом, который при электронной микроскопии имеет вид частиц диаметром 50 А, свободно рас-

полагающихся в цитоплазме. В одной молекуле ферритина может находиться до 4500 атомов железа. При высоких концентрациях железа синтез апоферритина усиливается.

Скопления распавшихся молекул ферритина представляют собой гемосидерин, который окрашивается в голубой цвет ферроцианидом. Приблизительно треть запасов железа в организме находится в виде гемосидерина, количество которого увеличивается при заболеваниях, связанных с избыточным накоплением железа.

Литофусцин, или пигмент изнашивания, накапливается в связи с перегрузкой железом. Он имеет жёлто-коричневый цвет и не содержит железа.

При увеличении потребности в синтезе гемоглобина мобилизуется железо, депонированное в виде ферритина или гемосидерина.

В норме в организме содержится около 4 г железа, из них 3 г в составе гемоглобина, миоглобина, каталазы и других дыхательных пигментов или ферментов. Запасы железа составляют 0,5 г, из них 0,3 г находятся в печени, но при обычном гистологическом исследовании с окраской на железо обычными методами они не видны. Печень — основное место хранения железа, всасывающегося в кишечнике. При её предельном насыщении железо откладывается в других паренхиматозных органах, включая ацинарные клетки поджелудочной железы и клетки передней доли гипофиза. Ретикулоэндотелиальная система играет ограниченную роль в накоплении железа и становится местом преимущественного отложения железа лишь при его внутривенном введении. Железо из разрушенных эритроцитов накапливается в селезёнке.

Избыточное накопление железа и повреждение печени

Фиброз и повреждение клеток печени прямо связаны с содержанием в них железа. Характер повреждения не зависит от причины накопления железа, будь то наследственный гемохроматоз или частые переливания крови. Фиброз наиболее выражен в перипортальных зонах — местах преимущественного отложения железа. Скармливание крысам карбонила железа приводит к хроническому повреждению и фиброзу печени [46].

При небольших запасах железа оно хранится в виде ферритина. При избыточном поступлении в клетку железо откладывается в виде гемосидерина.

Удаление железа путём кровопусканий или введения хелаторов приводит к улучшению состояния больных и биохимических показателей функции печени, уменьшению или предупреждению её фиброза [14].

Возможны несколько механизмов повреждающего действия железа на печень. Под влиянием железа усиливается перекисное окисление липидов мембран органелл, что приводит к нарушению функции лизосом, митохондрий и микросом [4], снижению активности цитохром-С-оксидазы митохондрий [5]. Нарушается стабильность мембран лизосом с выделением гидролитических ферментов в цитозоль. В опытах на животных показано, что перегрузка железом приводит к активации звёздчатых клеток печени (липоцитов) [60] и усилению синтеза коллагена типа I [51]. В настоящее время механизмы активации звёздчатых клеток изучаются. Введение животным антиоксидантов предотвращает фиброз печени, несмотря на перегрузку железом [52].

Наследственный гемохроматоз

Впервые это заболевание было описано в 1886 г. как *бронзовый диабет* [29]. Наследственный гемохроматоз — аутосомно-рецессивное нарушение обмена веществ, при котором происходит усиленное всасывание железа в кишечнике на протяжении многих лет [27]. В тканях накапливается избыточное количество железа, которое может достигать 20–60 г. Если ежедневно в тканях будет задерживаться по 5 мг потребляемого с пищей железа, то для накопления 50 г потребуется около 28 лет.

Молекулярно-генетические механизмы

Шелдон в своей классической монографии [65] описал идиопатический гемохроматоз как врождённое нарушение обмена веществ. Открытие генетической связи гемохроматоза с антигенами HLA позволило установить, что наследование происходит по

аутосомно-рецессивному типу и что ген находится на хромосоме 6 [66]. Среди белого населения частота гомозиготности (заболевание) составляет 0,3%, частота гетерозиготного носительства — 8-10% [66].

Генетическая связь с HLA-A устойчива, частота рекомбинации составляет 0,01 (1%) [66]. Поэтому вначале дефектный ген, регулирующий всасывание железа, искали в области расположения гена HLA-A (рис. 21-1), однако там он не был обнаружен. Методы молекулярной генетики позволили получить участки ДНК, расположенные ближе к теломере, и выявить новые полиморфные маркёры. Исследование неравновесности сцепления с использованием этих маркёров показало связь гемохроматоза с D_6S_{105} [33, 74] и D_6S_{1260} [59] (см. рис. 21-1). Дальнейшие исследования в этом направлении и анализ гаплотипов позволяют считать, что ген расположен между D_6S_{2238} и D_6S_{2241} , на 3-4 мегабазы от HLA-A в направлении к теломере. При тщательном поиске на участке длиной 250 килобаз, расположенном между этими маркёрами, был выявлен новый ген, обозначенный как HLA-H. Мутация этого гена (Цис282Тир) встречается в хромосомах больных гемохроматозом в 85% случаев, в то время как в контрольных хромосомах её частота составила 3% [26]. 83% больных с гемохроматозом оказались гомозиготами по этой мутации.

Предполагаемый ген гемохроматоза гомологичен HLA, и мутация, по-видимому, затрагивает функционально важную область. Тем не менее ещё предстоит изучить кодируемый этим геном белок, его роль в обмене железа и таким образом подтвер-

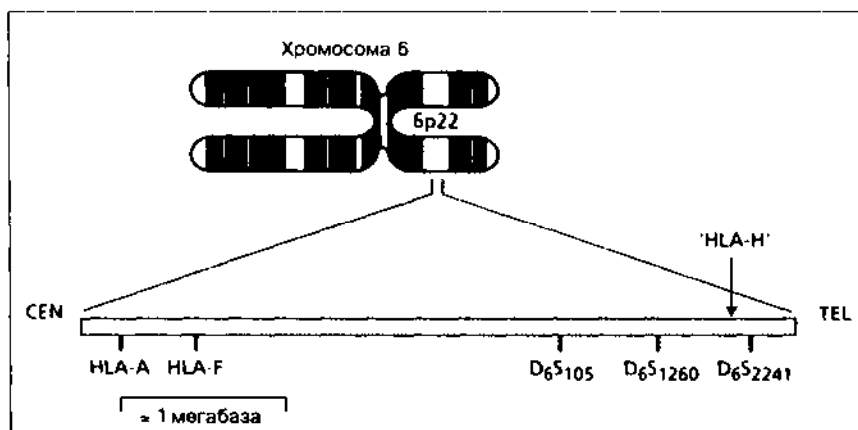


Рис. 21-1. Расположение дефектного гена при гемохроматозе на коротком плече хромосомы 6 (по данным анализа сцепления и анализа гаплотипов). По данным позиционного клонирования, этим геном, возможно, является HLA-H [26]. CEN — центромера; TEL — теломера.

дить, что этот ген является геном гемохроматоза. Ранее связь между антигенами HLA и обменом железа была доказана только у мышей с недостаточностью β_2 -микроглобулина [62], у которых железо накапливалось по неустановленному механизму в паренхиматозных органах.

Исследования показали, что примерно в 50% случаев хромосомы с дефектным геном, обуславливающим гемохроматоз, содержат между HLA-A и D_6S_{1260} одинаковый набор маркерных аллелей, который редко обнаруживается у людей, не болеющих гемохроматозом. Он был назван родовым гаплотипом [34, 59]. Считается, что это гаплотип первого человека, заболевшего гемохроматозом, и что он содержит недавно описанный мутировавший ген. Сопоставление гаплотипа со степенью накопления железа показало, что родовой гаплотип сочетается с более тяжёлым избыточным отложением железа [17, 53]. Кроме того, результаты определения уровня железа позволяют считать, что гетерозиготы могут быть защищены от дефицита железа [17]. Это может обеспечивать большую выживаемость и позволяет объяснить, почему гемохроматоз является одним из самых распространённых заболеваний, связанных с мутацией одного гена.

Поскольку гемохроматоз тесно связан с антигенами HLA, их серотипирование имеет значение для раннего (до накопления железа) выявления гемохроматоза у братьев и сестёр больного [11]. Однако в будущем анализ мутаций гена гемохроматоза заменит это исследование.

Гетерозиготы

У четверти гетерозигот выявляют небольшое повышение уровня железа в сыворотке, но не обнаруживают избыточного накопления железа или повреждения тканей [11]. Однако это может произойти, если гетерозиготы страдают и другими заболеваниями, сопровождающимися нарушениями обмена железа, например гемолитической анемией [41].

Патогенез

Патогенез ещё не изучен. Известно, что с момента рождения происходит усиленное всасывание железа в кишечнике, которое не соответствует запасам железа в организме. Всасывание «нормализуется» (оставаясь не соответствующим степени насыщения организма железом) лишь в тех случаях когда запасы железа достигают опасного уровня, при котором происходит повреждение тканей. После кровопусканий, которые уменьшают запасы железа, всасывание его в кишечнике вновь усиливается [72].

Механизм контроля за всасыванием железа неизвестен, так же как и дефект, лежащий в основе наследственного гемохроматоза. Существование специфического переносчика железа на мембране микроворсинок и его роль в нарушении всасывания окончательно не доказаны. Неясно, происходит ли регуляция всасывания железа непосредственно клетками слизистой оболочки кишечника (с помощью неизвестного ещё механизма) или она осуществляется посредством сигналов, поступающих из печени, костного мозга или клеток ретикулоэндотелиальной системы. Тем не менее известно, что при наследственном гемохроматозе в двенадцатиперстной кишке снижается уровень мРНК и синтез белка ферритина [50], что напоминает реакцию клеток на дефицит железа [40].

До настоящего времени при наследственном гемохроматозе не выявлено каких-либо нарушений строения ферритина или трансферрина. Однако установлено нарушение процесса блокирования рецепторов к трансферрину в двенадцатиперстной кишке (но не в печени) [40, 64]. Дефектный ген расположен на хромосоме 6, что позволяет исключить первичный дефект субъединиц ферритина, экспрессируемых генами, расположенными на хромосоме 11 (субъединица Н) и 19 (субъединица L), трансферрина и его рецептора, экспрессируемых генами на хромосоме 3, и регуляторного белка, ген которого локализуется на хромосоме 9. Если будет доказано, что ген, расположенный на хромосоме 6, ответствен за возникновение гемохроматоза, описание кодируемого им белка позволит по-новому взглянуть на регуляцию обмена железа.

Патоморфология

Где бы ни откладывалось железо, оно вызывает реакцию ткани в виде фиброза.

В *печени* на ранних стадиях может отмечаться только фиброз портальных зон с отложением железа в перипортальных гепатоцитах и, в меньшей степени, в клетках Купффера. Затем фиброзные септы окружают группы долек и узлов неправильной формы (картина, напоминающая *лист падука*). Архитектоника печени частично сохранена, хотя в итоге развивается крупноузловой цирроз (рис. 21-2). Жировые изменения нехарактерны, содержание гликогена в гепатоцитах нормальное.

У больных циррозом печени с наличием в ней участков, не содержащих железа, повышается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [20].

В *поджелудочной железе* выявляются фиброз и дегенерация паренхимы с отложением железа в ацинарных клетках, макрофагах, островках Лангерханса и в фиброзной ткани.

Выраженные изменения развиваются в мышце *сердца*, в волокнах которой отмечаются скопления железосодержащего пигмента. Дегенерация волокон



Рис. 21-2. Цирроз печени при наследственном гемохроматозе. Гепатоциты насыщены железосодержащим пигментом, окрашивающимся в голубой цвет. Фиброзная ткань также инфильтрирована железом. Стрелками указаны портальные тракты. Окраска по Перлсу, $\times 13$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 782.**

нехарактерна, часто наблюдается склерозирование коронарных артерий.

В селезёнке, костном мозге и эпителии двенадцатиперстной кишки отложения железа выявить не удаётся. Оно отсутствует обычно *в головном мозге и нервной ткани*.

Атрофия эпидермиса может вызвать значительное истончение *кожи*. Волосяные фолликулы и сальные железы не выражены. Характерно повышение содержания меланина в базальном слое. В эпидермисе железо обычно отсутствует, но обнаруживается в его глубоких слоях, особенно в базальном.

Отложение железа и фиброз выявляются *в эндокринных железах*, в том числе в коре надпочечников, передней доле гипофиза и в щитовидной железе.

Яички имеют небольшие размеры и мягкую консистенцию. В них отмечаются атрофия зародышевого эпителия без отложения железа, интерстициальный фиброз, в стенках капилляров обнаруживается железо.

Связь с алкоголизмом

Алкоголизм часто встречается у больных с клиническими проявлениями гемохроматоза, но редко—у родственников с бессимптомным течением болезни [71]. Злоупотребление алкоголем может ускорить накопление железа у лиц, генетически предрасположенных к гемохроматозу. У больных с гемохроматозом употребление алкоголя утяжеляет поражение печени [2]. В эксперименте при алкогольном поражении печени добавление железа к пище приводило к циррозу [69].

Клинические проявления

Гемохроматоз обычно развивается у мужчин среднего возраста (рис. 21-3).

Классическая картина: вялость, апатия, пигментация кожи, увеличение печени, снижение половой активности, выпадение волос в местах вторичного оволосения, часто сахарный диабет.

О возможности гемохроматоза следует думать во всех случаях бессимптомной гепатомегалии у мужчины с практически нормальными биохимическими показателями функции печени. Учитывая высокую частоту гетерозигот в популяции, полагаем, что заболевание развивается чаще, чем его диагностируют. От момента появления первых симптомов до установления диагноза проходит в среднем 5–8 лет [1].

Клинические проявления гемохроматоза у мужчин встречаются в 10 раз чаще, чем у женщин [27, 65]. Избыток железа у женщин удаляется при менструациях и беременности. У женщин с гемохроматозом менструации обычно (но не всегда) [39] отсутствуют или они скудные, либо в анамнезе имеются указания на гистерэктомию или длительную (в течение многих лет) постменопаузу. Опи-

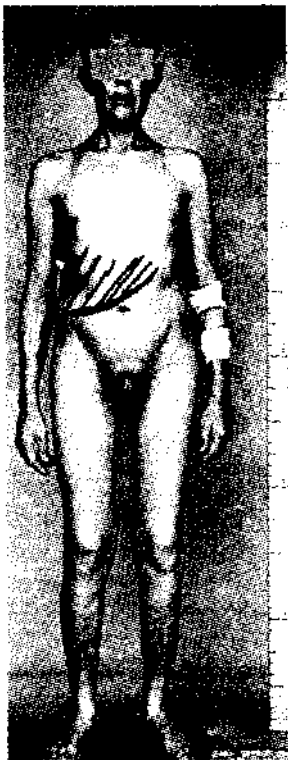


Рис. 21-3. Пигментация кожи, выпадение волос в местах вторичного оволосения, атрофия наружных половых органов и увеличение печени у мужчины с гемохроматозом.

саны наблюдения семейного гемохроматоза, в которых у 2 женщин, принадлежавших к разным поколениям, сохранялись менструации [39]. Описан также семейный ювенильный гемохроматоз [37, 47]. У мужчин заболевание клинически проявляется в более молодом возрасте, чем у женщин.

Гемохроматоз редко удаётся диагностировать у больных моложе 20 лет, чаще всего его выявляют в возрасте от 40 до 60 лет. У детей заболевание протекает более остро и проявляется пигментацией кожи, эндокринными нарушениями и поражением сердца [47].

Грифельно-серая пигментация наиболее выражена в подмышечных областях, в паху, на наружных половых органах, на старых рубцах и открытых частях тела. Она может появляться во рту. Такая пигментация обусловлена повышенным содержанием меланина в базальном слое и его просвечиванием через атрофичные поверхностные слои эпидермиса. Кожа истончена, сухая и блестящая, как при евнухоидизме.

Изменения печени

Печень увеличена и уплотнена. В 37% случаев отмечаются боли в животе, обычно тупые, сопровождающиеся болезненностью печени [27]. Однако боль иногда настолько интенсивна, что симулирует острый живот и может сопровождаться коллапсом и приводить к внезапной смерти. Механизм таких клинических проявлений неясен. Определённую роль приписывают высвобождению из печени ферритина, который обладает вазоактивными свойствами.

Признаки печёчно-клеточной недостаточности обычно отсутствуют, асцит встречается редко. Селезёнку удаётся пропальпировать, но она редко достигает значительных размеров. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода наблюдается нечасто.

Первичный рак печени развивается у 15–30% больных циррозом [21, 27, 42]. Он может быть диагностирован при первых клинических проявлениях заболевания, особенно у пожилых больных. Его следует заподозрить при ухудшении состояния больного, сопровождающемся быстрым увеличением печени, болями в животе и асцитом. Возможно повышение уровня сывороточного α -фетопротеина.

Эндокринные нарушения

Примерно у двух третей больных развиваются клинические проявления диабета [23], который может осложняться нефропатией, невропатией, поражением периферических сосудов и пролиферативной ретинопатией [23]. У одних больных диабет легко поддается лечению, у других даже большие дозы инсулина не дают эффекта. Развитию диабета могут способствовать наследственная предрасположенность, цирроз печени, который ведёт к нарушению толерантности к глюкозе, прямое повреждение поджелудочной железы отложениями железа.

Примерно у двух третей больных наблюдается нарушение функции гипофиза различной степени выраженности. Это может быть вызвано отложением железа в передней доле гипофиза и не зависеть от тяжести поражения печени или степени нарушения обмена железа. Избирательно поражаются клетки, вырабатывающие гонадотропные гормоны, что проявляется в снижении базального уровня пролактина и лютеинизирующего гормона в сыворотке и сниженной реакции на введение тиро- и гонадолиберина [70] и приём кломифена. Недостаточность гонадотропной функции гипофиза приводит к атрофии яичек, импотенции, потере либидо, атрофии кожи и выпадению волос в местах вторичного оволосения. Уровень тестостерона при введении гонадотропинов повышается, что свидетельствует о сохранный чувствительности яичек к этим гормонам.

Реже встречается пангипопитуитаризм с гипотиреозом и недостаточностью коры надпочечников.

Поражение сердца

Изменения на ЭКГ в момент установления диагноза наблюдаются у 88% больных с наследственным гемохроматозом [42]. Иногда, особенно у молодых, заболевание может впервые проявиться признаками сердечной недостаточности. Поражение сердца характеризуется прогрессирующей недостаточностью правых отделов, нарушениями ритма, иногда приводит к внезапной смерти. Оно может напоминать констриктивный перикардит или кардиомиопатию. Сердце часто имеет шаровидную форму. «Железное сердце» — слабое сердце.

Нарушение функции сердца связано в основном с отложением железа в миокарде и проводящей системе.

Артропатия

Примерно у двух третей больных развивается характерная артропатия, поражающая пястно-фаланговые суставы. Могут поражаться также тазобедренные и лучезапястные суставы [24]. Артропатия может быть первым проявлением гемохроматоза и обусловлена острым синовитом, вызванным отложением кристаллов пирофосфата кальция. При рентгенологическом исследовании выявляют картину гипертрофического остеоартрита [3], хондрокальциноз менисков и суставных хрящей (рис. 21-4).



Рис. 21-4. Наследственный гемохроматоз. На рентгенограмме коленного сустава виден хондрокальциноз менисков и суставных хрящей.

Специальные методы исследования

Биохимическое исследование выявляет на удивление мало изменений. На поздних стадиях обычно наблюдаются изменения, характерные для цирроза печени.

Уровень *железа в сыворотке* повышается примерно до 220 мкг% при норме 125 мкг%. *Трансферрин сыворотки* насыщен приблизительно на 90%, в то время как в норме — только на 30%.

Ферритин сыворотки

Ферритин — основной клеточный белок, накапливающий железо. В норме ферритин, выявляемый в сыворотке крови, содержит небольшое количество железа, и функция, которую он выполняет, неизвестна. Его концентрация пропорциональна запасам железа в организме (рис. 21-5). Однако она имеет диагностическую ценность лишь при неосложнённом избытке железа [56] и не позволяет достоверно диагностировать прецирротическую стадию гемохроматоза. Нормальные значения не исключают избыточное накопление железа [13, 56]. Этот показатель можно использовать для контроля за эффективностью лечения.

При выраженном некрозе гепатоцитов уровень ферритина в сыворотке повышается за счёт его высвобождения из клеток печени [56]. Кроме того, высокий уровень ферритина в сыворотке наблюдается при некоторых злокачественных опухолях.

Пункционная биопсия печени

Пункционная биопсия печени является лучшим методом подтверждения диагноза, а также позволяет определить выраженность фиброза или цирроза печени и степень накопления железа. Количество железа в биоптате коррелирует с общим запасом железа в организме [9]. При плотной фиброзированной печени бывает трудно произвести пункционную биопсию, но если биоптат удастся получить, в нём можно выявить характерный пигментный цирроз (см. рис. 21-2).

Срезы печени окрашивают реактивом Перлса. Степень накопления железа оценивают визуально (от 0 до 4+) в зависимости от процента окрашенных паренхиматозных клеток (0-100%). Количество железа определяют также химическими методами. Если нет свежего препарата, можно исследовать ткань, залитую в парафиновый блок [44]. Зная содержание железа (в микрограммах или микромолях на 1 г сухой массы), вычисляют печёночный индекс железа (содержание железа в микромолях на 1 г сухой массы, делённое на возраст в годах). У больных с гемохроматозом содержание железа в печени зависит от возраста [12]. Показано, что печёночный индекс железа позволяет дифференцировать гомозигот (индекс выше 1,9) от гетерозигот (индекс ниже 1,5; рис. 21-6) [67] и больных с алкогольным заболеванием печени [12]. Как у гетерозигот, так и у больных с алкогольным заболеванием печени может наблюдаться повышение уровня ферритина и/или процента насыщения.

При отсутствии другой патологии (например, перегрузки железом, вызванной гемотрансфузиями, алкоголизма, вирусного гепатита С, заболеваний крови) умеренный и тяжёлый сидероз (от 3+ до 4+) свидетельствует о наследственном гемохроматозе. Для подтверждения диагноза определяют количество железа химическими методами и печёночный индекс железа. При лёгком сидерозе (от 1+ до 2+) или наличии какого-либо сопутствующего заболевания (алкоголизм, вирусный гепатит С) для исключения наследственного гемохроматоза необходимо определить печёночный индекс железа.

Однако у больных с перегрузкой железом, вызванной гемотрансфузиями, этот индекс диагностической ценности не имеет.

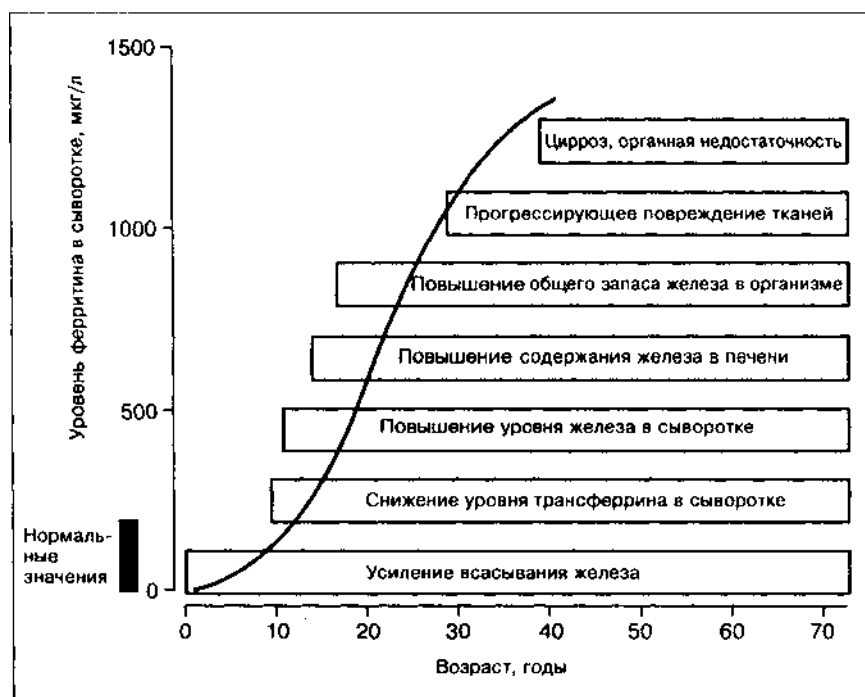


Рис. 21-5. Естественное течение наследственного гемохроматоза. Развитие изменений, формирующих клиническую картину [56].

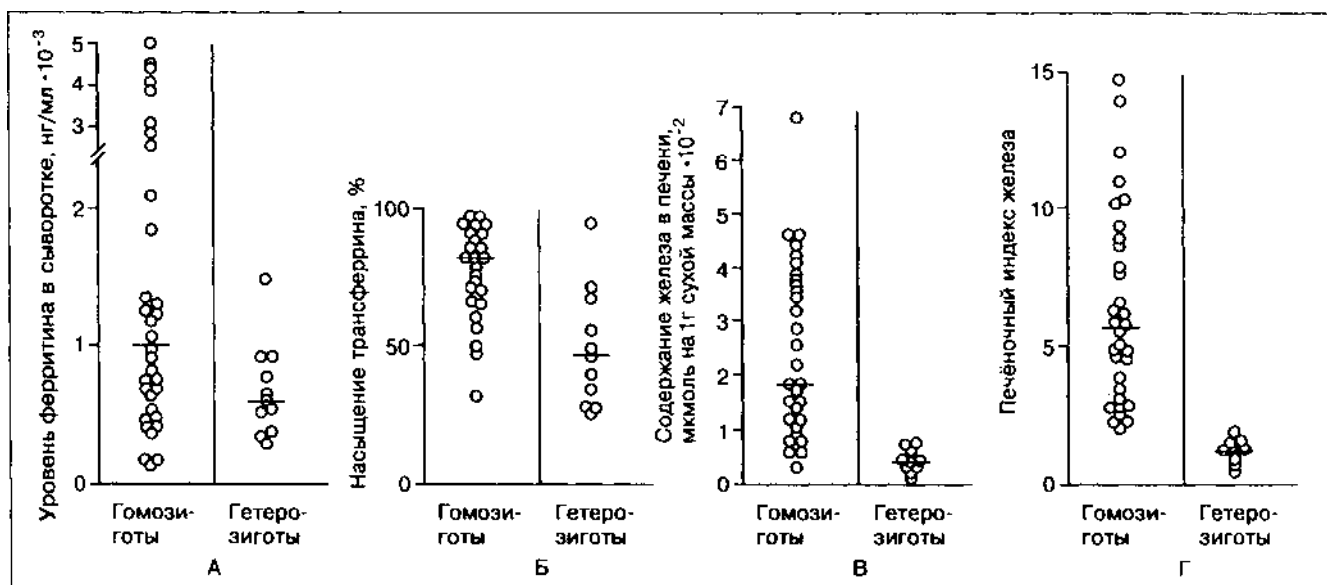


Рис. 21-6. Показатели обмена железа у мужчин, страдающих гемохроматозом. Следует обратить внимание на то, что только печёночный индекс железа (Г) позволяет легко отличить гомозигот (левая половина графика) от гетерозигот (правая половина графика). Уровень ферритина в сыворотке (А), насыщение трансферрина (Б) и содержание железа в печени (В) перекрываются. Аналогичные данные получены у женщин, страдающих гемохроматозом. Горизонтальные линии соответствуют средним значениям.

Для контроля за снижением содержания железа при лечении биопсия печени не обязательна. Достаточно определять сывороточные показатели обмена железа.

Визуализационные методы исследования

При однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (КТ) степень ослабления сигнала печенью коррелирует с уровнем ферритина в сыворотке, но этот метод исследования не позволяет выявить перегрузку печени железом в тех случаях, когда его содержание менее чем в 5 раз превышает норму (40% больных) [15].

Точность определения значительно увеличивается при КТ с использованием двух уровней энергии.

Железо, которое является естественным парамагнитным контрастным веществом, можно определять методом магнитно-резонансной томографии. При перегрузке железом значительно уменьшается время релаксации при исследовании в T2-режиме.

Хотя с помощью КТ и МРТ можно выявить значительную перегрузку железом, они тем не менее не позволяют точно определить его концентрацию в печени.

Дифференциальный диагноз

При циррозе, не связанном с наследственным гемохроматозом (например, при алкогольной болезни печени и вирусном гепатите С), иногда могут повышаться уровни железа и ферритина в сыворотке, а также степени насыщения трансферрина железом. Клиническая картина также не всегда позволяет установить диагноз, так как сочетание сахарного диабета с циррозом печени встречается нередко и у больных циррозом могут наблюдаться импотенция, уменьшение оволосения и пигментация кожи. Однако при гемохроматозе проявления печёочно-клеточной недостаточности обычно минимальные. Все сомнения разрешаются при биопсии печени. Хотя у страдающих алкоголизмом часто (57%) наблюдается сидероз печени, значительным он бывает редко (7%). Определение печёочного индекса железа позволяет дифференцировать наследственный гемохроматоз (при котором индекс выше 1,9) и другие причины избыточного накопления железа в печени.

Дифференциальная диагностика с другими формами вторичной перегрузки железом обсуждается ниже.

Прогноз

Прогноз во многом определяется степенью и длительностью перегрузки железом. Поэтому важное значение имеют ранний диагноз и лечение.

Заболевание не сказывается на продолжительности жизни, если лечение начинают в прецирротической стадии, до развития сахарного диабета, и если с помощью кровопусканий поддерживается нормальный уровень железа [42]. Это важно учитывать при страховании жизни таких больных [55].

Сердечная недостаточность ухудшает прогноз, и больные с этим осложнением, не получающие лечения, редко живут более одного года. Терминальным признаком у таких больных редко является печёночная недостаточность или кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода.

Прогноз у больных гемохроматозом лучше, чем у больных с алкогольным циррозом, прекративших употребление алкоголя. Однако тяжесть заболевания у больных гемохроматозом значительно усугубляется, если они злоупотребляют алкоголем.

Риск развития ГЦК у больных гемохроматозом при наличии цирроза печени возрастает примерно в 200 раз [42] и не снижается при выведении железа из организма [14]. У небольшой части больных гемохроматозом (около 15%) ГЦК развивается при отсутствии цирроза [21], т.е. с частотой, аналогичной частоте развития ГЦК вследствие других причин.

Лечение

Железо можно удалять с помощью кровопусканий; при этом из тканевых запасов удаляется до 130 мг в сутки [18]. Регенерация крови происходит чрезвычайно быстро, синтез гемоглобина ускоряется в 6–7 раз по сравнению с нормой. Необходимо удалять большие объёмы крови, поскольку с 500 мл крови выводится только 250 мг железа, а в тканях содержится в 200 раз больше. В зависимости от исходных запасов требуется удалить от 7 до 45 г железа. Кровопускания по 500 мл производят 1 раз в неделю, а при согласии больного – 2 раза в неделю до тех пор, пока уровни железа и ферритина в сыворотке, а также степень насыщения трансферрина железом не снизятся до нижней границы нормы. Средняя продолжительность жизни больных, которых лечили кровопусканиями, оказалась значительно больше, чем у больных, которым кровопускания не производили, и составила соответственно 8,2 и 4,9 года, а летальность за 5 лет – соответственно 11 и 67% [57, 72]. Кровопускания способствуют улучшению самочувствия и увеличению массы тела. Уменьшаются пигментация и гепатоспленомегалия. Улучшаются биохимические показатели функции печени. У некоторых больных облегчается лечение диабета [14]. Течение артропатии не изменяется. Может уменьшиться выраженность сердечной недостаточности [61]. Если заболевание у мужчин диагностировано в возрасте до 40 лет, кровопускания могут привести к ослаблению проявлений гипогонадизма [19]. Описаны 2 наблюдения, когда у больных гемохроматозом при повторных биопсиях в процессе лечения выявлено обратное развитие цирроза [57]. Это, по-видимому, объясняется типом фиброза при гемохроматозе, при котором сохраняется архитектоника печени.

Скорость накопления железа колеблется от 1,4 до 4,8 мг/сут [14], поэтому после нормализации уровня железа для предотвращения его накопления необходимо каждые 3 мес производить кровопускание с удалением 500 мл крови. Диету с низким содержанием железа подобрать невозможно.

Атрофию гонад можно лечить заместительным внутримышечным введением препаратов тестостерона пролонгированного действия. Инъекции человеческого хорионического гонадотропина позволяют увеличить объём яичек и количество спермы.

Для лечения диабета, помимо диеты, при необходимости назначают инсулин. У некоторых больных диабет не поддаётся коррекции.

Осложнения со стороны сердца плохо поддаются обычному лечению, но при кровопусканиях могут подвергнуться обратному развитию [61].

Трансплантация печени

Выживаемость после трансплантации печени при наследственном гемохроматозе ниже, чем при других заболеваниях (53% против 81% через 25 мес) [25]. Более низкая выживаемость связана с осложнениями со стороны сердца и сепсисом, что подчёркивает значение ранней диагностики и лечения [55].

При наблюдении за больными гемохроматозом, которым была выполнена трансплантация здоровой печени, и больными с другой патологией, которым была трансплантирована печень от доноров с недиагностированным гемохроматозом, не удалось установить, является ли печень местом метаболического дефекта [54].

Обследование родственников для раннего выявления гемохроматоза

Для раннего лечения (до развития повреждения тканей) важно обследовать ближайших родственников больного, особенно братьев и сестёр. Нормальным уровням железа и ферритина в сыворотке, а также степени насыщения трансферрина соответствуют нормальные запасы железа. Скрининг-тест на гемохроматоз, основанный на сочетании повышенного насыщения трансферрина (более 50%) и уровня ферритина в сыворотке (более 200 мкг/л у мужчин и 150 мкг/л у женщин) у молодых гомозигот, обладает чувствительностью, равной 94%, и специфичностью, равной 86% [10]. Если повышенные значения хотя бы одного из указанных показателей сохраняются длительное время, показана биопсия печени с определением содержания и печёчного индекса железа. При подтверждении диагноза гемохроматоза (гомозиготности) у родственника его необходимо лечить кровопусканиями даже при отсутствии симптомов.

Заболевание можно также выявить, сопоставляя серотип HLA-A родственников и больного. У братьев и сестёр больного, имеющих одинаковый с ним серотип, повышен риск развития гемохроматоза. В недалёком будущем вместо типирования HLA можно будет проводить анализ мутаций. У гетерозигот прогрессирующая перегрузка железом не развивается [11].

Риск развития гемохроматоза у детей больного невелик, поскольку вероятность того, что второй родитель окажется гетерозиготным (носителем), составляет приблизительно 1:10. Однако для раннего выявления перегрузки железом у всех подростков необходимо определять уровни железа и ферритина в сыворотке, а также степень насыщения трансферрина железом. Когда дефектный ген, ответственный за развитие гемохроматоза, будет точно установлен, появится возможность диагностировать заболевание с помощью анализа мутаций.

Массовое обследование

Массовое определение степени насыщения трансферрина железом у представителей европеоидной расы для выявления больных с наследственным гемохроматозом оказалось экономически выгодным [7, 49]. Оправданно также выборочное обследование населения. Среди больных, поступивших в ревматологическую клинику, наследственный гемохроматоз был обнаружен у 1,5% [43]. Ещё одной положительной стороной исследования было выявление у 15% больных железодефицитного состояния.

Другие заболевания, сопровождающиеся повышенным накоплением железа

Недостаточность трансферрина

Описан случай, когда у ребёнка с избыточным накоплением железа отсутствовал этот железосвязывающий белок [31]. Гематологические изменения соответствовали тяжёлому железодефицитному состоянию, в то время как в тканях содержалось избыточное количество железа. Родители были гетерозиготны, а ребенок — гомозиготен.

Перегрузка железом, вызванная раковой опухолью

Полагают, что первичный рак бронхов, при котором вырабатывается аномальный ферритин, может быть причиной избыточного отложения железа в печени и селезёнке [38].

Поздняя кожная порфирия (см. главу 23)

Причиной повышенного содержания железа в печени при поздней кожной порфирии считают её сочетание с гетерозиготностью по гену гемохроматоза [36].

Эритропоэтический сидероз

Сидероз сочетается с чрезвычайно высоким уровнем эритропоэза. Гиперплазия костного мозга может каким-то образом приводить к поглощению слизистой оболочкой кишечника избыточных количеств железа, которое продолжается даже при значительных запасах железа. Вначале железо откладывается в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы, затем — в паренхиматозных клетках печени, поджелудочной железы и других органов.

Таким образом, сидероз может развиваться при заболеваниях, сопровождающихся хроническим гемолизом, особенно при β -талассемии, серповидно-клеточной анемии, наследственном сфероцитозе [8] и наследственной дизэритропоэтической анемии. В группу риска входят также больные с хронической апластической анемией. Развитие сидероза возможно даже у больных, страдающих лёгкой формой сидеробластной анемии и не получающих гемотрансфузии [48].

Сидероз усиливается при гемотрансфузиях, поскольку вводимое с кровью железо не может быть выведено из организма. Клинические признаки сидероза появляются после трансфузии более 100 доз крови. Ошибочно назначенная терапия препаратами железа усиливает сидероз.

Клинически сидероз проявляется нарастающей пигментацией кожи и гепатомегалией. У детей замедляются рост и развитие вторичных половых признаков. Редко наблюдаются печёночная недостаточность и явная портальная гипертензия. Уровень глюкозы натощак повышается, но клинические признаки диабета развиваются чрезвычайно редко.

Хотя в сердце откладывается сравнительно небольшое количество железа, повреждение миокарда является основным фактором, определяющим прогноз, особенно у детей младшего возраста [63]. У детей симптомы заболевания появляются при накоплении в организме 20 г железа (трансфузии 100 доз крови); при накоплении 60 г вероятна смерть от сердечной недостаточности.

Лечение сидероза представляет трудности. Необходимость в гемотрансфузиях уменьшается после спленэктомии. Хорошо сбалансированную диету с низким содержанием железа подобрать почти невозможно. Эффективно подкожное введение в переднюю брюшную стенку 2–4 г дефероксамина в течение 12 ч с помощью портативного шприцевого насоса [32]. Однако это лечение из-за высокой стоимости доступно лишь немногим детям с гемоглобинопатиями. Возможность лечения пероральными хелаторами железа изучена в эксперименте.

Сидероз Банту

Это заболевание наблюдается у негров Южной Африки, которые питаются кашей, ферментируемой в кислой среде в железной посуде. Кислая пища и недоедание способствуют усилению всасывания железа. В сельских районах африканских стран, расположенных южнее Сахары, все еще встречаются случаи сидероза, обусловленные традицией употребления пива, приготовляемого в стальных ёмкостях. Исследования показали, что на степень перегрузки железом у этих больных влияют как генетические факторы (не связанные с HLA), так и факторы внешней среды [28].

Алкогольный цирроз

Повышение отложения железа в печени зависит от множества факторов. Одним из самых распространённых факторов является белковая недостаточность. Повышение всасывания железа в кишечнике обнаруживается у больных циррозом печени независимо от его этиологии [73]. При циррозе с выраженными портосистемными коллатеральными всасывание железа несколько усиливается.

В алкогольных напитках, особенно в вине, содержится большое количество железа. Хронический панкреатит, развивающийся при алкоголизме, по-видимому, способствует усилению всасывания железа. Перегрузку железом могут вызвать также железосодержащие препараты и гемолиз, в то время как желудочно-кишечные кровотечения её уменьшают.

Накопление железа редко достигает степени, свойственной наследственному гемохроматозу. При алкогольном циррозе вскоре после многократных кровопусканий развивается дефицит железа, что свидетельствует лишь об умеренном повышении его накопления в организме. Гистологически в печени наряду с отложением железа выявляют признаки алкоголизма. Определение печёночного индекса железа позволяет отличить раннюю стадию гемохроматоза от алкогольного сидероза [12]. Появление методов диагностики, основанных на генетическом анализе, поможет установить, что некоторые больные с алкогольным сидерозом печени, возможно, являются гетерозиготами по наследственному гемохроматозу.

Сидероз, обусловленный портокавальным шунтированием

После наложения портосистемного шунта, а также при спонтанном развитии портосистемных анастомозов возможно быстрое накопление железа в печени [16,73]. Вероятно, шунтирование является причиной увеличения выраженности сидероза, часто наблюдаемого при циррозе.

Гемодиализ

Значительная перегрузка печени и селезёнки железом при лечении гемодиализом может быть вызвана гемотрансфузиями и гемолизом.

Влияние поджелудочной железы на обмен железа

При экспериментальном повреждении поджелудочной железы, а также у больных с муковисцидозом и хроническим кальцифицирующим панкреатитом выявлено усиление всасывания и накопления железа; при этом у больных с муковисцидозом усиливалось всасывание неорганического железа, но не железа, связанного с гемоглобином [68]. Это позволяет предположить наличие в секрете поджелудочной железы фактора, который способен уменьшать всасывание железа.

Гемохроматоз новорождённых

Гемохроматоз новорождённых — очень редкое заболевание со смертельным исходом, которое характеризуется развитием печёночной недостаточности во внутриутробном периоде, перегрузкой железом печени и других паренхиматозных органов. Вопрос о том, связано ли это с первичным нарушением накопления железа или является результатом какого-либо иного заболевания печени, физиологически уже насыщенной железом, остаётся неясным [35]. Гемохроматоз новорождённых не имеет отношения к наследственному гемохроматозу [30].

Хронический вирусный гепатит

Почти у половины больных с хроническим гепатитом В и С выявляется повышенные степени насыщения трансферрина железом и/или уровня ферритина в сыворотке [22]. В настоящее время единственным достоверным методом диагностики наследственного гемохроматоза является биопсия печени, которая позволяет выявить отложение железа и определить печёночный индекс железа. При высоком содержании железа в печени эффективность лечения α -интерфероном хронического гепатита С снижается [45]. Определение целесообразности кровопусканий для повышения эффективности лечения требует проведения проспективных исследований.

Неалкогольный стеатогепатит

Показатели обмена железа в плазме были изменены у 53% из 33 больных с неалкогольным стеатогепатитом, однако ни один из них, по данным определения печёночного индекса железа, не страдал гемохроматозом [6].

Избыточное накопление железа, связанное с ацерулоплазмией

Ацерулоплазмия — очень редкий синдром, обусловленный мутацией гена церулоплазмينا и сопровождающийся избыточным отложением железа, в основном в головном мозге, печени и поджелудочной железе. У больных развиваются экстрапирамидные нарушения, мозжечковая атаксия и сахарный диабет [75].

Глава 22. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА

Болезнь Вильсона — редкое наследственное заболевание, которое проявляется преимущественно в молодом возрасте и характеризуется циррозом печени, двусторонним размягчением и дегенерацией базальных ядер головного мозга, появлением зеленовато-коричневой пигментации по периферии роговицы (кольцо *Кайзера—Флейшера*). Впервые это заболевание было описано Кинниером Вильсоном в 1912 г. в статье, озаглавленной «Прогрессирующая лентиккулярная дегенерация: семейное заболевание нервной системы, сочетающееся с циррозом печени» [60].

Этиология

Причиной изменений в печени и центральной нервной системе, появления кольца Кайзера—Флейшера в роговице, поражения почек и других органов является повышенное накопление меди в тканях [1].

При болезни Вильсона снижена экскреция меди с жёлчью [12], в то время как выделение меди с мочой повышено. Однако уровень меди в сыворотке обычно снижен (рис. 22-1). Уменьшено количество церулоплазмينا, относящегося α_2 -глобулинам, который обеспечивает транспорт меди в плазме [1].

В норме из 4 мг меди, ежедневно потребляемых с пищей, около 2 мг всасывается и такое же количество выделяется с жёлчью, что обеспечивает баланс меди в организме. При болезни Вильсона экскреция меди с жёлчью составляет лишь 0,2–0,4 мг, что, несмотря на повышение выделения с мочой до 1 мг/сут, приводит к её избыточному накоплению в организме.

Заболевание распространено по всему миру, но чаще встречается среди евреев восточноевропейского происхождения, арабов, итальянцев, японцев, китайцев, индийцев и в популяциях, где часты близкородственные браки.

Молекулярно-генетические механизмы

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Его распространённость составляет примерно 1:30 000, а частота носительства дефектного гена — 1:90 [34]. Ген болезни Вильсона расположен на длинном плече хромосомы 13, он клонирован и изучен [6, 26, 62]. Ген кодирует переносящую медь АТФазу [6, 48], с которой связывается 6 атомов меди (рис. 22-2). Местоположение в клетке и точная функция этого переносчика неясны. Возможно, он участвует в экскреции меди с жёлчью или в переносе её на церулоплазмин. В настоящее

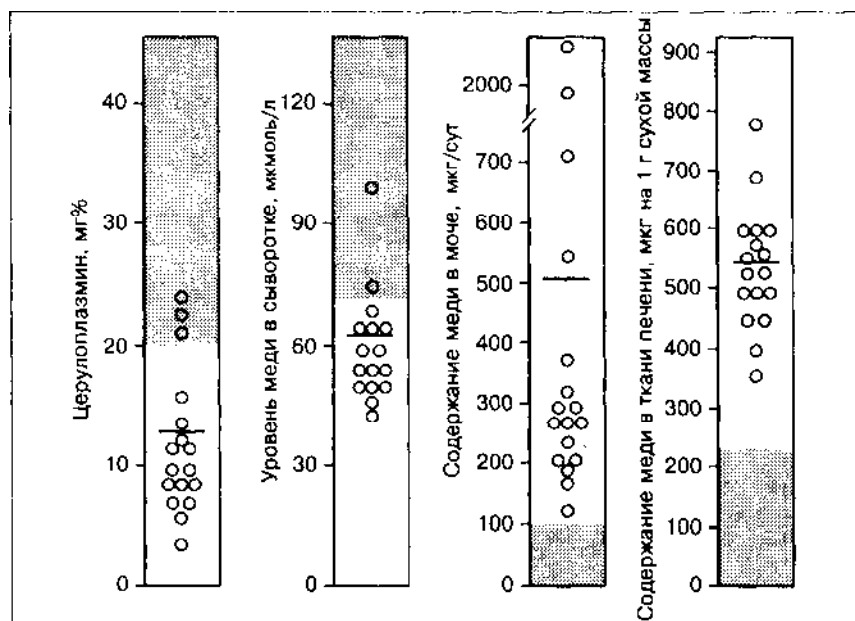


Рис. 22-1. Показатели уровня меди у 17 больных, у которых болезнь Вильсона началась с симптомов хронического гепатита. Горизонтальными линиями показаны средние значения. Тёмные участки показывают нормальные диапазоны уровней церулоплазмينا и меди в сыворотке, а также содержание меди в моче (более 100 мкг/сут) и в ткани печени (более 50 мкг на 1 г сухой массы) при болезни Вильсона [37].

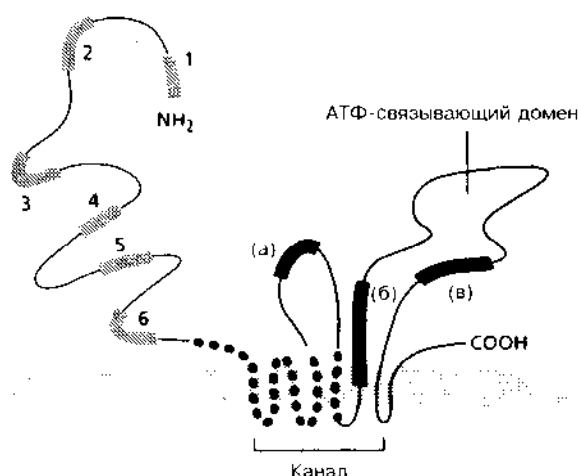


Рис. 22-2. Схематическое изображение белка, кодируемого геном болезни Вильсона (переносящей медь АТФазы Р-типа). 1—6 — связывающие медь последовательности; участки, показанные пунктиром, — трансмембранные спиральные фрагменты. Показаны также консервативные участки АТФазы Р-типа: а — переноса энергии; б — инвариантный цитоплазматический участок; в — цитоплазматический АТФ-связывающий домен.

время при болезни Вильсона выявлено более 25 различных мутаций гена [49]. Большинство из них приводят к изменениям скорее в функциональном домене АТФазы

(см. рис. 22-2), чем в участках, связывающих медь. У многих больных мутацию идентифицировать не удаётся. Существует предположение, что при мутациях, приводящих к нарушению функционального домена, заболевание проявляется в более раннем возрасте [49]. У большинства больных мутации на каждой из хромосом различны, что затрудняет установление соответствия между фенотипом и генотипом. Многообразие мутаций делает их исследование у отдельных больных с целью установления диагноза нецелесообразным.

Анализ гаплотипа, представляющий собой исследование аллелей маркёров-микросателлитов, расположенных вблизи дефектного гена на хромосоме 13, сыграл важную роль в установлении локуса этого гена. Однако и после клонирования дефектного гена этот анализ не утратил своего значения и применяется для исключения болезни Вильсона у братьев и сестёр больного или установления их гомо- или гетерозиготности по дефектному гену или нормы [15].

Это важно, поскольку у гетерозиготных носителей заболевание не развивается. Существует связь между гаплотипом и некоторыми мутациями [50], что может помочь в выявлении новых мутаций.

Крысы линии LEC (Long-Evans Cinnamon) являются естественной моделью для изучения болезни Вильсона. У них в течение первых нескольких месяцев жизни отмечаются значительное накопление меди в печени, низкий уровень церулоплазмينا в сыворотке и развитие острого, а позднее и хронического гепатита [23]. Эти изменения можно предотвратить назначением пенициллина [51]. В основе генетического дефекта у этих инбредных крыс лежит делеция гена переносицы меди АТФазы, который гомологичен гену болезни Вильсона [61].

Снижение экскреции меди с жёлчью при болезни Вильсона, а также в эксперименте на животных приводит к накоплению токсических количеств меди в печени и в других тканях. В результате перекисного окисления липидов происходит повреждение митохондрий [40], которое в эксперименте удаётся уменьшить с помощью витамина Е [41].

В норме у новорождённых значительно повышено содержание меди в печени и снижен уровень церулоплазмينا в сыворотке. У новорождённых морских свинок содержание меди в тканях и уровень связывающего медь белка в плазме вскоре становятся такими же, как у взрослых особей [43]. Остаётся неясным, связан ли этот процесс с изменением активности гена болезни Вильсона.

Патоморфология

Печень

Степень изменений ткани печени может быть разной – от перипортального фиброза до субмассивного некроза и выраженного крупноузлового цирроза [47].

При гистологическом исследовании выявляют баллонную дистрофию и многоядерные клетки печени, скопления гликогена и гликогеновую вакуолизацию

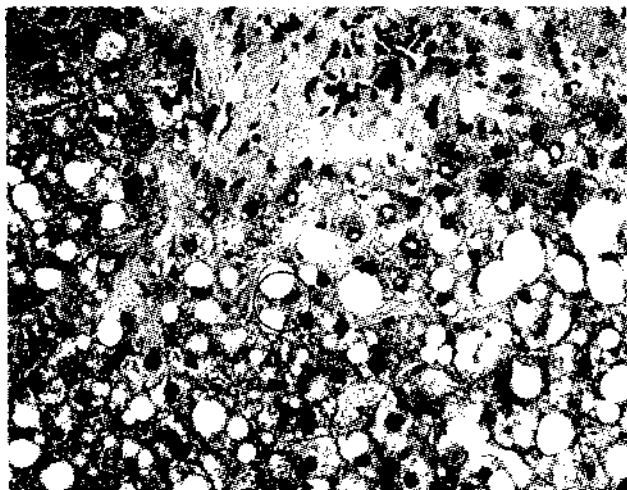


Рис. 22-3. Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона). Печёночные клетки окружены участками фиброзной ткани. Видны крупные вакуоли в ядрах (гликогеновая дегенерация) и жировая инфильтрация гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, х65. **См. также цветную иллюстрацию на с. 782.**

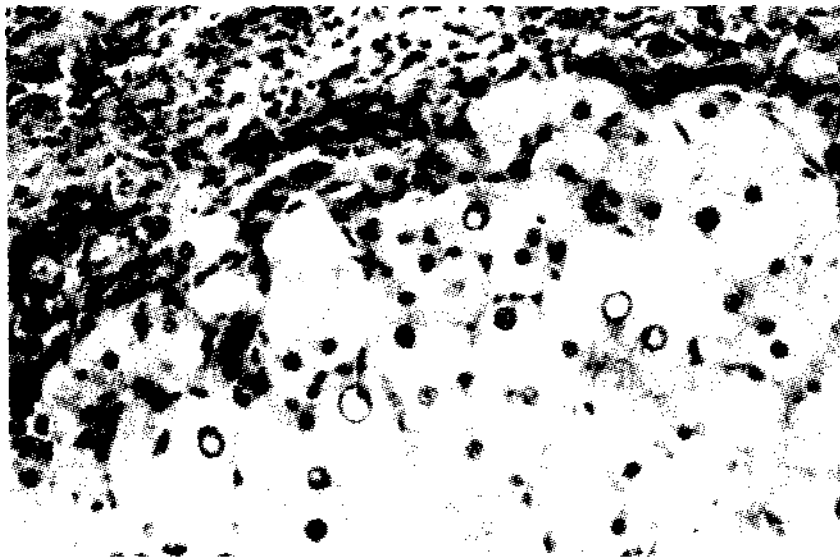


Рис. 22-4. Болезнь Вильсона. В препарате видны ступенчатые некрозы и лимфоцитарная инфильтрация, которые наблюдаются также при хроническом гепатите другой этиологии. Обращают на себя внимание набухание гепатоцитов вследствие мелкокапельной жировой инфильтрации и вакуолизация ядер. Окраска гематоксилином и эозином, х350. **См. также цветную иллюстрацию на с- 783.**

ядер гепатоцитов (рис. 22-3). Характерна жировая инфильтрация гепатоцитов. Клетки Купфера обычно увеличены в размерах. У некоторых больных эти изменения особенно ярко выражены; выявляются тельца Мэллори, что напоминает морфологическую картину острого алкогольного гепатита. У части больных наблюдаются изменения в печени, свойственные хроническому гепатиту (рис.22-4). Гистологические изменения в печени при болезни Вильсона не являются диагностическими, однако выявление описанных выше изменений у молодых больных с циррозом печени позволяет заподозрить это заболевание.

Метод выявления меди окрашиванием рубеоновой кислотой или родамином ненадёжен, поскольку медь распределяется неравномерно и в узлах регенерации отсутствует. Накопление меди обычно происходит в перипортальных гепатоцитах и сопровождается появлением атипичных отложений липофусцина.

Электронная микроскопия [33]

Даже при бессимптомном течении заболевания выявляют аутофагические вакуоли и крупные изменённые митохондрии. Жировая инфильтрация может быть связана с повреждением митохондрий. Можно видеть инфильтрацию межклеточного пространства волокнами коллагена, а также светлые и тёмные клетки печени.

Поражение других органов

В почках выявляют жировые и гидропические изменения, отложение меди в проксимальных извитых канальцах.

Кольцо *Кайзера-Флейшера* образуется при отложении содержащего медь пигмента в десцеметовой оболочке по периферии задней поверхности роговицы.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется разнообразием, что обусловлено повреждающим действием меди на многие ткани. Преимущественное поражение того или иного органа зависит от возраста (рис. 22-5). У детей это в основном печень (печёночные

формы). В дальнейшем начинают превалировать неврологическая симптоматика и нарушения психики (*нейропсихические формы*). Если

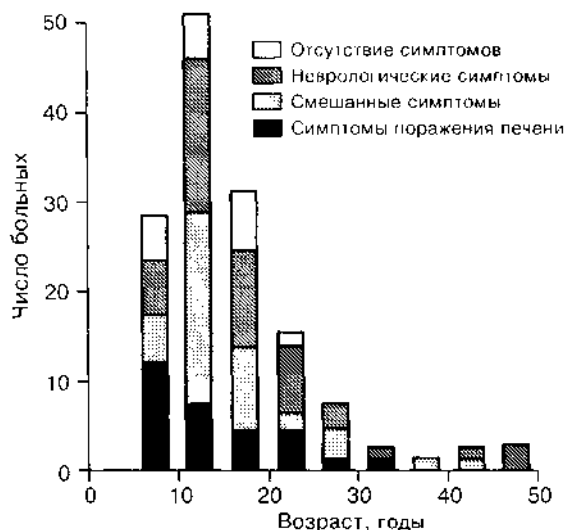


Рис. 22-5. Клинические проявления в начале болезни Вильсона в зависимости от возраста у 142 больных, наблюдавшихся в Великобритании и Китае [46].

заболевание проявляется после 20 лет, то у больных обычно отмечается неврологическая симптоматика [46]. Возможно сочетание симптомов обеих форм. У большинства больных в возрасте от 5 до 30 лет уже выражены клинические проявления заболевания или установлен диагноз [46].

Кольцо *Кайзера-Флейшера* (рис. 22-6) представляет собой зеленовато-коричневое кольцо по периферии роговицы. Вначале оно появляется на верхнем полюсе. Для выявления кольца Кайзера-Флейшера больной, как правило, должен быть осмотрен окулистом с помощью щелевой лампы. Оно обычно выявляется у больных, имеющих неврологические симптомы, и может отсутствовать у молодых больных с острым началом заболевания [37].

Похожее кольцо иногда обнаруживают при длительном холестазе и при криптогенном циррозе печени [11, 13].

Изредка в заднем слое капсулы хрусталика могут развиваться напоминающие «подсолнечник» серовато-коричневые катаракты, сходные с таковыми при инородных телах хрусталика, содержащих медь [7].

Печёночные формы

Фульминантный гепатит характеризуется прогрессирующей желтухой, асцитом, печёночной и почечной недостаточностью и обычно развивается у детей или молодых людей [21, 31]. Некроз печёночных клеток связан преимущественно с накоплением меди. Почти у всех больных гепатит развивается на фоне цирроза [32]. Внезапное массивное попадание в кровь меди из погибших гепатоцитов может вызвать острый внутрисосудистый гемолиз (рис. 22-7) [22]. Гемолиз подобного типа описан у овец при отравлении медью, а также у людей при случайном отравлении медью.

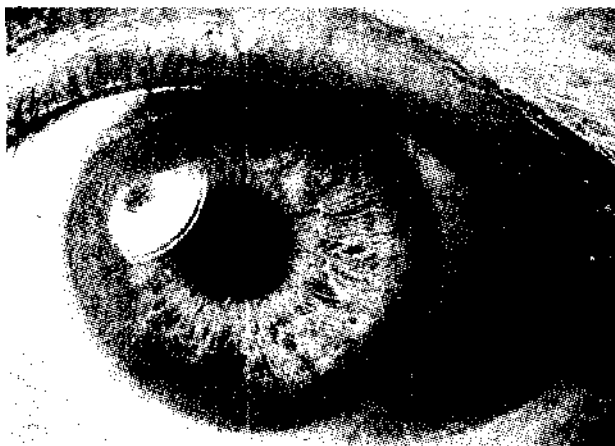


Рис. 22-6. Кольцо Кайзера—Флейшера. По периферии роговицы видно отложение коричневатого пигмента. См. также цветную вклейку на с. 783.

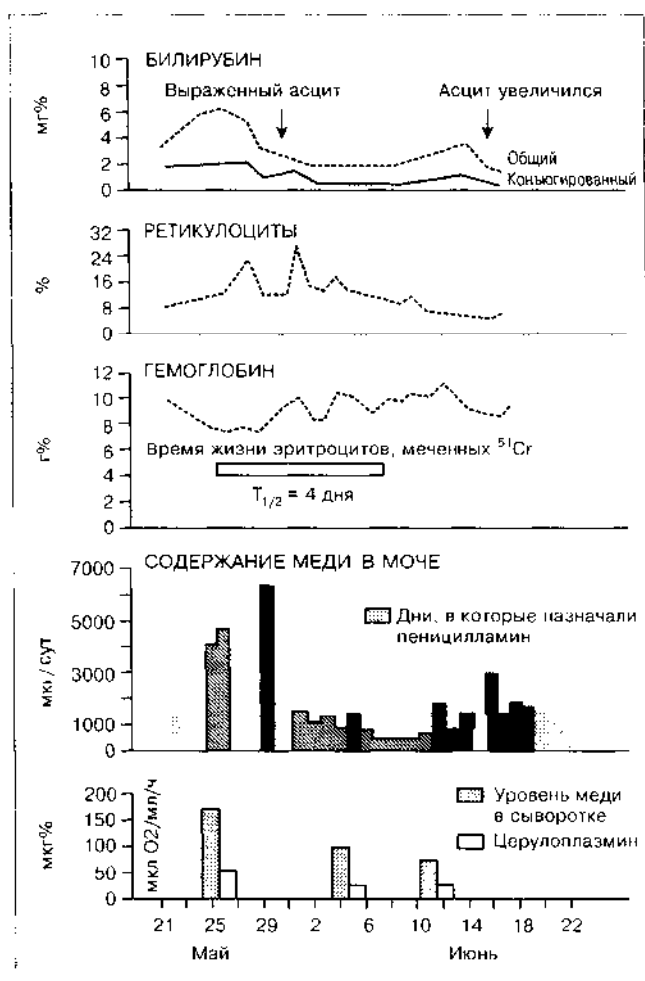


Рис. 22-7. Биохимические показатели при гемолитическом кризе (болезнь Вильсона), проявившемся повышением уровня билирубина (в основном неконъюгированного) в сыворотке и последующим ретикулоцитозом. Содержание гемоглобина и время жизни эритроцитов были уменьшены. Уровень меди в моче был значительно повышен даже без лечения пеницилламином. Уровень меди в сыворотке был выше, чем обычно наблюдается при болезни Вильсона. Развился асцит. Второй эпизод гемолиза, отмеченный в июне, проявился небольшим повышением уровня билирубина сыворотки и снижением уровня гемоглобина [22].

Кольцо Кайзера–Флейшера может отсутствовать. Уровень меди в моче и сыворотке очень высокий. Уровень церулоплазмينا в сыворотке обычно низкий. Однако он может быть нормальным и даже повышенным, поскольку церулоплазмин –реагент острой фазы, концентрация которого увеличивается при активном заболевании печени. Активность сывороточных трансаминаз и ЩФ значительно ниже, чем при фульминантном гепатите [21, 38]. Низкое отношение ЩФ/билирубин, хотя и не является диагностическим для фульминантного гепатита при болезни Вильсона, тем не менее может навести на мысль о его возможности. [32].

Хронический гепатит. Болезнь Вильсона может проявиться картиной хронического гепатита: желтухой, высокой активностью трансаминаз и гипергаммаглобулинемией. Возраст больных к моменту появления этих симптомов составляет 10–30 лет (рис. 22-8) [37]. Примерно через 2–5 лет появляются неврологические симптомы. Картина заболевания может в значительной степени напоминать другие формы хронического гепатита, что подчёркивает необходимость исключения болезни Вильсона у всех больных с хроническим гепатитом.

Цирроз. Латентно протекающее заболевание на стадии цирроза печени может проявиться сосудистыми звёздочками, спленомегалией, асцитом, портальной гипертензией. Неврологические симптомы могут отсутствовать. У части больных цирроз компенсирован. Для его диагностики может потребоваться биопсия печени, при возможности с количественным определением содержания меди в биоптате.

У всех больных молодого возраста, страдающих хроническими заболеваниями печени, у которых имеются психические нарушения (например, смазанная речь, раннее развитие асцита или гемолиз), особенно при указании на цирроз печени у близких родственников, следует исключить болезнь Вильсона.

Гепатоцеллюлярная карцинома при болезни Вильсона встречается очень редко; при этом, возможно, медь играет защитную роль [27].

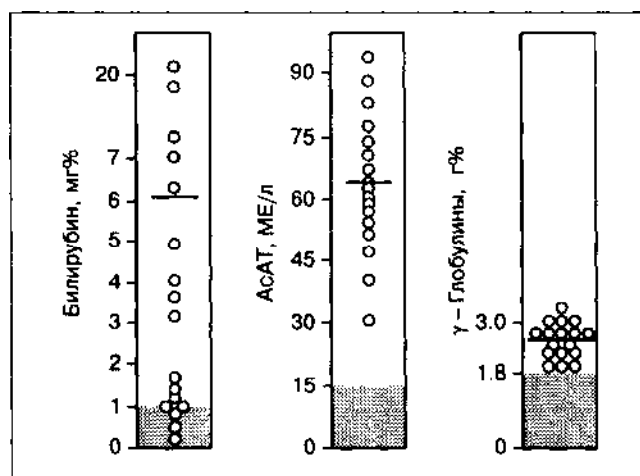


Рис. 22-8. Биохимические показатели 17 больных, у которых болезнь Вильсона началась с симптомов хронического гепатита. Горизонтальными линиями показаны средние значения. Тёмные участки показывают нормальные диапазоны концентраций билирубина (0,2–0,8 мг%), АсАТ (4– 15 МЕ/л), γ-глобулинов (0,7–1,8 г%) в сыворотке [37].

Нейропсихические формы

В зависимости от преобладающих симптомов выделяют паркинсоническую, псевдосклеротическую, дистоническую (дискинетическая) и хореическую формы (перечислены в порядке уменьшения частоты) [58]. Неврологические симптомы могут появляться остро и быстро прогрессировать. Ранние симптомы включают флексорно-экстензорный тремор кистей, спазмы лицевой мускулатуры, затруднение письма, смазанную речь. Выявляется непостоянная ригидность конечностей. Интеллект обычно сохранён, хотя у 61% больных наблюдаются проявления медленно прогрессирующего расстройства личности.

Неврологические нарушения чаще имеют хроническое течение. Они начинаются в молодом возрасте с крупноразмашистого тремора, напоминающего взмах крыла, который усиливается при произвольных движениях. Нарушения чувствительности и симптомы поражения пирамидного тракта отсутствуют. Лицо амимичное. У больных с тяжёлой дистонической формой прогноз сравнительно хуже [57].

Электроэнцефалография выявляет генерализованные неспецифические изменения, которые могут наблюдаться также у клинически здоровых братьев и сестёр больного.

Поражение почек

Поражение почечных канальцев происходит в результате отложения меди в их проксимальных отделах и проявляется аминоацидурией, глюкозурией, фосфатурией, урикозурией и неспособностью выделять парааминогиппурат.

Часто встречается почечный канальцевый ацидоз, который может приводить к образованию камней [59].

Другие изменения

Изредка в результате отложения меди ногтевые lunules приобретают голубой цвет [2]. Наблюдаются изменения костно-суставной системы: деминерализация костей, ранний остеоартроз, субартикулярные кисты и фрагментация околосуставной костной ткани. Часто встречаются изменения позвоночника, обусловленные отложением дигидрата пирофосфата кальция [20]. Гемолиз способствует образованию камней в жёлчном пузыре. В результате отложения меди развивается гипопаратиреоз. Описан острый рабдомиолиз, связанный с высоким уровнем меди в скелетных мышцах [29].

Лабораторные исследования

Уровни церулоплазмينا и меди в сыворотке обычно снижены [14]. Дифференциальную диагностику проводят с острым и хроническим гепатитом, при котором уровень церулоплазмينا может быть снижен из-за нарушения его синтеза в печени [42]. Недоедание также способствует снижению уровня церулоплазмينا. При приёме эстрогенов, пероральных контрацептивов, при обструкции жёлчных путей, при беременности уровень церулоплазмينا может повышаться.

Суточная экскреция меди при болезни Вильсона повышена. Во избежание искажения результатов анализа рекомендуется собирать мочу в специальные бутылки с широким горлом с полиэтиленовыми пакетами-вкладышами одноразового пользования, не содержащими медь [52].

При наличии противопоказаний к биопсии печени и при нормальном уровне церулоплазмينا в сыворотке заболевание можно диагностировать по степени включения в церулоплазмин перорально принимаемой радиоактивной меди [34].

Биопсия печени

Несмотря на неравномерное отложение меди в цирротически изменённой печени, необходимо определять её количественное содержание в биоптате [10]. Для этого можно использовать ткань, залитую в парафиновый блок [19]. В норме содержание меди составляет менее 55 мкг на 1 г сухой массы, а при болезни Вильсона оно обычно превышает 250 мкг на 1 г сухой массы [39] (рис. 22-9). Высокое содержание меди в печени можно выявить даже при нормальной гистологической картине [17]. При всех формах длительно сохраняющегося холестаза также обнаруживают высокое содержание меди в печени (см. рис. 22-9).

Сканирование

Компьютерная томография черепа, выполненная ещё до появления неврологических симптомов может выявить увеличение желудочков, а также другие изменения [16]. Магнитно-резонансная томография обладает большей чувствительностью. Она может выявить расширение III желудочка, очаги поражения в таламусе, скорлупе и бледном шаре. Эти поражения обычно соответствуют клиническим проявлениям заболевания [25].

Выявление гомозигот с бессимптомным течением болезни

Братья и сестры больного должны быть обследованы [17, 34]. О гомозиготности свидетельствуют гепатомегалия, спленомегалия, сосудистые звёздочки, небольшое повышение активности трансаминаз в сыворотке. Кольцо Кайзера-Флейшера выявляется не всегда. Уровень церулоплазмينا в сыворотке обычно снижен до 0,20 г/л и менее. Биопсия печени с определением содержания меди позволяет подтвердить диагноз.

Отличить гомозигот от гетерозигот легко, хотя иногда могут возникнуть трудности. В таких случаях проводят анализ гаплотипов больного и его братьев и сестёр [15]. Гомозигот лечат пеницилламином, даже если заболевание протекает бессимптомно. Гетерозиготам лечение не требуется. При наблюдении за 39 клинически здоровыми гомозиготами, получающими лечение, появления симптомов не отмечено, в то же время у 7 нелеченых гомозигот развилась болезнь Вильсона и 5 из них умерли [44].

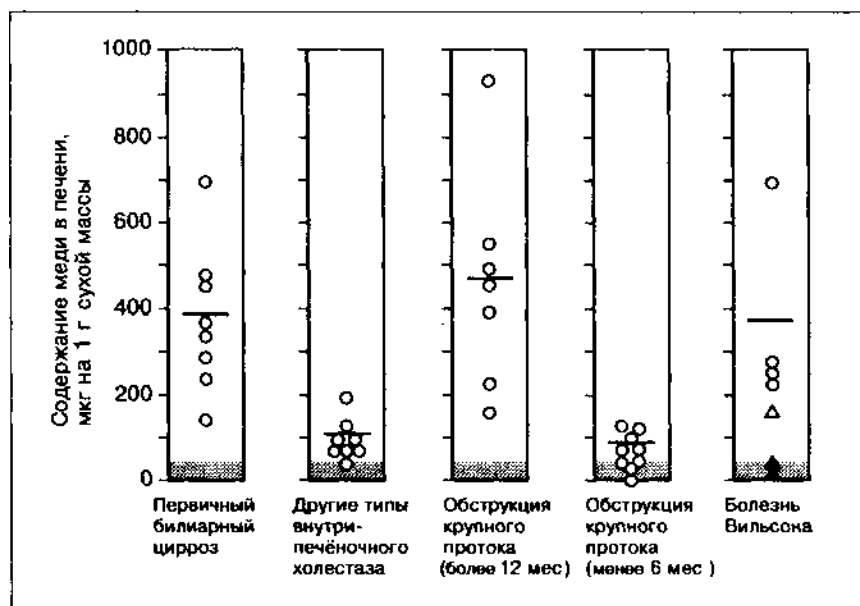


Рис. 22-9. Уровни меди в печени при болезни Вильсона и холестазе разного типа. Болезнь Вильсона: А — гетерозигота, А — братья и сестры больного — здоровые гомозиготные носители непатологического гена (эти трое обследуемых при расчёте среднего значения не учитывались) [39].

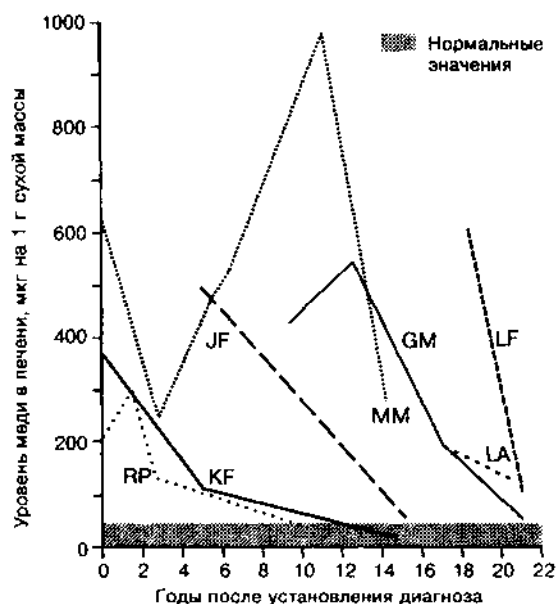
Лечение (табл. 22-1)

Препарат выбора — пеницилламин [53]. Он связывает медь и увеличивает её суточную экскрецию с мочой до 1000–3000 мкг. Лечение начинают с назначения внутрь пеницилламина гидрохлорида в дозе 1,5 г/сут в 4 приёма перед едой. Улучшение развивается медленно; требуется по крайней мере 6 мес непрерывного приёма препарата в этой дозе. Если улучшения не наступает, дозу можно увеличить до 2 г/сут. У 25% больных с поражением центральной нервной системы состояние может вначале ухудшиться и лишь после этого появляются признаки улучшения [57]. Умень-

шается или исчезает кольцо Кайзера–Флейшера. Речь становится более чёткой, тремор и ригидность уменьшаются. Нормализуется психический статус. Восстанавливается почерк, что является хорошим прогностическим признаком. Улучшаются биохимические показатели функции печени. Биопсия выявляет снижение активности цирроза. Улучшения не наблюдается при необратимом повреждении тканей, развившемся ещё до начала лечения, или при несоблюдении больным рекомендованной схемы лечения. О неэффективности лечения можно говорить не ранее чем через 2 года при регулярном приёме оптимальных доз препарата. Это минимальный срок, необходимый для адекватной начальной терапии.

Об эффективности такой терапии судят по улучшению клинической картины, снижению уровня свободной меди в сыворотке ниже $1,58 \text{ мкмоль/л}$ ($10 \text{ мкг\%}$) (общее количество меди в сыворотке минус количество меди, связанной с церулоплазмином), а также по уменьшению содержания меди в тканях организма, о котором судят по снижению суточной экскреции её с мочой до 500 мкг и менее. Данные о том, снижается ли содержание меди в печени до нормальных значений, противоречивы [35], но даже если это и происходит, то только после многих лет лечения (рис. 22-10). Точное определение содержания меди затрудняется тем, что она неравномерно распределена в печени [10]. При положительных результатах начальной терапии дозу пенициллина снижают до $0,75\text{--}1 \text{ г/сут}$ [45, 63]. Для суждения об устойчивости достигнутого улучшения у больных с хорошим ответом на лечение необходимо регулярное определение уровня свободной меди в сыворотке и суточной экскреции меди с мочой. Прекращение приёма пенициллина может привести к обострению болезни с фульминантным течением [35, 56].

Таблица 22-1. Лечение болезни Вильсона



Начальная доза пенициллина $1,5 \text{ г/сут}$

Наблюдение за клиническим течением, уровнем свободной меди в сыворотке, уровнем меди в моче

Поддерживающая терапия: снижение дозы до $0,75\text{--}1 \text{ г/сут}$

Рис. 22-10. Уровни меди в печени у 7 больных болезнью Вильсона, леченных пенициллином (у некоторых больных уменьшена доза препарата). Нормализация уровня меди в печени требует многих лет (затенённая область).

Побочные эффекты при лечении болезни Вильсона пенициллином наблюдаются примерно у 20% больных [57]. Они могут проявиться в течение первых нескольких недель лечения в виде аллергической реакции с лихорадкой и высыпаниями, лейкопе-

нией, тромбоцитопенией и лимфаденопатией. Эти явления исчезают после прекращения приёма пенициллина. После разрешения аллергической реакции пенициллин можно вновь назначить в постепенно возрастающих дозах в сочетании с преднизолоном [45]. Примерно через 2 нед преднизолон постепенно отменяют. Кроме того, пенициллин может также вызывать протеинурию и волчаночноподобный синдром. Возможно развитие серпигинозного перфорирующего эластоа и одрябленности кожи (преждевременное старение кожи). Последнее осложнение зависит от дозы принимаемого препарата, поэтому не рекомендуется длительное лечение дозами, превышающими 1 г/сут [34]. При развитии тяжёлых или устойчивых побочных эффектов пенициллина его заменяют другим хелатором меди — триентином.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов в течение первых 2 мес лечения пенициллином определяют 2 раза в неделю, затем 1 раз в месяц в течение 6 мес; в дальнейшем исследование можно проводить реже. Одновременно по такой же схеме исследуют протеинурию. Клинические проявления недостаточности пиридоксина при лечении пенициллином хотя теоретически возможны, но встречаются чрезвычайно редко. При назначении больших доз пенициллина к лечению можно добавить пиридоксин.

Если лечение пенициллином невозможно, используют триентин (тетраэтилен-тетрамин гидрохлорид) [35, 55], который менее эффективно, чем пенициллин, выводит медь с мочой, но даёт клинический эффект [9].

Всасывание меди в желудочно-кишечном тракте подавляет цинк, назначаемый в виде ацетата по 50 мг 3 раза в сутки в перерывах между приёмом пищи. Несмотря на накопленный опыт [4, 8], его клиническая эффективность и значение при длительном лечении недостаточно изучены. Возможны побочные эффекты, включая желудочно-кишечные расстройства, но эти эффекты не столь выражены, как у пенициллина. Применять этот препарат следует лишь при неэффективности длительного приёма пенициллина или при указании на побочные реакции в анамнезе при лечении пенициллином и триентином [18].

Для восстановления походки, навыка письма и общей двигательной активности можно использовать физиотерапию.

Хотя диета с низким содержанием меди не имеет существенного значения, тем не менее следует воздержаться от употребления продуктов с высоким содержанием меди (шоколад, арахис, грибы, печень, ракообразные).

Трансплантация печени показана при фульминантной форме болезни Вильсона (которая обычно приводит к смерти больных) [32], при неэффективности 2–3-месячного лечения пенициллином молодых больных с циррозом печени с тяжёлой печёочно-клеточной недостаточностью или при развитии тяжёлой печёочной недостаточности с гемолизом после самостоятельного прекращения лечения. Выживаемость к концу первого года после трансплантации печени составляет 79% [3, 36]. У некоторых, но не у всех больных уменьшается выраженность неврологических нарушений [28]. Трансплантация устраняет локализованный в печени метаболический дефект. До пересадки печени можно провести лечение почечной недостаточности с помощью перитонеальной и непрерывной артериовенозной гемофильтрации, при которой удаляются большие количества меди в составе комплексов с пенициллином [30].

Прогноз

Без лечения болезнь Вильсона прогрессирует и приводит к смерти больных. Наибольшую опасность представляет ситуация, когда болезнь остаётся нераспознанной и больной умирает, не получив лечение.

При острой неврологической форме прогноз неблагоприятный, поскольку кистозные изменения базальных ядер необратимы. При хроническом течении прогноз зависит от раннего установления диагноза, желательно ещё до появления симптомов. Существенное прогностическое значение имеют результаты 6-месячной непрерывной терапии пенициллином. В одном из исследований лечение у 16 больных с бессимптомным течением заболевания позволило не только сохранить им жизнь, но и устранить клинические проявления заболевания [46]. Кроме того, у 16 из 22 больных с клиническими проявлениями болезни Вильсона более чем двухлетнее лечение привело к исчезновению симптомов. При дистонии прогноз менее благоприятный, поскольку лечение хелаторами малоэффективно. Описаны случаи нормального донашивания бере-

менности при успешном лечении болезни Вильсона, причём отрицательное влияние пенициллина на плод не отмечено [54].

При хроническом гепатите лечение может оказаться малоэффективным. Так, в одном из исследований умерли 9 из 17 больных [37]. Заболевание с фульминантным течением часто заканчивается смертью больного, несмотря на лечение хелаторами [31]. Неблагоприятными в прогностическом отношении признаками являются желтуха, асцит, высокий уровень билирубина и высокая активность АсАТ в сыворотке и увеличение протромбинового времени [24]. Трансплантация печени может сохранить жизнь таким больным.

Причинами смерти могут быть печёночная недостаточность, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или инфекционные осложнения у больных с неврологическими формами заболевания, прикованных к постели.

Детский индийский цирроз рассмотрен в главе 24, **наследственная ацерулоплазминемия** — в главе 21.

Глава 23. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ. ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ ПИТАНИЯ И ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Клинические проявления поражения печени при нарушениях питания

В экспериментах на животных показано, что некоторые диеты, особенно с низким содержанием белка и жизненно необходимых аминокислот, могут приводить к развитию некроза и фиброза печени [12]]. Дефицит белка в пищевом рационе встречается чрезвычайно широко во всех частях света [31]; при этом наряду с другими органами поражается также и печень.

Наиболее отчётливым клиническим синдромом является *квашиоркор*, представляющий собой лишь один полюс всего спектра заболеваний от недоедания. Печень поражается также при *истощающих заболеваниях*, особенно сопровождающихся хроническим поносом (например, при язвенном колите); кроме того, поражение печени при *алкоголизме* может быть, по крайней мере частично, связано с недостаточным питанием [25].

При *голодании* и *голодных отёках* печень сморщивается, в гепатоцитах выявляют повышенное содержание липохромных пигментов, но жировые изменения отсутствуют [26]. В биоптатах печени у недоедающих детей выявляют сниженное содержание белка [31]. При *нервной анорексии* патологические изменения в печени при биопсии отсутствуют. Предполагают, что недоедание в анамнезе обуславливает повышенную чувствительность печени к токсическим и инфекционным факторам, однако данное положение окончательно не доказано. В популяциях, в которых потребление белка недостаточно, может наблюдаться повышенная смертность от вирусного гепатита, особенно среди беременных.

Жировая печень

Жировой называют печень, более 5% массы которой составляет жир, преимущественно в виде триглицеридов. Жировая печень развивается при нарушении жирового обмена, обусловленном либо дефектом гепатоцитов, либо чрезмерным поступлением в них жиров, жирных кислот или углеводов, превышающим способность гепатоцитов к секреции липидов. Частота выявления избыточного содержания жира в печени с внедрением биопсии печени и таких методов визуализации, как ульт

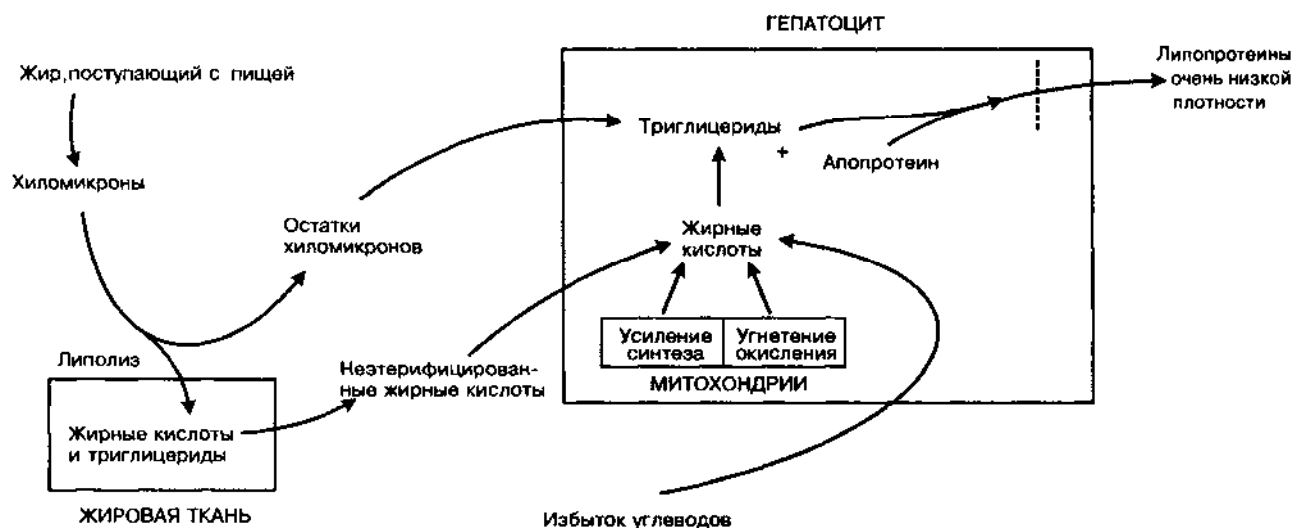


Рис. 23-1. Факторы, способствующие развитию жировой печени.

развукое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ), увеличилась.

Теоретически можно предположить по крайней мере 4 механизма накопления жира в печени.

1. *Увеличение поступления жира или жирных кислот с пищей.* Жир, поступивший с пищей, переносится с кровью в основном в виде хиломикронов (рис. 23-1). При липолизе в жировой ткани высвобождаются жирные кислоты. В адипоцитах они включаются в триглицериды, но некоторые жирные кислоты могут выделяться в кровоток и захватываться печенью. Остатки хиломикронов также попадают в печень.

2. *Усиление синтеза или угнетение окисления жирных кислот в митохондриях.* Оба эти процесса усиливают выработку триглицеридов.

3. *Нарушение выведения триглицеридов из гепатоцитов.* Выведение триглицеридов из гепатоцитов включает связывание с апопротеином, фосфолипидом и холестерином с образованием липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Возможно угнетение этих процессов.

4. *Избыточное количество углеводов,* поступающее в печень, может подвергаться преобразованию в жирные кислоты.

ДИАГНОЗ

Жировая печень может проявляться диффузным увеличением органа с гладким краем при определённых состояниях, например ожирении, сахарном диабете или алкоголизме.

При УЗИ эхогенность ткани печени может быть нормальной или повышенной. Эти изменения трудно отличить от усиления эхогенности при фиброзе или циррозе. КТ выявляет снижение коэффициента поглощения. При исследовании без контрастирования отчётливо видны ветви воротной и печёночных вен. Коэффициент поглощения меньше, чем у селезёнки и у почек (рис. 23-2). КТ позволяет контролировать эффективность лечения. Жировую инфильтрацию можно выявить также при магнитно-резонансной томографии.



Рис. 23-2. Компьютерная томограмма при жировой печени (без контрастирования). Печень увеличена, её контуры гладкие, плотность меньше, чем у селезёнки. Внутривенные ветви воротной вены более выражены, чем в норме.

Лучшим методом диагностики жировой печени является биопсия. Если жировые изменения выражены слабо, то выявить их можно, окрасив замороженные срезы Суданом III. Биопсия печени не позволяет установить причину жировой инфильтрации,

В большинстве случаев наибольшее количество жира находится в гепатоцитах зоны 3 (центральной). При белково-калорийной недостаточности, квашиорке, парентеральном питании, отравлении фосфором, токсическом действии метотрексата и при различных других интоксикациях жир в основном распределяется в зоне 1 (портальной).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют 2 группы морфологических признаков повышенного накопления жира в печени: макроскопические и микроскопические (рис. 23-3–23-5). Они могут сочетаться.

Крупнокапельное (макроскопическое) ожирение

При окраске срезов печени гематоксилином и эозином в гепатоцитах выявляют «пустые» вакуоли. Ядро смещено к периферии клетки (см. рис. 23-4).

Сам по себе жир не повреждает гепатоциты. Неблагоприятно наличие стеатонекроза (алкогольный гепатит; табл. 23-1). Признаками его являются перипеллюлярный фиброз (ползучая коллагенизация) зоны 3 (пространство Диссе), набухание гепатоцитов и отложение в них гиалиновых телец Мэллори, скопление нейтрофилов вокруг гепатоцитов. При таком сочетанном поражении, помимо факторов, вызывающих жировую инфильтрацию печени, играют роль некоторые дополнительные

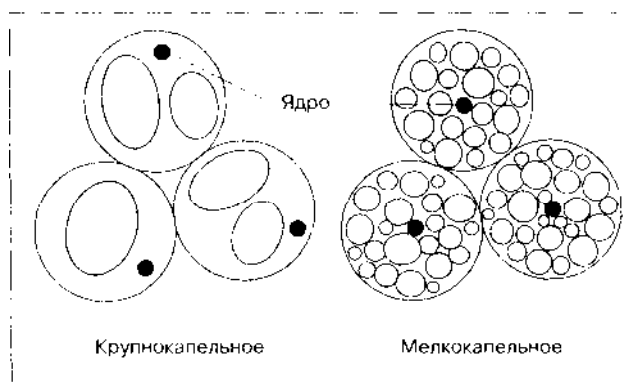


Рис. 23-3. Ожирение печени можно классифицировать на крупнокапельное и мелкокапельное.

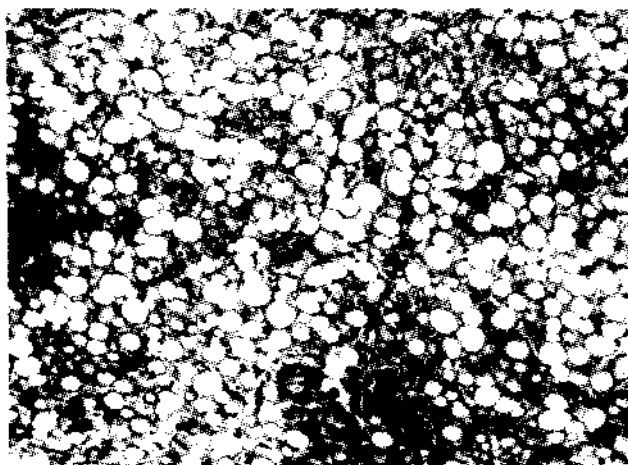


Рис. 23-4. Крупнокапельное ожирение. Гепатоциты выглядят пустыми. Изменения наиболее выражены в зоне 1 (портальной). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 135$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 783.**

факторы. Это состояние является предцирротическим, диагностировать его можно только с помощью биопсии печени.

Клинические проявления. Течение обычно бессимптомное. Иногда возможны жалобы на тяжесть и неприятные ощущения в правом верхнем квадранте живота, усиливающиеся при движении. Болезненность в области печени обычно связана с быстрым накоплением жира при алкоголизме или диабете.

Печень обычно, но не всегда, увеличена, край её гладкий.

Биохимические показатели. Чёткого соответствия между биохимическими показателями и гистологическими изменениями в печени нет. Активность ГГТП обычно повышена. Активность сывороточных трансаминаз и ЩФ слегка повышена. Уровни билирубина и альбумина в сыворотке обычно нормальные. Жировая печень является одной из наиболее частых причин повышения активности трансаминаз у «здоровых» доноров крови.

Криптогенная жировая печень

После исключения наиболее частых причин жировой печени, таких как ожирение, алкоголизм и сахарный диабет, остаётся большая группа больных с неуточнённой этиологией жировой печени. У некоторых из них может быть сахарный диабет в доклинической стадии [2] или отягощённый семейный анамнез по сахарному диабету. Пациенты обычно не предъявляют жалоб, за исключением тревожности. Возможно небольшое повышение активности трансаминаз. Больного необходимо успокоить; следует избегать ненужных диагностических исследований.

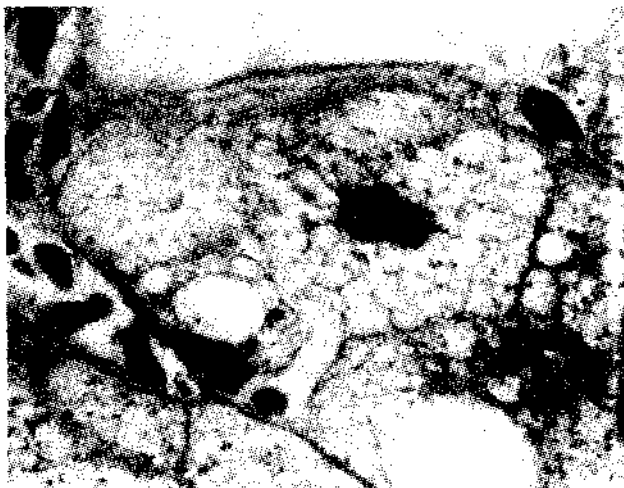


Рис. 23-5. Мелкокапельное ожирение. Цитоплазма гепатоцитов имеет пенистый вид. Ядро с плотным ядрышком расположено в центре клетки. **См. также цветную иллюстрацию на с.784.**

Таблица 23-1. Причины крупнокапельного ожирения печени

Нарушения питания Квашиоркор

Заболевания желудочно-кишечного тракта Заболевания поджелудочной железы Ожирение*

Обходной кишечный анастомоз* Длительное парентеральное питание *Нарушения обмена веществ* Сахарный диабет II типа* Галактоземия Гликогенозы

Непереносимость фруктозы Болезнь Вильсона Тирозинемия Гиперлипидемии Абеталипопротеинемия Болезнь Вебера—Крисчена

Недостаточность ацилкоэнзим-А-дегидрогеназы *Лекарства* Алкоголь* Кортикостероиды

Прямое гепатотоксическое действие (см. главу 18) Эстрогены в высоких дозах* Амидарон* *Общего характера* Лихорадка

Системные заболевания Вирусные инфекции Криптогенное ожирение

* Может развиваться стеатонекроз (алкогольный гепатит).

Мелкокапельное ожирение (см. рис. 23-5)

При гистологическом исследовании выявляют мелкие капли жира в зоне 3. Некроз гепатоцитов выражен в разной степени, обычно слабо, хотя иногда возможно развитие массивных некрозов в зоне 3. Ядра с отчётливыми ядрышками расположены в центре гепатоцитов. Воспаление выражено в минимальной степени, иногда выявляется центрилобулярный холестаз. Для установления диагноза при скудной клинической картине необходима окраска замороженных срезов на жир. При электронной микроскопии выявляют отёчные полиморфные митохондрии. Гладкая эндоплазматическая сеть развита избыточно.

При заболеваниях, сопровождающихся мелкокапельным ожирением, обмен веществ в печени может значительно нарушаться, особенно в митохондриях. Пергексиллин подавляет как окислительное фосфорилирование, так и β -окисление жирных кислот в митохондриях; при его применении развивается мелкокапельный стеатоз [7]. В эксперименте показано, что приём эстрадиола и прогестерона (для моделирования изменений при беременности) вызывает в митохондриях ультраструктурные изменения и подавление окисления жирных кислот [10]. К стеатозу, чаще крупнокапельному, может приводить также нарушение структуры митохондриальной ДНК, связанное как с наследственным дефектом [3], случайной делецией [9], так и со встраиванием аналогов нуклеозидов [17]. Электронная микроскопия при этом выявляет изменения в

митохондриях. Окисление жирных кислот может быть подавлено. Угнетение ферментов цикла Кребса в митохондриях может проявляться увеличением содержания аммиака и снижением уровня цитруллина в крови. Часто развивается гипогликемия.

Нарушение образования и секреции липопротеинов приводит к накоплению триглицеридов. Снижается синтез апопротеина ЛПОНП, что нарушает выход липидов из печени.

Мелкокапельное ожирение наблюдается при ряде заболеваний (табл. 23-2) [11, 24]. Хотя многие из них имеют одинаковую клиническую картину, выявление мелкокапельного ожирения и при других заболеваниях свидетельствует о неоднородности проявлений и различном исходе при жировой печени.

Первыми проявлениями заболеваний, сопровождающихся мелкокапельным ожирением, часто бывают утомляемость, тошнота, рвота, желтуха разной интенсивности, нарушения сознания, кома и судорожные припадки (табл. 23-3). Возможно развитие осложнений: почечной недостаточности и ДВС-синдрома. Поражается не только печень; триглицериды могут накапливаться в канальцах почек, иногда в миокарде, головном мозге и поджелудочной железе. Печёночная недостаточность обычно не является причиной смерти. Кома может быть связана с накоплением в крови аммиака или отёком мозга.

Пусковые механизмы этих заболеваний различны и в большинстве случаев не совсем ясны. Возможна роль вирусов, токсичных веществ и пищевых факторов.

Таблица 23-2. Заболевания, сопровождающиеся мелкокапельным ожирением

Острая жировая печень беременных Синдром Рейе

Рвотная болезнь жителей Ямайки Интоксикация лекарствами: вальпроатом натрия тетрациклином салицилатами фиалуридином (FJAU)

Наследственные дефекты ферментов цикла мочевины Наследственные дефекты окисления жирных кислот в митохондриях Болезнь Вольмана

Болезнь накопления эфиров холестерина Пенистая дегенерация печени при алкоголизме Гепатит, вызванный HDV, в северной части Южной Америки

Таблица 23-3. Проявления заболеваний, сопровождающихся мелкокапельным ожирением [24]

Рвота

Желтуха разной степени

Кома

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови

Почечная недостаточность

Повышение уровня аммиака в крови

Гипогликемия

Повышение уровня жирных кислот в сыворотке

Биопсия печени: мелкокапельное ожирение некроз и клеточная инфильтрация выражены слабо Электронная микроскопия

Патологические изменения митохондрий

Очаговая жировая инфильтрация печени

Данное состояние распознается при УЗИ в виде участков повышенной эхогенности. КТ выявляет участки с низким коэффициентом поглощения (рис. 23-6 и 23-7). КТ с использованием двух уровней энергии позволяет отдифференцировать



Рис. 23-6. Очаговая жировая инфильтрация печени. На компьютерной томограмме виден дефект наполнения в правой доле печени с низким коэффициентом поглощения. Этот очаг самостоятельно исчез.



Рис. 23-7. Компьютерная томография того же больного (см. рис. 23-6) через 6 мес. Выявлено ещё 2 дефекта наполнения в переднем и заднем отделах правой доли печени.

очаговое накопление жира от других поражений с низким коэффициентом поглощения [22]. Диагноз подтверждают прицельной биопсией печени под контролем КТ. Очагов поражения обычно много, со временем они исчезают. Возможны рецидивы. К группе риска относятся больные диабетом, алкоголизмом, с ожирением, синдромом Кушинга. Переедание также рассматривается как фактор риска.

Квашиоркор

У детей синдром белкового дефицита носит название «квашиоркор». Он встречается во всём мире, особенно в тропиках и субтропиках, в перенаселённых районах, в популяциях с низким уровнем экономического развития [31]. В Европе и других регионах с умеренным климатом квашиоркор встречается редко.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Недостаточность белка в пище преимущественно влияет на органы, участвующие в синтезе белка и ферментов.

Ацинарные клетки поджелудочной железы, слюнных и слёзных желез, а также желез слизистой оболочки тонкой кишки атрофируются. Происходит атрофия мышц. В период выздоровления околоушные слюнные железы могут увеличиваться.

В зоне 1 выявляются выраженные жировые изменения. Они могут быть вторичными, связанными с повреждением поджелудочной железы, по аналогии с жировой печеню у собак с удалённой поджелудочной железой. С другой стороны, их причиной мо-

жет быть недостаточное поступление белка с пищей. Содержание белка в печени снижено, а количество жидкости увеличено, что является проявлением генерализованных отёков [31]. Значительное накопление жира в печени может быть связано с мобилизацией жира из жировой ткани. В печени увеличивается содержание гликогена, но снижается уровень Г-6-Фазы. Несмотря на повышенное содержание гликогена, печень, по-видимому, не способна усваивать углеводы пищи, которые могут превращаться в жир. При электронной микроскопии изменения на удивление незначительные [32].

Изменения в печени неспецифичны. Возможно, они являются эпифеноменом, так как нет отчётливой связи между степенью жировой инфильтрации и тяжестью клинической картины, функция печени страдает незначительно [31]. Признаки прогрессирования фиброза или цирроза отсутствуют [6].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Дети обычно поражаются через 6–18 мес после прекращения кормления грудью, поскольку в это время их рацион почти полностью состоит из углеводов. Белковый дефицит, который усугубляется повышенными потребностями растущего организма, может наблюдаться и до отлучения ребёнка от груди в случае голодания матери. Некоторое значение могут иметь малярия, анкилостомоз или другие факторы, например наличие в пище афлатоксина.

Острое начало заболевания часто вызвано дефицитом питания при уменьшении внимания со стороны матери (например, при рождении второго ребёнка), а также инфекцией [30]. Ребёнок выглядит истощённым, отмечаются похолодание конечностей, задержка роста и генерализованные отёки. Выявляется своеобразная депигментация волос, которые бледнеют, истончаются, перестают виться и теряют жёсткость. В паху и промежности

(места контакта с подгузником) развивается характерный дерматоз, который распространяется на другие участки кожи, подвергающиеся давлению и раздражению. Появляются тёмно-красные пятна, напоминающие неправильно выложенную мостовую. Кожа бледнеет и шелушится.

Ухудшается аппетит, появляется понос, который особенно выражен при тяжёлом течении заболевания, в стуле обнаруживается непереваренная пища. Печень может быть увеличена или нормальных размеров.

У *взрослых* тяжёлое белковое голодание, напоминающее квашиоркор, может быть связано с неэффективным усвоением белка пищи, обусловленным недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы или бактериальными кишечными инфекциями [13, 19].

Изменения лабораторных показателей включают уменьшение уровня гемоглобина и белка в сыворотке. Уменьшается содержание ферментов поджелудочной железы.

При биопсии печени выявляют снижение активности псевдохолинэстеразы, оксидазы D-аминокислот и ксантиноксидазы [24]. Активность ферментов дыхательного цикла и окислительного фосфорилирования не снижается.

В соответствии с общим снижением синтеза белка снижается и активность сывороточных ферментов [24]. Активность трансаминаз и уровень свободных жирных кислот в сыворотке повышены [15].

Печень при ожирении

С ожирением связано развитие жировой печени. И у взрослых, и у детей выраженность стеатоза соответствует увеличению массы тела [28, 29].

В многочисленных отложениях жира значительно усиливается липолиз, и в печень поступает большее количество жирных кислот. Это приводит к несоответствию синтеза и секреции триглицеридов. Кроме того, нарушается равновесие между поступлением белка и калорий.

Ожирение печени крупнокапельное, поражается зона 3.

При уменьшении массы тела с помощью низкокалорийной диеты или голодания жировые изменения уменьшаются, показатели функции печени возвращаются к норме [8].

Неалкогольная жировая инфильтрация печени, в которой ранее не было фиброзных или воспалительных изменений, не прогрессирует и протекает доброкачественно [27]. Однако в ряде случаев стеатоз сопровождается воспалением и другими изменениями (*стеатогепатит*) и может протекать не столь доброкачественно.

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ [1, 20]

Иногда в печени выявляют изменения, свойственные острому алкогольному гепатиту (стеатонекроз), но больной при этом алкоголь не употребляет. Наиболее распространёнными факторами риска развития неалкогольного стеатогепатита являются ожирение и сахарный диабет [29]. Кроме того, аналогичные изменения наблюдаются при обходном илеоюноанастомозе и при интоксикации лекарствами, например амиодароном, но отчётливых факторов риска при этом выявить не удаётся. Клинические проявления минимальные или отсутствуют. Диагностировать заболевание можно путём биопсии печени у больного с повышением активности сывороточных трансаминаз при отсутствии других биохимических или серологических нарушений. В полученном образце ткани обнаруживают стеатоз (крупно- или мелкокапельный) и воспаление; можно выявить также тельца Мэллори, фиброз и цирроз. Возможно, повреждение печени связано с перекисным окислением липидов в отложениях жира [14]. Насыщение трансферрина железом и уровень ферритина в сыворотке могут быть повышены.

Фиброз и цирроз могут выявляться уже при первой биопсии. Заболевание прогрессирует; при этом данные о тяжести и скорости его прогрессирования в различных исследованиях варьируют [1, 20]. Это может быть связано с различием изученных популяций и морфологических критериев диагноза. Однако профессионирование заболевания отмечено в 40% случаев, чаще у тучных женщин [1].

О неалкогольном стеатогепатите следует думать при повышении активности сывороточных трансаминаз без явных причин независимо от того, страдает ли больной диабетом или ожирением.

ВЛИЯНИЕ ИЛЕОЕЮНОАНАСТОМОЗА

Наложение илеоюноанастомоза усугубляет изменения в печени, обусловленные ожирением. В печени возрастает концентрация липидов, могут выявляться морфологические изменения, свойственные алкогольному поражению; возможно развитие прогрессирующего воспаления, фиброза, склероза зоны 3, цирроза. Через 15 лет после операции поражение печени, в том числе и цирроз, наблюдается у 10% больных [23]. Возможно развитие печёночной недостаточности со смертельным исходом. При этом устранение анастомоза не всегда приводит к излечению, хотя содержание жира в печени уменьшается.

Изменения в печени, вероятно, связаны с быстрым уменьшением массы тела, белково-калорийной недостаточностью, избыточным ростом бактерий в выключенной петле кишки, нарушением всасывания и недостаточностью пищевых факторов. Описанные изменения могут наблюдаться также после резекции желудка, при дивертикулёзе тонкой кишки [18] и целиакии [16].

Парентеральное питание [21]

У грудных детей, длительно получавших парентеральное питание по поводу обструкции кишечника, описано развитие холестаза. У взрослых, в течение 2 нед и более находящихся полностью на парентеральном питании, не содержащем жиров, повышаются активность сывороточных трансаминаз, ЩФ и уровень билирубина в сыворотке. В биоптатах печени выявляют жировые изменения и умеренный перипортальный холестаз. Кроме того, развитие биохимических нарушений описано у взрослых, находящихся на энтеральной элементной диете [4].

Особенно выражены жировые изменения в печени при употреблении большого количества глюкозы либо в случаях, когда скорость инфузии глюкозы превышает окислительную способность печени, вследствие чего синтезируется жир. Сходные изменения развиваются при внутривенном введении жировых эмульсий. Если вливаемый раствор сбалансирован по углеводам и жирам, такие изменения не наблюдаются. Некоторое значение может иметь недостаточность холина, при добавлении которого стеатоз подвергается обратному развитию [5].

Длительное парентеральное питание, особенно у грудных детей, может осложняться образованием замазкообразной жёлчи и пигментных камней в жёлчном пузыре, которые выявляются при УЗИ.

Витамины

При недостаточной экскреции жёлчных кислот жирорастворимые витамины А, Д, Е и К не всасываются. Поэтому холестаз осложняется недостаточностью этих витаминов (см. главу 13).

При гипервитаминозе А развиваются перисинусоидальный фиброз, склероз центральной вены и фокальный застой с перисинусоидальными клетками, накапливающими липиды. В замороженных срезах печени можно выявить флюоресцирующие отложения витамина А. Заболевание приводит к развитию портальной гипертензии и асцита. Аналогичные осложнения возможны при лечении псориаза или угрей *ретиноидами*.

Недостаточность витамина Е при холестазе у детей и изредка у взрослых приводит к развитию нервно-мышечного синдрома.

При алкоголизме может развиваться недостаточность тиамина. Появление её клинических признаков у людей, страдающих заболеваниями печени и не употребляющих алкоголь, отмечается очень редко. У больных алкоголизмом, кроме того, может наблюдаться недостаточность фолиевой кислоты.

Причиной наблюдающегося при циррозе печени снижения уровня пиридоксальфосфата, активной формы витамина В6, может быть его усиленное разрушение.

Обмен углеводов при заболеваниях печени

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемия обычно развивается при нарушении выведения глюкозы из печени. У собак после удаления печени быстро развивается гипогликемия [1]; аналогичные нарушения наблюдаются при острой печёночной недостаточности (см. главу 8). Гипогликемия при фульминантном гепатите может не поддаваться коррекции [2]. При хронических заболеваниях печени даже в терминальной стадии она встречается редко. В очень редких случаях она наблюдается при циррозе печени после наложения портокавального анастомоза. У 2 больных с хроническим гепатитом описана реактивная гипогликемия, развившаяся через 1,5–2 ч после введения глюкозы; в крови при этом был повышен уровень инсулина. Кроме того, гипогликемию, особенно при циррозе, может вызывать приём алкоголя.

Гипогликемия может осложнять течение синдрома Рейе у детей и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Гипергликемия описана на с. 495.

Печень при сахарном диабете

Инсулин и печень

Печень — основной орган, в котором разрушается инсулин. Другие ткани разрушают инсулин в меньшей степени и участвуют также в разрушении глюкагона. Циррозу свойственна гиперинсулинемия вследствие нарушения распада и выведения инсулина, а не портосистемного шунтирования [12].

При диабете в печени повышается содержание Г-6-Фазы, в связи с чем облегчается выделение глюкозы в кровь. Противоположным образом действуют ферменты, фосфорилирующие глюкозу, — гексокиназа, не зависящая от инсулина, и глюкокиназа, содержание которой при диабете снижается. В результате печень продолжает выделять глюкозу даже на фоне выраженной гипергликемии. В норме печень при гипергликемии перестаёт выделять глюкозу и переключается на накопление гликогена. При диабете повышается также содержание фруктозо-1-6-фосфатазы, что способствует глюконеогенезу.

Известно, что вещества, выделяемые поджелудочной железой в воротную вену, способствуют регенерации печени (*гепатотрофные вещества*). Инсулин является важнейшим из них, однако важное значение может иметь также глюкагон. При заболеваниях печени содержание глюкагона в крови возрастает, вероятно, вследствие избыточной секреции поджелудочной железой.

Изменения в печени

В ткани печени больных с тяжёлым нелеченым диабетом, полученной при биопсии, содержание гликогена нормальное или повышенное [5]. При назначении инсулина, если предотвратить гипогликемию, оно даже повышается.

Гистологическое строение зон печени сохранено. При окрашивании гематоксилином и эозином клетки, заполненные гликогеном, выглядят бледными и ворсистыми. Гепатоциты зоны 1 всегда содержат гликогена меньше, чем гепатоциты зоны 3, и это различие усиливается при гликогенолизе. При диабете I типа гепатоциты выглядят набухшими и отёчными: содержание гликогена в них сохраняется на прежнем уровне или даже повышается [5].

Инфильтрация ядер гепатоцитов гликогеном (рис. 23-8) в виде вакуолизации выявляется при окрашивании на гликоген. Эта реакция неспецифична, при диабете она положительна приблизительно в двух третях случаев.

Крупнокапельные *жировые изменения* часто встречаются у тучных больных диабетом II типа, но минимальны при диабете I типа (рис. 23-9). В основном они отмечаются в зоне 1.

Механизмы. При диабете отмечаются недостаточность инсулина и избыток глюкагона (рис. 23-10). Эти изменения усиливают липолиз и ингибируют захват глюкозы, увеличивая таким образом образование в жировой ткани триглицеридов. Печень активнее захватывает свободные жирные кислоты. В ней усиливаются разрушение гликогена и глюконеогенез, в то же время поглощение глюкозы подавляется. При кетоацидозе липолиз усиливается. Все эти факторы при диабете приводят к развитию жировой печени.

Стеатонекроз напоминает изменения при алкогольном гепатите, но не сопровождается инфильтрацией нейтрофилами; он особенно часто развивается при диабете II типа [3], причём даже до выявления снижения толерантности к глюкозе [11]. Накопление коллагена в пространстве Диссе может развиваться при обоих типах диабета и быть обусловлено теми же причинами, что и диабетическое поражение периферических капилляров [8]. Возможно развитие цирроза печени.



Рис. 23-8. Инфильтрация ядер гепатоцитов гликогеном. В клетке содержится значительное количество гликогена. Окраска на гликоген кармином по методу Беста, x1150.

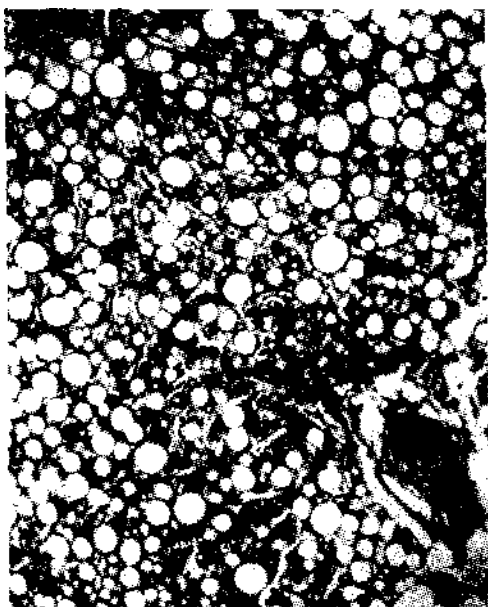


Рис. 23-9. Сахарный диабет. В срезе биоптата печени отмечается значительное повышение содержания жира в гепатоцитах. Окраска гематоксилином и эозином, x 145.

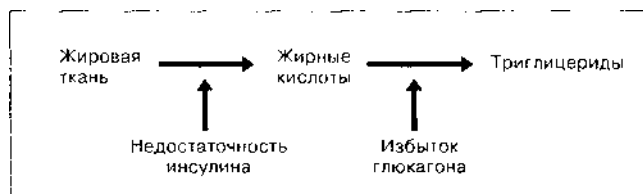


Рис. 23-10. Механизм развития крупнокапельного ожирения при диабете II типа.

При аутопсии цирроз печени у больных диабетом наблюдается в 2 раза чаще, чем в популяции; это несоответствие объясняется тем, что гипергликемия, зарегистрированная при жизни, может быть вторичной по отношению к нераспознанному циррозу.

Изменения печени при разных типах сахарного диабета

ЮВЕНИЛЬНЫЙ, ИЛИ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫЙ, ДИАБЕТ I ТИПА

Обычно клинические признаки поражения печени при этом типе диабета отсутствуют. Однако иногда печень бывает значительно увеличенной, плотной, с гладким болезненным краем. В некоторых случаях наблюдаемые при диабетическом кетоацидозе тошнота, боли в животе и рвота, возможно, связаны с гепатомегалией [4]. Увеличение печени особенно часто выявляют у молодых больных и у детей с тяжёлым, не поддающимся коррекции диабетом. У взрослых гепатомегалия развивается при длительном ацидозе. В одном крупном исследовании гепатомегалия отмечена только у 9% больных с компенсированным диабетом, у 60% с декомпенсированным диабетом и у 100% больных с кетоацидозом [4]. По мере компенсации диабета размеры печени нормализуются. Причиной увеличения печени является повышение содержания гликогена. При очень высоком уровне глюкозы в крови назначение инсулина приводит к ещё большему повышению содержания гликогена в печени и на начальных этапах лечения может сопровождаться усугублением гепатомегалии. При тяжёлом кетоацидозе в гепатоцитах может содержаться увеличенное количество жидкости; вероятно, её задержка способствует сохранению гликогена в растворённом состоянии,

Сразу после назначения инсулина уровень глюкозы в крови и выведение глюкозы из печени снижаются [2]. При кетоацидозе чувствительность печени к инсулину теряется.

ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫЙ ДИАБЕТ II ТИПА

При диабете II типа возможно увеличение печени, которая имеет заострённый гладкий безболезненный край. Причиной этого увеличения является избыточное отложение жира в печени, в основном связанное с ожирением.

Малые дозы инсулина слабо влияют на уровень глюкозы в крови и выведение глюкозы из печени [1,2].

Диабет в детском возрасте

При диабете у детей печень может быть увеличена, что связано как с жировой инфильтрацией, так и с избыточным отложением гликогена. Пункционная биопсия выявляет незначительные жировые изменения, но содержание гликогена в печени избыточно. Изменения в печени аналогичны описанным выше при диабете I типа (инсулинзависимый диабет).

Иногда гигантские размеры печени сочетаются с задержкой роста, ожирением, багровым цветом лица и гиперхолестеринемией (*синдром Мориака*) [9]. Спленомегалия, портальная гипертензия и печёчно-клеточная недостаточность не развиваются.

Показатели функции печени

При компенсированном диабете изменения показателей функции печени, как правило, отсутствуют; в случае выявления таких отклонений причина их обычно не связана с диабетом. При кетоацидозе возможны гиперглобулинемия и небольшое повышение уровня билирубина в сыворотке. При компенсированном диабете эти изменения отсутствуют.

В 80% случаев диабета, сопровождающегося жировой печенью, выявляются изменения хотя бы одного из биохимических показателей сыворотки: активности трансаминаз, ЩФ и ГГТП.

Выраженность гепатомегалии, обусловленной повышением содержания гликогена при диабете

I типа либо жировыми изменениями при диабете

II типа, не коррелирует с результатами исследования показателей функции печени.

Заболевания печени и жёлчных путей и сахарный диабет

Истинное увеличение частоты развития цирроза при диабете представляется маловероятным. В большинстве случаев вначале диагностируют цирроз и только потом выявляют нарушение толерантности к глюкозе.

Сахарный диабет является одним из признаков наследственного гемохроматоза. Кроме того, он сочетается с аутоиммунным хроническим гепатитом и с наличием антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA-D8 и DR3, которые часто встречаются при обоих заболеваниях.

При инсулиннезависимом диабете часто образуются жёлчные камни. Вероятно, это связано с изменениями состава жёлчи при ожирении, а не с прямым влиянием диабета. То же относится к уменьшению сократительной функции жёлчного пузыря у этих больных.

Плановые оперативные вмешательства на жёлчном пузыре у больных сахарным диабетом не сопряжены с дополнительным риском, однако экстренные операции на жёлчных путях сопровождаются повышенными летальностью и частотой раневой инфекции.

Лечение препаратами сульфонилмочевины может осложняться холестатическим или гранулематозным поражением печени.

Снижение толерантности к глюкозе при циррозе печени

При исследовании с пероральной нагрузкой глюкозой у больных циррозом печени часто выявляют гипергликемию (рис. 23-11) [10]. Механизм её развития сложен и недостаточно изучен [6]. В большинстве случаев цирроза развивается резистентность периферических тканей к инсулину [13] и снижается клиренс инсулина. Снижается чувствительность адипоцитов к инсулину [13]. По сравнению с контрольной группой у больных циррозом печени снижается поглощение инсулина при первом прохождении через печень [7]. В большинстве случаев повышение резистентности к инсулину

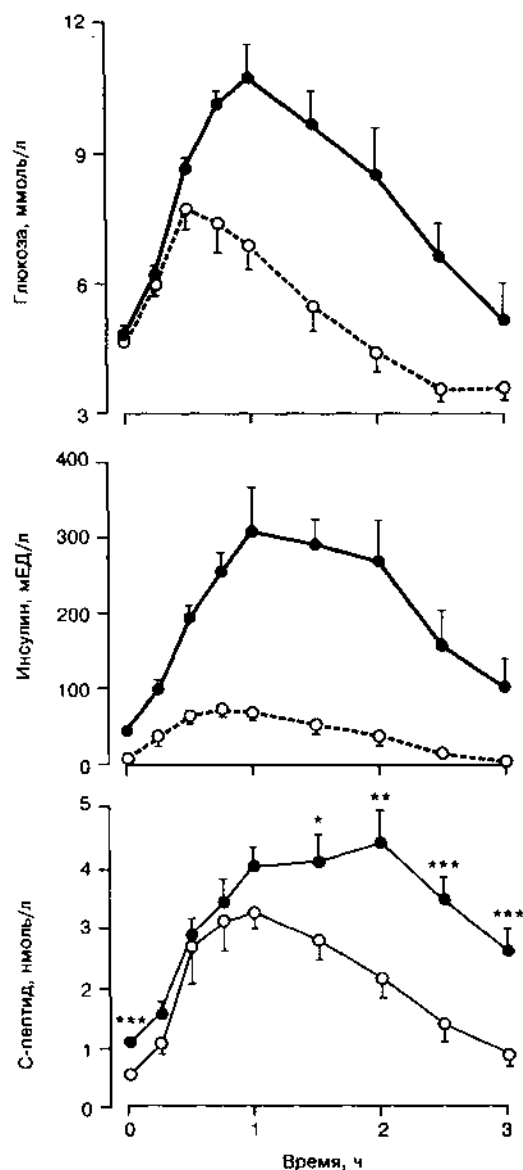


Рис. 23-11. Уровень глюкозы, инсулина и С-пептида в сыворотке после перорального приёма 75 г глюкозы у 10 больных циррозом печени (тёмные кружки) и 9 здоровых лиц контрольной группы (светлые кружки). У больных циррозом печени отмечается нормальный уровень глюкозы в крови натощак, после чего развивается гипергликемия, несмотря на повышение уровня инсулина. Появление С-пептида замедлено, его концентрация достоверно превышает контрольную лишь через 90 мин. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ [7].

компенсируется усилением его секреции поджелудочной железой. В результате отмечаются повышение уровня инсулина в крови, нормализация уровня глюкозы в крови натощак и минимальное снижение толерантности к глюкозе.

В некоторых случаях после перорального приёма глюкозы секреция инсулина поджелудочной железой оказывается сниженной, о чём свидетельствует задержка появления С-пептида [7] (см. рис. 23-11). Вследствие этого поглощение глюкозы тканями задерживается. Уровень глюкозы натощак сохраняется нормальным. При более выраженной гипосекреции инсулина глюкоза продолжает поступать в кровь из печени, поскольку отсутствует ингибирующее влияние инсулина на процесс образования глюкозы [11]. Итогом всех этих изменений оказываются гипергликемия натощак и значительная гипергликемия после перорального приёма глюкозы. У больного развивается диабет.

Снижение толерантности к глюкозе при циррозе печени можно отличить от истинного сахарного диабета, поскольку уровень глюкозы натощак обычно сохраняется нормальным. Кроме того, нет клинических признаков сахарного диабета.

Диагностика цирроза при сахарном диабете обычно несложна, поскольку при диабете не возникают сосудистые звёздочки, желтуха, гепатоспленомегалия и асцит. При необходимости диагноз подтверждают биопсией печени.

При лечении цирроза печени может потребоваться назначение диеты с повышенным содержанием углеводов, особенно при энцефалопатии, что всегда предшествует нарушению толерантности к глюкозе независимо от того, обусловлено ли это нарушение истинным сахарным диабетом или является результатом заболевания печени.

Лечение сахарного диабета при циррозе печени

Данные по лечению сахарного диабета у больных циррозом печени немногочисленны [6]. Лечение проводят с учётом выраженности гипергликемии, а также тяжести и прогноза заболевания печени. При лёгкой гипергликемии назначают диету. Если этого недостаточно или уровень глюкозы в крови высок, назначают препараты сульфонилмочевины. Однако с учётом того, что эти препараты метаболизируются в печени, для уменьшения риска развития гипогликемии предпочтительнее назначать препараты с более коротким периодом действия, например толбутамид [6]. Следует воздерживаться от назначения бигуанидов, например метформина, в связи с риском развития лактацидоза. Может потребоваться назначение инсулина; при этом, как и в других случаях диабета, необходим регулярный самоконтроль уровня глюкозы в крови. Возможно применение перед едой препаратов инсулина короткого действия, а по вечерам — средней продолжительности действия. Строгих рекомендаций не существует; лечение этой категории больных часто представляет трудности и не даёт желаемого эффекта. Лечение диабета осложняется при приеме стероидов, например при аутоиммунных хронических заболеваниях печени.

Гликогенозы

При гликогенозах в тканях откладывается избыток гликогена или патологический гликоген. Гликогенозы различаются по ферментным дефектам или структурным дефектам гликогена. При большинстве из них развивается поражение печени (табл. 23-4). При гликогенозах, сопровождающихся поражением печени, диагноз обычно устанавливают в грудном или раннем детском возрасте; у больных отмечают гипогликемию, выраженную гепатомегалию, замедление физического развития, склонность к избыточному отложению жира, особенно на щеках, биохимические нарушения. При гликогенозах типа V (недостаточность мышечной фосфорилазы) и VII (недостаточность фосфофруктокиназы) типа поражаются соответственно только мышцы или мышцы и эритроциты.

При поражении печени необходимы гистологическое исследование ткани печени, полученной при пункционной биопсии, и определение в ней содержания гликогена; часть материала после надлежащей консервации направляют в специализированные центры для исследования ферментов и структуры гликогена *in vitro* (см. табл. 23-4). Результаты гистологического исследования биоптатов недостаточно для установления диагноза. Все типы гликогенозов, по-видимому, наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением типа VI, наследование которого сцеплено с полом. Клинические проявления и тяжесть заболевания при разных типах гликогенозов неодинаковы. Важнейшим нарушением обычно является недостаточная выработка глюкозы печенью, что при отсутствии компенсаторного увеличения поступления глюкозы из кишечника приводит к гипогликемии. Это влечёт за собой другие нарушения и метаболические реакции (рис. 23-12).

Тип I (болезнь Гирке)

При этом типе гликогеноза поражаются печень и почки; сердце и мышцы не страдают. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Возможно развитие заболевания у сибсов, но передача из поколения в поколение не описана.

Тип Ia развивается вследствие недостаточности в печени Г-6-Фазы. При *type Ib* отмечается дефект транслоказы Г-6-Фазы, находящейся на мембране эндоплазматиче-

ской сети [14]. Клинические проявления типов Ia и Ib в основном совпадают. Тип Ib может наблюдаться у взрослых.

При гликогенозе типа Ia описаны перицеллюлярный фиброз зоны 3 и появление телец Мэллори [12].

Таблица 23-4. Болезни печени, связанные с накоплением гликогена

Тип	Недостаточность фермента	Поражаемые ткани
0	Гликогенсинтетаза	Печень
I	Г-6-Фаза	Печень, почки, кишечник
II	Лизосомальная α -1,4 глюкозидаза (кислая мальтаза)	Генерализованное поражение
III	Амил-1,6-глюкозидаза (фермент, укорачивающий цепи)	Печень, мышцы, лейкоциты
IV	Амил-1,4,1,6-трансглюкозидаза (гликогенветвящий фермент)	Генерализованное поражение
VI	Фосфорилаза печени	Печень, лейкоциты
VIII	Фосфофруктокиназа	Печень
IXa, IXb	Киназа фосфорилазы	Печень, лейкоциты, эритроциты

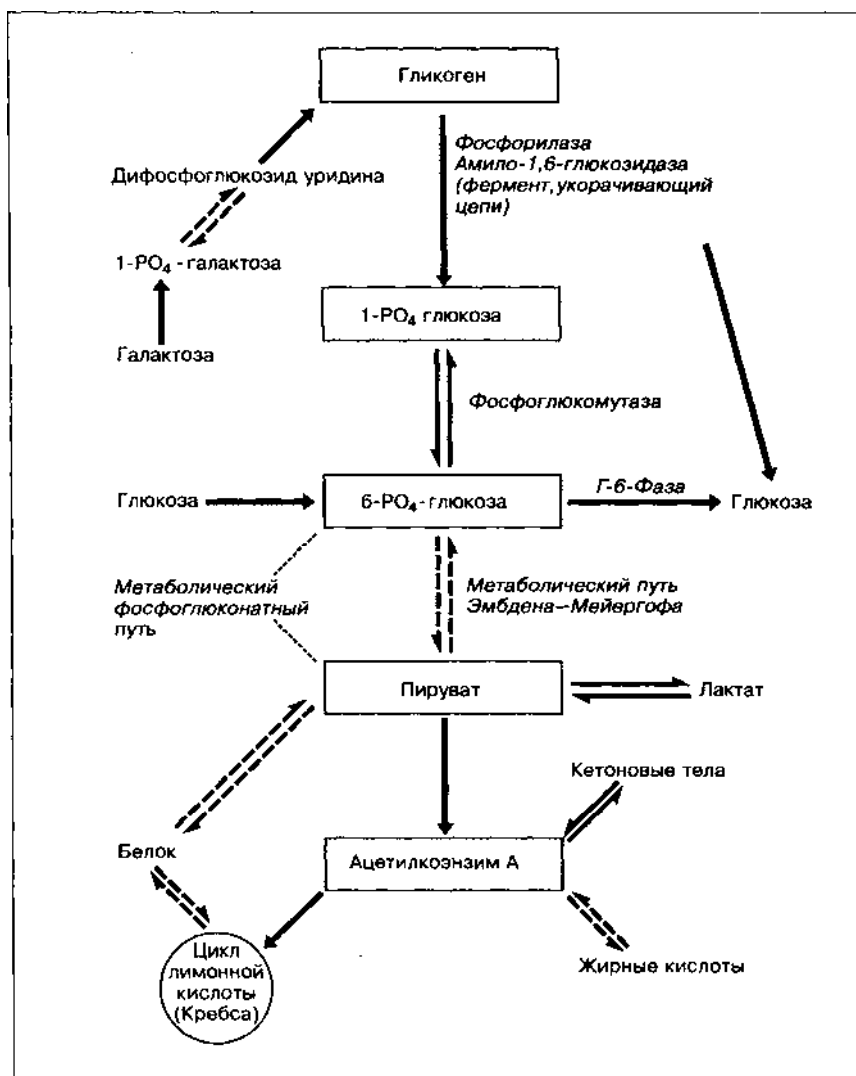


Рис. 23-12. Метаболические пути разрушения гликогена.

Tun Ic развивается в результате дефекта фосфат/пирофосфаттранслоказы T₂ в митохондриях печени [5].

ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ

Печень увеличена, имеет коричневый цвет, край её гладкий. Гепатоциты и их ядра заполнены гликогеном, но эти изменения не имеют диагностического значения. При фиксировании ткани в формалине гликоген вымывается, вследствие чего клетки приобретают прозрачный вид, напоминая клетки растений. Как правило, выявляют избыточное накопление жира. Гликоген обычно стабилен и сохраняется даже несмотря на выраженный кетоз или длительную анестезию, а также в течение многих дней *после смерти*. Цирроз не развивается. На поздних стадиях могут обнаруживаться гепатоаденомы и редко карциномы [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В раннем грудном возрасте ребёнок беспокоен, плохо ест. Отмечаются бледность, цианоз, судорожные припадки, обычно связанные с гипогликемией, а также нередко понос и рвота.

Примерно к 2 годам развивается значительная гепатомегалия, селезёнка при этом не увеличивается, что позволяет дифференцировать заболевание от липидозов, циррозов и врождённого фиброза печени.

Ребёнок отстаёт в росте, отмечается ожирение, особенно на щеках. Умственное развитие обычно не нарушено.

Часто при голодании развиваются эпизоды гипогликемии и кетоза.

Нарушение функции тромбоцитов приводит к повышенной кровоточивости. При типе Ib возможны инфекционные осложнения вследствие нейтропении и дисфункции нейтрофилов, связанной с нарушением транспорта Г-6-Фазы [1].

У нелеченых детей отмечаются «кукольное» лицо и артериальная гипотензия с задержкой моторных реакций. В более старшем возрасте на фоне неэффективного лечения развивается хроническая почечная недостаточность [20].

У взрослых гликогеноз типа I может проявляться гипогликемией и гепатомегалией [5].

Повышена частота развития гепатоцеллюлярных аденом. Из 37 больных гликогенозом типа Ia в возрасте 18 лет и старше при УЗИ в 75% случаев была выявлена по крайней мере одна аденома [20]; у 41% аденомы были множественными. Опухоли могут вызывать боль. Описано кровоизлияние в ткань аденомы. Показана возможность злокачественного перерождения в ГЦК [3].

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Биохимические показатели функции печени обычно не нарушены. Иногда повышается активность сывороточных трансаминаз.

Уровень глюкозы натощак низкий. Вследствие нарушения обмена глюкозы развивается кетоз. Часто отмечаются гиперлипидемия, гиперхолестеринемия и жировая печень. Уровень мочевой кислоты в сыворотке повышен, после периода полового созревания развивается подагра. Заболеванию свойствен хронический лактацидоз.

Диагностика основана на отсутствии адекватного повышения уровня глюкозы в крови после стимуляции гликогенолиза в печени. После голодания в течение 10–12 ч либо 3–4 ч при тяжёлой гипогликемии внутримышечно вводят *глюкагон* (20 мкг на 1 кг массы тела). Результаты оценивают по изменению уровня глюкозы в крови. В норме отмечается повышение на 35 мг% (2 ммоль/л), субнормальной считают реакцию при повышении уровня глюкозы на 15–35 мг%, а минимальной реакцией или её отсутствием – повышение менее чем на 15 мг%. Повышение уровня молочной кислоты менее чем на 10 мг% считают нормальным, более чем на 10 мг% – патологическим.

При этом типе гликогеноза нарушено образование глюкозы из галактозы или фруктозы, поэтому диагностическое значение может иметь проба С внутривенным введением лактозы и фруктозы.

Содержание гликогена в эритроцитах повышено.

Если результат какой-либо из описанных проб положительный, прибегают к биопсии печени для гистологического и гистохимического исследования, ферментного анализа и определения содержания гликогена.

Далее можно попытаться отнести заболевание к какому-либо из известных типов. В настоящее время разрабатывается новый метод диагностики – анализ мутаций [16].

При УЗИ значительные изменения паренхимы, обусловленные отложением жира, выявляют в 40% случаев; при этом возможно также обнаружение опухоли, обычно аденомы [15].

ЛЕЧЕНИЕ

Для предупреждения гипогликемии назначают диету с частым приёмом глюкозы, во многих случаях глюкозу постоянно вливают в ночное время [17]. Возможен и другой метод – приём сырого зернового крахмала, источника медленного выделения глюкозы [7], который может назначаться при кормлении молоком каждые 4ч [21]. Эффек-

тивно парентеральное внутривенное питание [6]. При высоком уровне мочевого кислоты в сыворотке можно назначать аллопуринол.

При кровоизлиянии в аденому может потребоваться резекция печени [10].

Описаны случаи успешной трансплантации печени, показаниями к которой были как недостаточная эффективность лечения, направленного на устранение гипогликемии, так и наличие аденом печени [8]. По мере увеличения выживаемости благодаря диетотерапии всё большее клиническое значение приобретают осложнения, связанные с аденомами (кровоотечение, злокачественная трансформация). Трансплантацию печени следует выполнить до злокачественного перерождения аденомы, однако вопрос об оптимальных сроках трансплантации печени требует дальнейших исследований.

ПРОГНОЗ

Больные во многих случаях погибают в раннем детском возрасте, в основном от инфекций. Тяжесть течения заболевания различна, в некоторых случаях отмечается полное выздоровление. После периода полового созревания заболевание обычно протекает мягче. Причиной смерти в более старшем возрасте обычно служат подагрическая нефропатия или гепатоцеллюлярные опухоли.

Тип II (болезнь Помпе)

Заболевание развивается вследствие недостаточности лизосомальной кислой α -1,4-глюкозидазы, которая в норме разрушает гликоген внутри лизосом, и проявляется слабостью скелетных мышц, кардиомегалией, гепатомегалией и макроглоссией. Умственное развитие не нарушается. Выделяют формы с началом в грудном, детском и взрослом возрасте. Наиболее тяжело протекает заболевание, начинающееся в грудном возрасте. Пробы с глюкагоном и адреналином отрицательные, гипогликемия не наблюдается. Развивается гиперлипидемия.

Во всех органах выявляют вакуолизацию клеток, обусловленную увеличением лизосом, в которых содержится гликоген. В периферической крови и в костном мозге видны вакуолизированные лимфоциты. При аутопсии в клетках печени обнаруживают чрезвычайно крупные вакуоли.

Тип III (болезнь Кори) (рис. 23-13)

Это заболевание клинически напоминает гликогеноз типа I. Возможно развитие ацидоза, гипогликемии и гиперлипидемии. Уровень глюкозы в крови после введения глюкагона не повышается, но толерантность к галактозе и фруктозе сохранена. Активность сывороточных трансаминаз обычно повышена. Заболевание может протекать легко. У взрослых больных может сохраняться только гепатомегалия. Прогноз благоприятный.

Заболевание сопровождается развитием перипортального фиброза, но цирроз встречается редко. Диагноз обычно устанавливают, не прибегая к биопсии печени, по активности фермента, укорачивающего цепи, в пуле лейкоцитов.

В мышцах и в печени повышается содержание гликогена, а фермент, укорачивающий цепи (амило-1, 6-глюкозидаза), не выявляется.

При лечении сырым зерновым крахмалом можно добиться улучшения функции печени и роста [4]. При УЗИ опухоли печени патологические изменения обнаруживаются реже, чем при гликогенозе типа I.

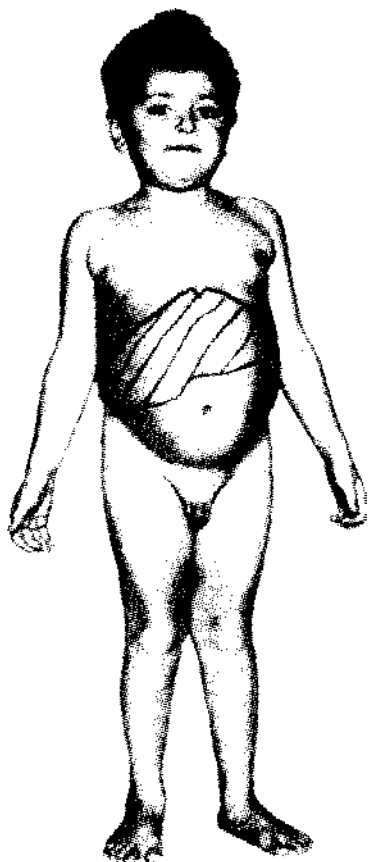


Рис. 23-13. Гликогеноз типа III (болезнь Кори). Мальчик 4 лет со значительной гепатомегалией при отсутствии спленомегалии. В возрасте 30 лет пациент чувствует себя хорошо; отслужил в армии.

Тип IV (болезнь Андерсена)

Эта форма генерализованного гликогеноза встречается очень редко и характеризуется крайне низким уровнем гликогена в тканях. Структура гликогена нарушена вследствие недостаточности гликогенветвящего фермента — амило-1,4,1,6-трансглюкозидазы.

Развивается цирроз, сопровождающийся появлением множества гигантских клеток. Он может напоминать алкогольный цирроз. Основное отличие — внутриклеточные отложения патологического гликогена, частично разрушающегося диастазой. Об этом свидетельствует лиловый оттенок включений вместо обычного красновато-коричневого при окрашивании йодом. Гликоген ярко окрашивается в ШИК-реакции. Цирроз печени развивается в результате отложения аномального гликогена, который выявляется во всех исследуемых органах.

У детей развиваются гепатоспленомегалия, асцит и в итоге печёночная недостаточность. Продемонстрирована недостаточность фермента в фибробластах кожи, что может помочь в установлении диагноза и выявлении гетерозигот. Отмечаются признаки цирроза печени. Описано развитие гепатоцеллюлярных аденом [2]. Больные погибают в раннем детском возрасте. Возможна успешная трансплантация печени. Поскольку метаболический дефект имеется и вне печени, могут прогрессировать внепеченочные проявления заболевания [19], но не у всех больных. Причина такой избирательности неизвестна [18].

Тип VI (болезнь Герса)

Заболевание поражает только печень и характеризуется недостаточностью фосфоорилазы. Значительно выражены задержка роста и гепатомегалия. В большинстве

случаев выявляются гипогликемия и ацидоз. Психический статус не нарушен. При УЗИ печени изменения выявляются реже и выражены слабее, чем при гликогенозах типов I и III [15]. У взрослых заболевание не влияет на продолжительность жизни.

Описаны варианты, при которых снижение активности фосфорилазы можно устранить назначением глюкагона или адреналина, а *in vitro* — замещением системы активации [11]. В этих случаях снижение активности печёночной фосфорилазы не связано с недостаточностью фермента.

Типы IXa и IXb

Это доброкачественное состояние обусловлено недостаточностью киназы фосфорилазы и проявляется задержкой роста и гепатомегалией. Прогноз благоприятный, со временем рост больных достигает нормы, а гепатомегалия становится менее выраженной. Диагноз устанавливают, определяя концентрацию фосфокиназы в эритроцитах. Выделяют аутомную и сцепленную с X-хромосомой формы заболевания.

Заболевание, сопровождающееся синтезом низкомолекулярного гликогена

Это крайне редкое заболевание сопровождается циррозом, отложением во многих тканях, в том числе в печени, низкомолекулярного полисахарида. Умирают такие больные рано [13].

Недостаточность гликогенсинтетазы в печени (тип 0) [9]

Для этого крайне редкого заболевания характерны снижение толерантности к глюкозе, гипогликемия и задержка умственного развития. В биоптатах печени отсутствует фермент гликогенсинтетаза.

Врождённая непереносимость фруктозы

Это заболевание, наследуемое по аутомно-рецессивному типу, обусловлено мутацией в гене альдолазы B, расположенном на хромосоме 9 [1]. Недостаточность этого фермента приводит к нарушению клиренса фруктозо-1-фосфата в печени, корковом веществе почек и эпителии кишечника. Приём фруктозы вызывает накопление в цитоплазме фруктозо-1-фосфата и, следовательно, интоксикацию фруктозой [2].

Острая форма заболевания проявляется болью в животе, рвотой и гипогликемией. Хроническая форма представляет собой одно из тяжёлых нарушений обмена веществ и сопровождается задержкой роста, рвотой, гепатомегалией и нарушением функции печени и почечных канальцев. Заболевание проявляется фруктоземией, фруктозурией и гипофосфатемией. Диагноз подтверждают, проводя пробу на толерантность к внутривенно вводимой фруктозе или непосредственно измеряя активность фруктозо-1-фосфата альдолазы в тканях, полученных при биопсии. Гистологические изменения в печени аналогичны таковым при галактоземии. Заболевание приводит к циррозу печени.

Дети старшего возраста привыкают избегать употребления фруктозы, сахарозы, и единственным патологическим признаком у них может быть изолированная гепатомегалия.

Лечение заключается в диете, не содержащей сахарозы и фруктозы. Иногда у детей старшего возраста симптомы заболевания сохраняются, отмечается задержка роста; в таких случаях может потребоваться ещё более строгое ограничение фруктозы в пище [3].

Глутаратацидурия II типа

Это нарушение обмена органических кислот у детей и взрослых проявляется рецидивирующими эпизодами гипогликемии на фоне повышенного содержания в сыворотке свободных жирных кислот. Возможна гепатомегалия. Часто наблюдаются жировые изменения в печени. Описаны также перипортальный фиброз и гипоплазия внепеченочных протоков [1].

Галактоземия

При галактоземии в печени и эритроцитах содержится недостаточное количество фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, играющего существенную роль в обмене галактозы. Накопление в тканях галактозо-1-фосфата приводит к интоксикации. Механизм её развития неясен [3].

Недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу с частотой 1 на 10 000–60 000 населения. Заболевание обусловлено несколькими мутациями

[6], что может объяснить вариабельность клинической картины. У гетерозигот обнаруживается значительное снижение активности фермента.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание начинается во внутриутробном периоде. У грудных детей наблюдаются рвота, понос, сепсис, плохой аппетит, часто развивается желтуха. Отмечаются асцит и гепатоспленомегалия. Развивается катаракта. Смерть может наступить в первые несколько недель; у выживших детей отмечаются отставание в умственном развитии, цирроз, портальная гипертензия и, позднее, асцит.

ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ

У детей, погибших в возрасте нескольких недель, отмечаются диффузные жировые изменения гепатоцитов. В последующие несколько месяцев в печени выявляют псевдожелезистые структуры или псевдопротоки вокруг канальцев, которые могут содержать жёлчь. Отмечаются признаки регенерации, небольшое количество очагов некроза и крупноузловой цирроз. Могут наблюдаться множественные гигантские клетки.

ДИАГНОЗ [5]

Биохимические изменения включают галактоземию, галактозурию, гиперхлоремический ацидоз, альбуминурию и аминокацидурию. Диагноз устанавливают при выявлении в моче восстанавливающей субстанции, не реагирующей с глюкозооксидазой. Окончательный диагноз устанавливают путём определения в эритроцитах галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы.

Заболевание следует исключать у всех молодых больных циррозом печени, а также у взрослых с некоторыми характерными симптомами, например, с катарактой. Галактоземия диагностирована даже у больного 63 лет [4]. Однако при обследовании подростков, страдавших циррозом, не выявлено ни одного случая галактоземии, что свидетельствует о том, что она является чрезвычайно редкой причиной цирроза у взрослых [2].

ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Значительного улучшения можно достигнуть исключением из рациона молока и молочных продуктов. Если ребёнок доживает до 5 лет, возможно полное выздоровление, за исключением сохраняющейся катаракты или цирроза. При более длительном течении заболевания задерживается половое созревание, нарушается развитие речи и интеллекта [7]. Несмотря на соблюдение диеты, в результате эндогенной продукции галактозы у больного по-прежнему могут выявляться её метаболиты [1]. При частичной недостаточности фермента больные могут без лечения доживать до взрослого возраста. С другой стороны, у них может выработаться иной путь метаболизма га-

лактозы. Кроме того, с возрастом уменьшается потребление пищи, содержащей галактозу.

Мукополисахаридозы [2]

Мукополисахаридозы – группа лизосомальных болезней накопления, в основе которых лежит недостаточность специфического лизосомального фермента, участвующего в разрушении дерматинсульфата, гепаринсульфата, хондроитинсульфата или кератинсульфата. Все эти болезни сопровождаются гепатоспленомегалией. В результате накопления не полностью расщеплённых мукополисахаридов отмечаются набухание и вакуолизация гепатоцитов и клеток Купффера.

Кроме того, возможно развитие фиброза вокруг печёчных долек (зона 1). Механизм его развития неясен, однако возможно, что причиной служит аномальное накопление гепатотоксичных метаболитов мукополисахаридов.

Синдром Гурлер (гаргоилизм) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется недостаточностью лизосомального фермента α -L-идуронидазы в печени, в культуре фибробластов кожи и в лейкоцитах. У больных отмечаются грубые черты лица, карликовость, ограничение движений в суставах, грыжи живота, гепатоспленомегалия, поражение сердца, отставание в умственном развитии.

При мукополисахаридозах печень большая и плотная. При микроскопии гепатоциты выглядят набухшими; в них, а также в клетках Купффера накапливаются гликозаминогликаны, выявляемые при окраске коллоидным железом. При электронной микроскопии в гепатоцитах и клетках Купффера выявляются характерные включения, связанные с мембраной. Этот накапливающийся в лизосомах материал в большинстве случаев исчезает после трансплантации костного мозга [1].

Диагноз устанавливают при обнаружении повышенного содержания мукополисахаридов в моче и лейкоцитах. В культуре клеток кожи при биопсии выявляют фибробласты, содержащие мукополисахариды.

Семейная гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия – аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное отсутствием гена, кодирующего рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на клеточной мембране [2]. В печени содержится 60% этих рецепторов. У лиц, страдающих этим заболеванием, с рождения повышен уровень общего холестерина плазмы и ЛПНП, развиваются кожные ксантомы; большинство гомозигот погибают от ишемической болезни сердца до 30-летнего возраста.

Уровень холестерина в сыворотке контролируется уменьшением в пище насыщенных жирных кислот и назначением секвестрантов жёлчных кислот, например холестирамина. Имеется сообщение об успешном выполнении у ребёнка одновременно трансплантации сердца по поводу ишемической болезни и трансплантации печени для обеспечения достаточного количества рецепторов ЛПНП [1, 4]. В динамике выявлено снижение уровня ЛПНП и холестерина в сыворотке [5].

Показана эффективность генной терапии путём трансплантации аутологичных гепатоцитов, в генетический материал которых были встроены рекомбинантные ретровирусы, несущие гены рецепторов ЛПНП; период наблюдения составил 18 мес [3].

Амилоидоз печени

Амилоидоз представляет собой инфильтрацию органов восковидной субстанцией, которая при окрашивании напоминает крахмал, откуда и происходит её название [17].

Общим для всех видов амилоидоза является внеклеточное отложение труднорастворимых фибриллярных белков с характерными тинкториальными свойствами. При всех видах амилоидоза вырабатывается чрезмерное количество белка, который может при-

нимать фибриллярную форму [16]. Амилоид откладывается совместно с гликопротеином, состоящим из глобулярных субъединиц. Возможно образование по крайней мере 12 различных белков.

Амилоидоз можно классифицировать по типам откладывающихся белков (табл. 23-5). В большинстве случаев определяются типы AL и AA. Другие амилоидные белки выявляются при наследственном, почечном и сердечном типах амилоидоза, а также при амилоидозе, связанном с хроническим диализом.

Таблица 23-5. Классификация амилоидоза

Тип Фибриллы	Синдром
AA Сывороточный амилоид А	Реактивный (вторичный) амилоидоз: приобретённый (например, при ревматоидном артрите) наследственный (семейная средиземноморская лихорадка)
AL Моноклональные: иммуноглобулин лёгкие цепи	Первичный амилоидоз: связанный с миеломной болезнью без ассоциаций
ATTR Транстиретин	Семейная амилоидная полиневропатия

Другие типы: Ab2M (диализ при почечной недостаточности), Ab (болезнь Альцгеймера), A1APP (диабет/инсулинома).

В случае AA-амилоидоза, также называемого вторичным, антигенная структура и строение амилоида сходны с таковыми белка острой фазы. AA-амилоидоз осложняет течение хронических воспалительных заболеваний, как приобретённых (например, ревматоидный артрит), так и наследственных (например, семейная средиземноморская лихорадка).

В период ответа острой фазы активированные макрофаги выделяют интерлейкин-1. Это приводит к снижению синтеза альбумина печенью и выработке белков острой фазы, в том числе сывороточного предшественника амилоида типа А (SAA) [3]. Сохранение высокого уровня SAA предрасполагает к развитию AA-амилоидоза, однако даже при очень высоких уровнях SAA заболевание развивается не во всех случаях. Развитию амилоидоза способствуют недостаточное разрушение амилоида, низкий уровень альбумина в сыворотке, активация макрофагальных протеолитических ферментов и наследственная предрасположенность [2].

В случае AL-амилоидоза, который называют также первичным, амилоидный белок состоит из лёгких цепей иммуноглобулинов типа каппа и ламбда [10]. Классическая картина AL-амилоидоза развивается при миеломной болезни.

Амилоидные фибриллы могут растворяться. Этот факт подчёркивает большое значение активного выявления хронических предрасполагающих заболеваний у больных амилоидозом.

Печень поражается во всех случаях. Распределение отложений амилоида (синусоидальное или портальное) не имеет диагностического значения. Синусоидальное (паренхиматозное или в пространствах Диссе) распределение более характерно для AL-амилоидоза, хотя не исключает типа AA. Для точного определения типа амилоида следует использовать современные гистохимические методы. AA- и AL-амилоид могут откладываться под эпителием крупных внутрипеченочных жёлчных протоков.

Глобулярный амилоид. Глобулярный амилоид представляет собой эозинофильные глобулы диаметром 5–40 мкм, откладывающиеся в пространстве Диссе; их скопления видны внутри портальных трактов. Специфических клинических и лабораторных особенностей, отличающих глобулярный амилоидоз от классического амилоидоза печени, не

существует. Однако он не развивается при миеломной болезни [9]. Глобулярный амилоидоз обычно сочетается с классическим системным АА-амилоидозом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ТИПЫ АМИЛОИДОЗА

Реактивный амилоидоз — приобретённый, вторичный (АА). Приобретённый реактивный амилоидоз является наиболее распространённой формой с вовлечением селезёнки, почек, печени и надпочечников (в порядке убывания частоты). Он сопровождается такими хроническими заболеваниями, как туберкулёз, гнойные заболевания лёгких и плевры, длительно существующий ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лепра, некоторые опухоли и лимфогранулематоз. Поражённые органы имеют воскоподобную консистенцию и приобретают при добавлении раствора йода яркий красно-коричневый цвет.

Семейная средиземноморская лихорадка (АА) — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, которое отличается острыми приступами лихорадки с развитием асептического перитонита, плеврита или синовита. Амилоид относится к типу АА; патогенез заболевания неизвестен. Болезнь поражает главным образом евреев неашикенази, армян, турок и арабов Среднего Востока. Ген картирован на хромосоме 16 [13]. Поражение печени ограничивается лишь артериолами, синусоиды не вовлекаются. В основном поражаются клубочки почек, селезёнка и альвеолы лёгких. Почечная недостаточность может привести к смерти.

Первичный системный амилоидоз — атипичный (AL) встречается редко и развивается без предшествующего заболевания. Изредка в процесс вовлекается печень; в стенках мелких артериол портальных трактов обнаруживают депозиты, которые слабо окрашиваются конго красным. Выявляются также депозиты в паренхиме.

Амилоидоз, осложняющий миеломную болезнь (AL), развивается приблизительно у 15% больных. Распределение депозитов обычно носит атипичный (первичный) характер.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Амилоидоз можно заподозрить при выявлении у больного с предрасполагающим к амилоидозу заболеванием увеличенной гладкой безболезненной печени, однако в отдельных случаях гепатомегалии может и не быть. Возможно увеличение селезёнки в результате инфильтрации амилоидом. Печёночно-клеточная недостаточность развивается редко. Редко наблюдается также портальная гипертензия, которая относится к синусоидальному типу и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [1]. Желтуха развивается приблизительно в 15% случаев. Биохимические показатели обычно нормальные, за исключением небольшого повышения активности ЩФ.

Изредка каппа- и ламбда-AL-амилоидоз может осложняться тяжёлым внутривнутрипечёночным холестазом [12]. Вероятно, это происходит за счёт интенсивного отложения амилоида, нарушающего отток жёлчи в каналцы и мелкие жёлчные протоки. Прогноз при холестазе крайне неблагоприятен. Поражение печени, связанное с отложением лёгких цепей иммуноглобулинов, также может осложняться амилоидозом AL-типа и сопровождаться тяжёлым холестазом [4].

Возможно развитие нефротического синдрома, альбуминурии или прогрессирующей почечной недостаточности. Описан случай АА-амилоидоза, сочетающегося с гепатоцеллюлярной аденомой, которая сопровождалась нефротическим синдромом. После удаления аденомы проявления нефротического синдрома уменьшились [5]. Имеется сообщение о массивном спонтанном печёночном кровотечении у больного с крайне редким наследственным амилоидозом, связанным с дефектом лизосом [6].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Приблизительно у 90% больных, страдающих амилоидозом AL-типа, при иммуноэлектрофорезе в сыворотке выявляют моноклональный белок [10].

При подозрении на миеломную болезнь проводят *аспирацию и биопсию костного мозга*. В полученном материале амилоид при специальной окраске выявляется в 50% случаев [10].

Аспирационная биопсия подкожной жировой клетчатки живота безопасна и позволяет диагностировать амилоидоз в 50–80 % случаев [10].

Биопсия прямой кишки также безопасна, однако позволяет выявить амилоид лишь в 50–75% случаев в зависимости от опыта врача, проводящего процедуру [10, 16].

Наиболее информативна *аспирационная биопсия печени*, которая, однако, является более инвазивным методом. Как у больных с АА-типом, так и у больных с AL-типом амилоидоза гистологическое исследование печени подтверждает диагноз приблизительно в 95% случаев [10, 16]. Амилоидоз печени носит диффузный характер, и вероятность ошибки, связанной с получением материала, крайне мала. Процедура считается опасной, однако эту опасность переоценивают.

Гистологически амилоид представлен гомогенным, аморфным, эозинофильным материалом (рис. 23-14). Он окрашивается конго красным и метиловым фиолетовым (рис. 23-15), при окраске йодом приобретает красно-коричневый цвет. Во всех случаях окрашивание нестойкое и сохраняется лишь несколько недель. При поляризационной микроскопии окрашенных конго красным препаратов амилоид выявляют в виде зелёных фибрилл с двойным лучепреломлением [8]. Амилоид можно обнаружить и при флуоресцентной микроскопии.

Амилоид откладывается между столбиками печёночных клеток и стенкой синусоидов в пространстве Диссе. Печёночные клетки не вовлекаются в процесс, однако подвергаются различной степени

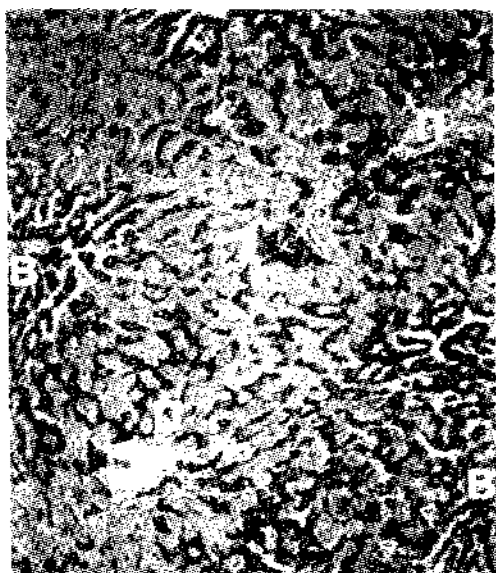


Рис. 23-14. Амилоид, располагающийся в стенке синусоида, особенно в перипортальных зонах. Печёночные балки сдавлены. В — центральные печёночные вены; П — портальные тракты. Окраска кармином по методу Беста, $\times 70$.

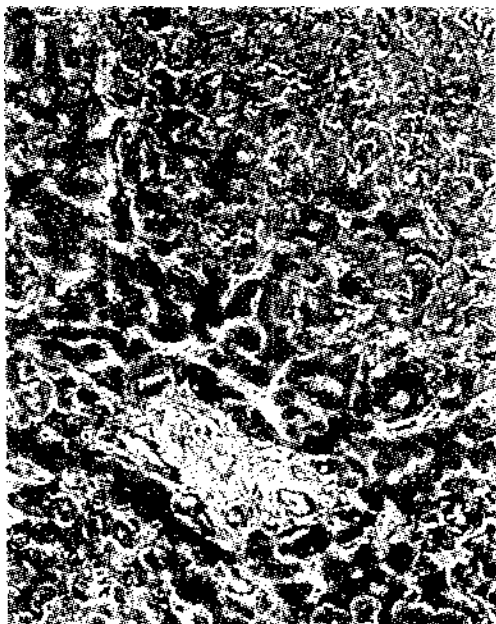


Рис. 23-15. Амилоид в виде аморфных отложений тёмного цвета, расположенных между печёночными клетками и синусоидами. Окраска метиловым фиолетовым, х40. **См. также цветную иллюстрацию на с. 784.**

компрессии. В наибольшей степени инфильтрированы промежуточная и портальная зоны.

Иногда при первичном AL-амилоидозе или при амилоидозе, осложняющем миеломную болезнь, амилоид определяется только в стенках печёночных артериол портальных трактов, вокруг интерлобулярных артерий, а также лежащим свободно в виде глыбок.

При электронной микроскопии выявляют неразветвлённые фибриллы длиной 10 нм.

Поражение почек можно выявить при их *чрескожной биопсии*.

Сканирование. Множественные дефекты накопления могут напоминать метастазы.

Недавно для визуализации амилоидной ткани был разработан метод с использованием меченого Р-компонента сывороточного амилоида (SAP) [7]. Этот белок в норме циркулирует в плазме, синтезируется гепатоцитами и входит в состав всех типов амилоида. Меченый SAP можно использовать для визуализации амилоида или исследования клиренса метаболитов. Визуализация даёт полную картину распределения амилоида в организме человека и позволяет оценить его количественно. Для суждения об эффективности лечения сканирование можно производить в динамике. Однако в настоящее время из-за малой доступности метод применяется только в специализированных центрах.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от причины заболевания и степени вовлечения почек. 90% больных с реактивным (вторичным) амилоидозом погибают в течение двух лет с момента установления диагноза, обычно вследствие токсемии, обусловленной хронической инфекцией. У небольшой части больных, проживших достаточно долго, причиной смерти являются вторично-сморщенные амилоидные почки. Эти больные никогда не умирают от печёночной недостаточности.

Продолжительность жизни в группе из 474 больных с AL-амилоидозом составила в среднем 13 мес. Пять лет и более прожили 7%, и только у 1 % больных продолжительность жизни была 10 лет [10]. При наличии застойной сердечной недостаточности выживаемость была хуже.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение амилоидоза подразумевает лечение вызвавшего его заболевания. Так, в случае излечения туберкулёза амилоидоз может регрессировать. Клиническое улучшение при ревматоидном артрите может сопровождаться исчезновением клинических признаков амилоидоза. Специфического лечения не существует.

Во всех случаях семейной средиземноморской лихорадки профилактическое назначение колхицина предотвращает развитие амилоидоза [16].

На AL-амилоид можно воздействовать мелфаланом и преднизолоном, которые уменьшают синтез белков-предшественников [11].

Методом, позволяющим добиться излечения больных с семейной амилоидной нейропатией, является трансплантация печени. Заболевание характеризуется прогрессирующей периферической и вегетативной нейропатией и различной степенью поражения сердца, почек и других органов. В большинстве случаев заболевание обусловлено точечными мутациями генов, кодирующих плазменный транстиретин, синтезируемый печенью. После трансплантации печени аномальные транстиретины исчезают из плазмы и заболевание подвергается частичному обратному развитию. Симптомы вегетативной невропатии в большей степени подвергаются обратному развитию, чем периферической невропатии [14, 15].

Недостаточность α_1 -антитрипсина [18]

α_1 -Антитрипсин синтезируется в печени в шероховатой эндоплазматической сети. Он составляет 80–90% всех α_1 -глобулинов сыворотки, α_1 -Антитрипсин ингибирует трипсин и другие протеазы. Его недостаточность приводит к повышению активности этих ферментов, особенно эластазы нейтрофилов. Главной мишенью ферментов служат лёгкие, в которых они повреждают альвеолы, что ведёт к развитию эмфиземы.

Ген, кодирующий α_1 -антитрипсин, локализован на хромосоме 14. В этом локусе существует около 75 различных аллелей, которые можно выделить методом изоэлектрического фокусирования или электрофореза в агарозе в кислой среде либо методом полимеразной цепной реакции. В норме встречается аллель M. Аллели Z и S — наиболее часто встречающиеся патологические аллели, предрасполагающие к возникновению заболевания. От каждого родителя наследуется по одному гену. Результатом их сочетания являются нормальный, промежуточный, низкий или нулевой уровень сывороточного α_1 -антитрипсина. При генетическом варианте PiMM (ингибитор протеаз) активность сывороточного α_1 -антитрипсина нормальная и составляет 20–53 мкмоль/л. При варианте PiZZ она снижена до 2,5–7 мкмоль/л, а при Pi00 не выявляется. В обоих последних случаях повышается риск развития эмфиземы. При генетических вариантах PiSS и PiMZ активность α_1 -антитрипсина составляет 50–60% от нормальной; риск развития заболевания лёгких при этом не повышен. При варианте PiSZ активность α_1 -антитрипсина снижена до 8–19 мкмоль/л, что сопровождается умеренным риском развития эмфиземы.

Возможны несколько механизмов, посредством которых мутация гена приводит к недостаточности циркулирующего α_1 -антитрипсина. Однако заболевание печени развивается лишь в случае мутации, при которой α_1 -антитрипсин накапливается в гепатоцитах. Классическим примером может служить вариант PiZZ, однако аналогичная картина возможна при M_{malton} и M_{duarte} .

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ [18]

Только фенотип PiZZ достоверно связан с заболеванием печени. Оно не обусловлено низкой активностью циркулирующего α_1 -антитрипсина, поступающего в печень, поскольку при других фенотипах с низкой активностью циркулирующего α_1 -антитрипсина повреждение печени не развивается. По-видимому, поражение печени обусловлено внутриспеченочным накоплением α_1 -антитрипсина. Исследования молекулярной структуры

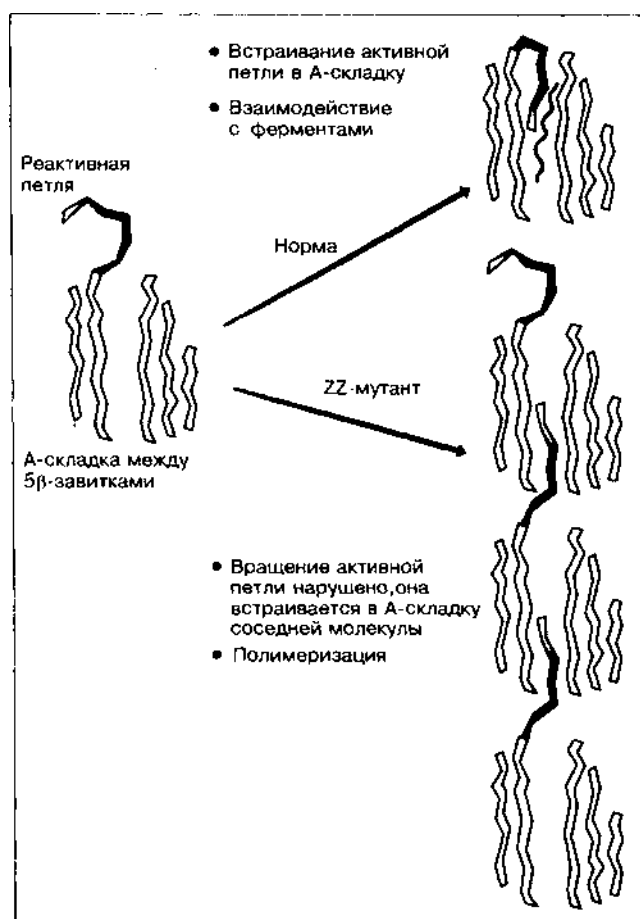


Рис. 23-16. Предполагаемый механизм полимеризации ZZ- α_1 -антитрипсина.

показали, что при ZZ-мутации происходит полимеризация белковых единиц. В норме активная петля (рис. 23-16) заходит между β -завитками так называемой А-складки белка и он взаимодействует с эластазой и другими ферментами. В случае мутантного ZZ-белка проникновение петли с активным центром невозможно. Она остаётся снаружи и поэтому приобретает способность включаться в А-складку соседней ZZ-молекулы [14]. Из-за полимеризации большая часть α_1 -антитрипсина остаётся в гепатоците.

Предполагают, что поражение печени обусловлено накоплением белка, однако механизм окончательно не выяснен. Полимеризация ZZ-белка происходит спонтанно или под влиянием провоцирующих факторов, например при повышении температуры. Однако мутация α_1 -антитрипсина — не единственная причина его накопления. В клетках, полученных от больного с недостаточностью α_1 -антитрипсина и поражением печени, было выявлено также угнетение разрушения ZZ-белка в эндоплазматической сети [18]. Таким образом, вариант клинического течения зависит не только от аномального белка, вырабатываемого у больных с PiZZ, но также и от других клеточных механизмов, пока ещё мало изученных. Трансгенные мыши с человеческим ZZ-типом белка — адекватный объект для изучения патогенеза этого заболевания [2].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Недостаточность α_1 -антитрипсина сопровождается широким спектром клинических проявлений. Число больных с распознанным печёночным или лёгочным поражением значительно меньше того, которое можно было бы ожидать, учитывая частоту встречаемости гена. Клинические проявления поражения печени разнообразны: от печёночной недостаточности и необходимости трансплантации в детском возрасте до исчезновения признаков заболевания печени к 18 годам — наиболее частого исхода забо-

левания [17]. Объяснением этому может служить влияние факторов окружающей среды и ещё неизвестных генетических факторов.

Наиболее частым проявлением недостаточности α_1 -антитрипсина является эмфизема, однако её клинические признаки наблюдаются только через десятки лет от начала заболевания [6, 17]. Существует пороговый уровень активности α_1 -антитрипсина, ниже которого риск заболевания увеличивается. Курение ускоряет развитие эмфиземы лёгких и уменьшает продолжительность жизни больных. Симптомы α_1 -антитрипсинзависимой эмфиземы лёгких обычно не появляются до третьего десятилетия жизни. Однако частота и тяжесть заболевания могут значительно варьировать; у некоторых курильщиков заболевание протекает бессимптомно либо симптомы его развиваются в седьмом или восьмом десятилетии жизни. Продолжительность жизни больных с недостаточностью α_1 -антитрипсина по сравнению с показателем в популяции снижена на 10–15 лет [6].

У большинства больных с вариантом PiZZ на определённом этапе жизни развивается заболевание печени. В первый год жизни активность АЛАТ в сыворотке повышена у 75% детей [17]. В первые месяцы жизни у ряда больных развивается тяжёлая паренхиматозная желтуха, которая может привести к смерти или потребовать трансплантации печени. Однако большинство больных выздоравливают. Из 127 шведских детей, у которых при скрининговом обследовании выявлен PiZZ, у 22 заболевание печени клинически проявилось в грудном возрасте (неонатальный холестаз или гепатоспленоmegалия). От цирроза в раннем возрасте погибли 2 больных; у 2 больных, умерших от других причин, при гистологическом исследовании выявлен цирроз или фиброз. Это согласуется с расчётными данными, согласно которым трансплантация печени требуется 3% детей с недостаточностью α_1 -антитрипсина [16]. Динамическое наблюдение за остальными детьми до 18-летнего возраста показало, что состояние их было удовлетворительным. Нарушение показателей функции печени было выявлено только у 2 из них [17].

Цирроз может оставаться компенсированным на протяжении многих лет, но может и неуклонно прогрессировать, приводя к смерти в детском возрасте в 25% случаев [1]. Частота поражения печени к 50-летнему возрасту составляет около 15%, среди мужчин она выше [4]. Первыми признаками заболевания могут быть портальная гипертензия или асцит.

В гепатологической клинике для взрослых среди 469 больных хроническими заболеваниями печени было выявлено только 5 гомозигот с недостаточностью α_1 -антитрипсина (фенотип ZZ), и у всех 5 в анамнезе была неонатальная желтуха [9].

У одного и того же больного с недостаточностью α_1 -антитрипсина лёгкие и печень редко бывают поражены одновременно [10].

Заболевание, особенно у мужчин, может осложниться развитием ГЦК [8].

У больных с наследственным гемохроматозом чаще выявляют ген α_1 -антитрипсина, однако причина этой взаимосвязи не выяснена [7].

Гетерозиготы (MZ) чаще встречаются среди больных с криптогенным циррозом и хроническим гепатитом [3]. Значение этого факта неизвестно. У гетерозигот по недостаточности α_1 -антитрипсина, страдающих циррозом печени, возможно развитие ГЦК, однако скорее всего это связано с другими факторами, такими как вирусный гепатит С или алкоголизм, чем непосредственно с недостаточностью α_1 -антитрипсина [15].

Причиной поражения печени может быть также частичная недостаточность другого ингибитора протеаз — α_1 -антихимотрипсина [13].

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ

Заболевание при остром начале напоминает неонатальный гепатит, с тем лишь отличием, что не определяются гигантские клетки. Через 12 нед в *перипортальных гепатоцитах* обнаруживаются резистентные к действию диастазы и окрашивающиеся отчётливо в ШИК-реакции внутриклеточные глобулы (рис. 23-17), которые также специфически окрашиваются в реакции с α_1 -антитрипсиниммунопероксидазой. В печени повышено содержание меди.

При электронной микроскопии в расширенной шероховатой эндоплазматической сети видны скопления белка, флуоресцирующие при обработке антителами против α_1 -антитрипсина.

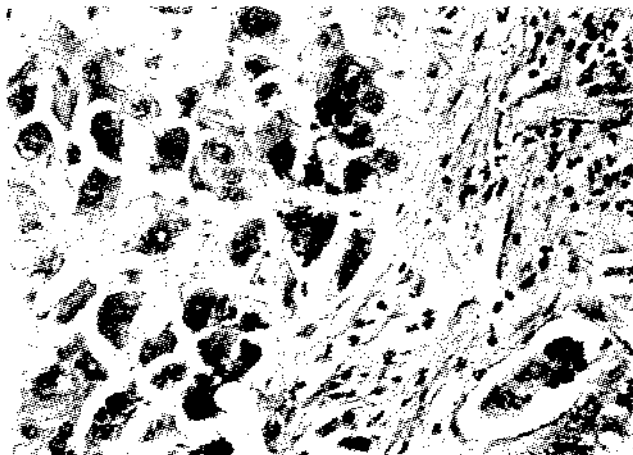


Рис. 23-17. Недостаточность α_1 -антитрипсина. В биоптате печени после обработки диастазой в ШИК-реакции выявляются ярко-красные депозиты в перипортальных гепатоцитах. **См. также цветную иллюстрацию на с. 784.**

ДИАГНОЗ

Заболевание следует заподозрить при неонатальной желтухе. Также его следует исключать при циррозе независимо от возраста больного, особенно при указании в анамнезе на заболевание печени в раннем детском возрасте или сопутствующие лёгочные инфекции. У больных старше 50 лет недостаточность α_1 -антитрипсина может впервые проявиться криптогенным циррозом [19].

Диагноз подтверждается при определении активности α_1 -антитрипсина в сыворотке. Следует точно определить его фенотип.

Вероятность развития аналогичной клинической картины у следующего ребёнка с таким же генотипом составляет 75%.

Недостаточность α_1 -антитрипсина может быть диагностирована пренатально при исследовании амниотической жидкости или культуры амниотических клеток с использованием синтетических олигомеров для анализа ДНК [12].

Пренатальный диагноз в I триместре беременности возможен также при проведении анализа ДНК плода [11]. Это исследование оправданно при наличии в анамнезе тяжёлых последствий заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

При поражении лёгких назначают заместительную терапию синтетическим ферментом или α_1 -антитрипсином, выделенным из плазмы [6].

Недостаточность α_1 -антитрипсина — второе по частоте заболевание в детском возрасте, при котором выполняют трансплантацию печени [16]. Выживаемость и осложнения после трансплантации аналогичны таковым при других заболеваниях.

Фенотип реципиента быстро меняется на фенотип донора [20].

По мере уточнения молекулярных механизмов повреждения гепатоцитов могут появиться новые подходы к лечению, например применение пептидов, предотвращающих ZZ-полимеризацию путём заполнения щели в А-складке; пока эти подходы носят лишь предположительный характер [18].

Наследственная тирозинемия — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное недостаточностью фермента фумарилацетоацетатгидролазы, который катализирует последнюю ступень метаболизма тирозина. При этом в организме накапливаются патологические метаболиты тирозина, токсичные как для печени, так и для почек. Основными клиническими проявлениями являются прогрессирующее поражение печени и почечные канальцевые нарушения.

Наследственная тирозинемия с острым течением обычно развивается в раннем детстве и приводит к смерти от печёночной недостаточности в течение первых лет жизни. При хронических формах наблюдаются отставание в росте, цирроз печени, тяжёлый гипофосфатемический рахит, тубулопатии и нарушение обмена тирозина с развитием гипераминоацидемии. Заболевание более чем в 40% случаев осложняется развитием ГЦК. Имеются сообщения об эпизодах тяжёлой острой периферической невропатии [4].

Диагноз подтверждают обнаружением повышенных уровней в сыворотке и моче тирозина, фенилаланина, метионина, в моче — сукцинилацетона. Прогноз определяется возрастом, в котором появились первые проявления заболевания. Выживаемость при развитии симптомов в возрасте до 2 мес, от 2 до 6 мес и более 6 мес составляет соответственно 38, 74 и 96%.

Лечение хронической формы заключается в исключении из рациона ароматических аминокислот и метионина, однако это не предотвращает поражения печени или развития ГЦК. Без трансплантации печени больные умирают в течение первого десятилетия жизни. Лечение ингибитором фермента предшествующего этапа метаболизма оказалось эффективным [2], но для его оценки необходимы дальнейшие исследования.

КТ выявляет прогрессирование поражения печени до крупноузлового цирроза и ГЦК.

Как при острой, так и при хронической форме заболевания трансплантация печени может эффективно устранить нарушение обмена тирозина [3]. Сохраняющееся незначительное нарушение обмена тирозина, возможно, обусловлено нарушением почечного метаболизма и не имеет клинического значения. В связи с трудностью прогнозирования развития осложнений (в том числе ГЦК) и их предотвращения рекомендуется как можно раньше производить трансплантацию печени [1].

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

Это заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Его частота составляет приблизительно 1 на 2000 населения. Частота носительства рецессивного аллеля равна примерно 5%. Ген, ответственный за развитие заболевания, расположен на хромосоме 7 и уже клонирован. Продуктом его экспрессии является трансмембранный белок, регулирующий ионную проводимость. У большинства больных муковисцидозом мутация затрагивает 3 основания и проявляется выпадением фенилаланина в положении 508 из последовательности аминокислот белка. В результате образуются секреты повышенной вязкости с нарушенным содержанием натрия, хлорида и кальция. Основными мишенями патологического процесса служат почки и поджелудочная железа.

У новорождённых развивается желтуха, которая сочетается с мекониевой кишечной непроходимостью.

Приблизительно в 20% случаев развивается поражение печени, включающее жировые изменения, фокальный билиарный фиброз [1] и портальный фиброз, приводящие к мультилобулярному билиарному циррозу. Считается, что заболевание обусловлено закупоркой внутрипеченочных жёльных протоков вязкой жёлчью. Полагают, что нарушение экспрессии гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза, который в норме присутствует в эпителиальных клетках жёльных протоков [2], приводит к стужению жёлчи и потере защитных свойств слизи. Возможно, играет роль повышение содержания гепатотоксичных жёльных кислот. Неясно, почему у некоторых больных печень поражается, а у других — нет. Показана роль в этом антигенов комплекса гистосовместимости. У больных с заболеванием печени чаще выявляют HLA-DQ6 [5]. Поражение печени может приводить к портальной гипертензии. При холангиографии выявляют изменения, соответствующие внутрипеченочному склерозирующему холангиту [7]. При гепатомегалии и изменении биохимических показателей обычно наблюдается склеротическое поражение жёльных протоков. С улучшением методов лечения пораже-

ния лёгких продолжительность жизни больных увеличилась, что, по-видимому, служит причиной более частого распознавания поражения печени.

В 3,6% случаев выявляют поражение жёлчного пузыря, в том числе желчнокаменную болезнь. Холецистэктомия безопасна.

Клинические проявления цирроза печени чаще отмечаются при наличии признаков многолетнего поражения лёгких и поджелудочной железы. Обычно цирроз печени протекает клинически незаметно, однако может сопровождаться портальной гипертензией.

Несмотря на отсутствие отклонений в биохимических показателях функции печени и результатах УЗИ, сцинтиграфия с дизофенином может выявить фокальное накопление изотопа [8].

По-видимому, прогноз в большей степени определяется состоянием дыхательной системы, чем печени. Применение урсодезоксихолевой кислоты приводит к улучшению биохимических показателей, однако для оценки отдалённых результатов требуются дальнейшие исследования [3]. Трансплантация печени успешна у 70% больных; это справедливо как для случаев изолированной трансплантации в терминальной стадии поражения печени на фоне сохранной функции дыхания [3, 6], так и для комбинированной трансплантации печени и лёгких на поздних стадиях поражения лёгких [4].

Печень и щитовидная железа

Печень метаболизирует тироксин путём окислительного дезаминирования, дейодирования, конъюгации и экскреции в жёлчь. Тироксин участвует в энтерогепатической циркуляции, однако реабсорбируется только около 3% гормона.

В печени содержится 35% участвующего в обмене тироксина (Т4) и 5% трийодтиронина (Т3), которые постоянно обмениваются с гормоном плазмы, находящимся в связанном состоянии. В печени происходит конверсия Т4 в Т3 [6]. Обратный Т3 (rТ3), возможно, вырабатывается внепеченочными тканями [8]. Печень производит также тироксинсвязывающий глобулин.

Тиреотоксикоз

При гипертиреозе обнаруживаются незначительные нарушения функции печени [2]. Выраженные функциональные и структурные изменения органа выявляются редко. Желтуха при тиреотоксикозе может быть обусловлена сердечной недостаточностью [4]. Кроме того, тиреотоксикоз вызывает тяжёлый холестаз у больных без сердечной недостаточности [11] и ведёт к обратимому усилению холестаза при первичном билиарном циррозе [9].

Тиреотоксикоз также усугубляет существующие нарушения обмена билирубина сыворотки, например при синдроме Жильбера, путём снижения активности уридинфосфатглюкуронилтрансферазы.

У больных без застойной сердечной недостаточности *биопсия печени* не выявляет патологических изменений. При электронной микроскопии обнаруживают увеличенные митохондрии, гипертрофированную гладкую эндоплазматическую сеть и снижение содержания гликогена.

Микседема

У больных микседемой при отсутствии застойной сердечной недостаточности причиной асцита считают центрилобулярный застой и фиброз. Патогенез неизвестен. При назначении тироксина асцит исчезает. Содержание белка в асцитической жидкости высокое — более 25 г/л [3].

Желтуха может быть связана с неонатальной недостаточностью щитовидной железы.

Изменения функции щитовидной железы при заболеваниях печени

В большинстве случаев при заболеваниях печени наблюдается эутиреоидное состояние, хотя результаты стандартных функциональных проб могут вводить в заблуждение [5]. Поглощение радиоактивного йода может быть патологически снижено. Уровень общего Т4 в сыворотке повышается или снижается в соответствии с изменением уровня белка, связывающего тиреоидный гормон. Индекс свободного тироксина обычно нормальный.

При *алкогольной болезни печени* повышенные уровни сывороточного тиреотропного гормона и свободного Т4 сочетаются с нормальным или низким содержанием Т3 [7]. Превращение Т4 в Т3 снижено. В ответ на относительную недостаточность Т3 развивается компенсаторное усиление продукции тиреотропного гормона. Снижение уровня общего и свободного Т3 соответствует степени повреждения печени. Уровень rТ3 повышен.

При *первичном билиарном циррозе и хроническом гепатите* уровень тироксинсвязывающего глобулина повышен и может служить маркёром активности воспалительного процесса [8]. Хотя средний уровень общего Т4 и Т3 должен быть повышен, концентрация свободных гормонов снижена, возможно из-за угнетения функции щитовидной железы, обусловленного тиреоидитом, который часто наблюдается у этих больных [1].

Печень и надпочечники

При недиагностированной болезни Аддисона возможно умеренное повышение активности сывороточных трансаминаз [1], возвращающееся к норме после лечения кортикостероидами. Механизм этих изменений неизвестен.

Печень и гормон роста

Печень и почки разрушают гормон роста. Базальная и стимулированная концентрации гормона роста у больных циррозом повышены и коррелируют со степенью нарушения функции печени [2]. Это *повышение* может способствовать развитию инсулинорезистентности и снижению толерантности к глюкозе при циррозе печени [5]. Несмотря на постоянно повышенный уровень гормона роста, акромегалия не развивается.

При циррозе печени в сыворотке снижено содержание инсулиноподобного фактора роста I (ИПФР I), который опосредует эффекты гормона роста и продукция которого в печени стимулируется этим гормоном [1]. Уровни основных связывающих белков в сыворотке также снижены, что может влиять на биодоступность ИПФР I. В результате применения рекомбинантного гормона роста при алкогольном циррозе печени уровень ИПФР I повышается, однако, по-видимому, это не приводит к клиническому или биохимическому улучшению [3].

При *акромегалии* печень наряду с другими внутренними органами увеличивается. Висцеральный кровоток не изменяется, так что перфузия единицы массы печени должна уменьшаться [4].

Печёночные порфирии

Причиной порфирии является дефект в синтезе гема (рис. 23-18). Накопление в результате этого порфиринов обуславливает клинические проявления заболевания. Кроме того, недостаточное количество гема приводит к увеличению выработки δ-аминолевулиновой кислоты (δ-АЛК) и порфобилиногена (ПБГ), поскольку утрачивается отрицательная обратная связь, влияющая на активность δ-АЛК-синтетазы. Накопление ранних предшественников (δ-АЛК и ПБГ) обуславливает острые неврологические нарушения (табл. 23-6), включающие боли в животе, периферическую невропатию, вегетативную дисфункцию и психоз. Накопление субстратов на более поздних стадиях проявляется кожными изменениями, особенно фотосенсибилизацией. Некоторые типы порфирии сопровождаются как неврологическими, так и кожными проявлениями.

Большая часть порфирий наследуется по аутосомно-доминантному типу [7], однако отмечается низкая пенетрантность. У большинства носителей гена порфирия протекает латентно и не проявляется клинически. Обострения могут быть спрово-

цированы лекарственными препаратами, гормональными факторами и эндогенными изменениями обмена веществ.

Гем, продукт этого метаболического пути, является важным компонентом гемоглобина, миоглобина и гемзависимых ферментов, например оксидазной системы цитохрома P450. Поэтому синтез протопорфирина наиболее активно протекает в гепатоцитах и в эритроцитах. Исходя из этого, порфирии делят на печёночные и эритропоэтические (см. табл. 23-6).

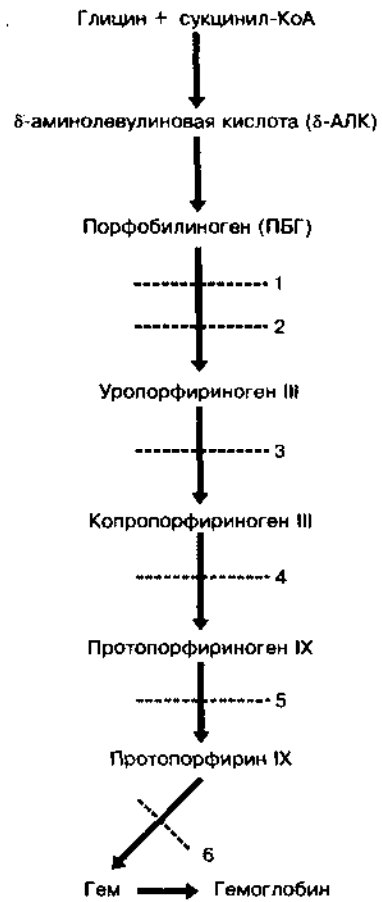


Рис. 23-18. Порфирии и биосинтез порфиринов. Цифры указывают уровень дефекта фермента, обуславливающего:

1) острую интермиттирующую порфирию; 2) врождённую эритропоэтическую порфирию; 3) позднюю кожную порфирию и гепатозэритропоэтическую порфирию; 4) наследственную копропорфирию; 5) вариетатную порфирию; 6) эритропоэтическую протопорфирию.

Таблица 23-6. Классификация порфирий

Острая: нейропорфирия нейрокожная порфирия	Острая перемежающаяся порфирия Наследственная копропорфирия Вариетатная порфирия
Неострая (кожная) порфирия	Поздняя кожная порфирия Эритропоэтическая протопорфирия Врождённая эритропоэтическая порфирия

Печёночные формы приведены курсивом, эритропоэтические — прямым шрифтом.

Острые печёночные порфирии включают *острую перемежающуюся порфирию, наследственную копропорфирию и varieгатную порфирию*. Всем им свойственны обострения с нейропсихической симптоматикой, рвотой, абдоминальными коликами, запорами и периферической невропатией. Обострения возникают под воздействием множества лекарств, индуцирующих ферменты, включая барбитураты, сульфаниламиды, эстрогены, пероральные контрацептивы, гризеофульвин, хлорохин и, возможно, алкоголь.

Важная индуцирующая роль в развитии обострений во время беременности и в предменструальном периоде принадлежит женским половым гормонам.

Во время обострения с мочой экскретируется большое количество неокрашенных предшественников порфирина — ПБГ и δ -АЛК. Обострения указанных трёх видов порфирий лечат введением глюкозы; эффективно введение гематина, который подавляет активность печёночной δ -АЛК-синтетазы [2].

Может использоваться аргинат гема, который подавляет чрезмерную продукцию предшественников гема и улучшает процессы окисления в печени [11]. При острой порфирии отмечен эффект циметидина [13].

Четвёртый тип печёночной порфирии — поздняя кожная порфирия, возможно, является наследственным и может быть связан с поражением гепатоцитов; при этом барбитураты не вызывают обострения, острые неврологические проявления не наблюдаются.

К эритропоэтическим порфириям относят врождённую эритропоэтическую порфирию (аутосомно-рецессивное наследование) и эритропоэтическую порфирию (доминантное наследование).

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ [28]

В основе заболевания лежит недостаточность печёночной деаминазы ПБГ. Диагноз можно поставить, выявив недостаточность этого фермента в эритроцитах. Поскольку ингибирующее действие гема по механизму отрицательной обратной связи отсутствует, вторично индуцируется фермент δ -АЛК-синтетаза. Происходит избыточный синтез δ -АЛК и ПБГ. Клинически заболевание протекает как острая порфирия.

Фотосенсибилизации не наблюдается. Моча при стоянии темнеет, в ней выявляется уробилиноген, незначительно повышенный уровень δ -АЛК и ПБГ. При латентном течении обострения развиваются под воздействием различных лекарств и в поздние сроки беременности.

Для больных с установленным диагнозом, которым предстоят большие хирургические вмешательства, для общей анестезии можно подобрать безопасные препараты; проводить анестезию у больных с нераспознанной порфирией опасно [6].

ГЦК в отдалённые сроки заболевания развивается в 8% случаев [14].

НАСЛЕДСТВЕННАЯ КОПРОПОРФИРИЯ

Для наследственной копропорфирии характерна недостаточность копропорфириногенаксидазы. Обострения могут проявляться неврологическими и кожными симптомами, напоминающими проявления поздней кожной порфирии. Активность δ -АЛК-синтетазы в печени повышена. Количество копропорфирина в кале и моче увеличено, соответственно повышен уровень протопорфирина.

ВАРИЕГАТНАЯ ПОРФИРИЯ

В основе varieгатной порфирии лежит недостаточность протопорфириногенаксидазы. В печени повышено содержание δ -АЛК-синтетазы. Заболевание часто встречается в Южной Африке и Новой Англии [21]. Клинические проявления напоминают как острую кожную порфирию, так и наследственную копропорфирию. В межприступном периоде в кале может быть повышено содержание протопорфирина и порфирина. При бессимптомном течении диагностическое значение имеет определение порфирина в жёлчи [17].

ПОЗДНЯЯ КОЖНАЯ ПОРФИРИЯ

Поздняя кожная порфирия – наиболее распространённый тип порфирии, который обычно протекает латентно.

Активность уропорфириногендекарбоксилазы снижена. Описаны 2 формы: семейная, с точечными мутациями гена уропорфириногендекарбоксилазы и спорадическая, при которой дефект этого фермента выявляется только в печени, что обусловлено скорее активностью ингибитора, чем мутацией [9]. Повышенная чувствительность к лекарствам, например к барбитуратам, отсутствует. Воздействие алкоголя и эстрогенов может спровоцировать обострение. Необходимым условием клинического проявления заболевания, по-видимому, является наличие сидероза печени [26].

Поздняя кожная порфирия клинически характеризуется фотосенсибилизацией кожи, образованием пузырей и рубцов, гиперпигментацией и гипертрихозом. Обострения с неврологической симптоматикой и болями в животе отсутствуют. Как правило, имеются признаки нарушения функции печени. В моче повышено содержание уропорфирина.

При биопсии печени обнаруживается картина подострого гепатита или цирроза. Наличие избытка железа не имеет адекватного объяснения и, возможно, связано с сопутствующим HLA-зависимым гемохроматозом [1]. Уропорфирин выявляют при ультрафиолетовом облучении по красной флуоресценции.

При поздней кожной порфирии обнаружена высокая частота вирусного гепатита C, хотя она значительно варьирует (8–80%) в разных странах [8, 27]. При поздней кожной порфирии HCV может способствовать поражению печени.

Частота развития ГЦК повышена [25].

Обострения сопровождаются ухудшением функции печени; при этом порфирины, которые в норме выделяются в жёлчь, могут выводиться почками. При отсутствии поражения печени порфирины экскретируются в жёлчь, при поражении печени они задерживаются в крови. Порфирин может быть гепатотоксичным.

Кровопускания оказывают положительное действие, что, возможно, связано с удалением избытка железа.

ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ ПРОТОПОРФИРИЯ [22]

При эритропоэтической протопорфирии имеется дефект феррохелатазы. Наследование происходит по доминантному типу. В тканях и в моче повышено содержание протопорфирина.

Характерна фотосенсибилизация кожи.

В биоптатах печени, исследованных методом флуоресцентной микроскопии или фазовой микроскопии, определяются фокальные депозиты пигмента, содержащего кристаллы протопорфирина. При электронной микроскопии, несмотря на нормальные данные световой микроскопии, выявляют повреждения ядер, эндоплазматической сети и мембран [23]. Заболевание может осложняться образованием камней в жёлчном пузыре, содержащих протопорфирин.

Имеются сообщения о смертельном исходе от печёночной недостаточности, особенно после алкогольного эксцесса [5]. Это связано с накоплением протопорфирина внутри гепатоцита с последующим его повреждением [15]. Сообщается также о нейротоксических эффектах у больных с терминальной стадией порфиринового поражения печени [24].

Лечение инфузиями гематина может быть эффективным, поскольку вызывает уменьшение выработки порфирина [3].

Холестирамин повышает экскрецию протопорфирина и может уменьшать его гепатотоксичность [18]. Терапия железом снижает уровень протопорфирина в эритроцитах и в кале и улучшает функцию печени [10].

При тяжёлых формах поражения печени эффективна её трансплантация [4,19]; при этом следует принимать меры предосторожности для уменьшения риска кожных реакций во время операции. Метаболический дефект не корригируется в костном мозге,

поэтому для оценки возможного рецидива поражения печени требуется длительное динамическое наблюдение.

ВРОЖДЁННАЯ ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ ПОРФИРИЯ

Основным клиническим проявлением этого редкого типа порфирии является фотосенсибилизация. Неврологическая симптоматика отсутствует. Печень может быть увеличена и содержать избыточное количество железа. Характерна недостаточность уропорфириноген-III-косинтазы.

ГЕПАТОЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ ПОРФИРИЯ

Этот очень редкий тип порфирии, проявляющийся поражением кожи в течение первого года жизни, обусловлен гомозиготной недостаточностью уропорфириногендекарбоксилазы [30]. Он сопровождается гепатоспленомегалией и циррозом. В биоптатах печени можно наблюдать флюоресценцию, однако избыток железа не выявляется. Острому течению может предшествовать острый вирусный гепатит [12].

ВТОРИЧНЫЕ КОПРОПОРФИРИИ

Интоксикация тяжёлыми металлами, особенно свинцом, вызывает развитие порфирии с появлением δ -АЛК и копропорфирина в моче. В эритроцитах повышен уровень протопорфиринов. Копропорфирурия наблюдается также при сидеробластной анемии, различных заболеваниях печени, синдроме Дубина-Джонсона, а также может явиться осложнением лекарственной терапии.

Описано развитие фотосенсибилизации с появлением пузырьков на коже и уропорфирина и копропорфирина в моче у больного с *аденомой* печени [29]. Семейный анамнез не был отягощён. Опухоль была удалена и содержала значительные количества прото-, копро- и уропорфирина. После операции кожные изменения исчезли и экскреция протопорфиринов с мочой вернулась к норме.

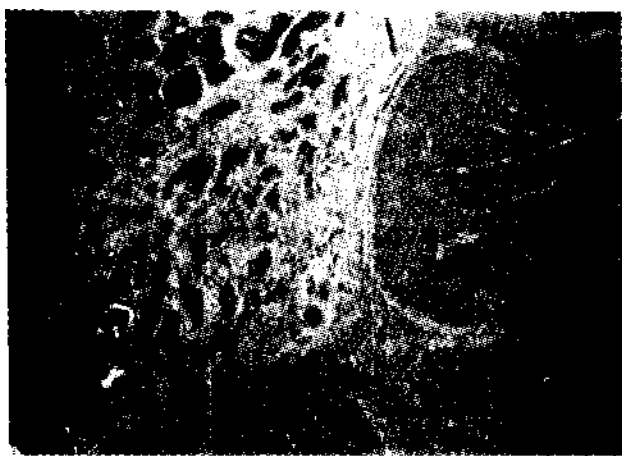


Рис. 23-19. Цирроз при наследственной геморрагической телеангиэктазии. На периферии долек видны пространства, заполненные кровью. См. также цветную иллюстрацию на с. 784.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия

Это редкое заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и часто протекает с гепатомегалией. При нём выявляются мутации белков, связанных с эндотелием, которые могут вызвать дисплазию сосудов, однако патогенез этих изменений остаётся неясным [3, 4]. В печени может обнаруживаться цирроз; при этом прослойки соединительной ткани, окружающие узлы регенерации, содержат множественные

тонкостенные телеангиэктазии (рис. 23-19) [5]. Предполагают, что телеангиэктазии нарушают питание печёночной клетки.

Поражение печени диагностируют на основании динамической КТ или целиакографии [2].

Внутрипеченочные артериопортальные фистулы могут привести к развитию сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. Портальную гипертензию и кровотечение из варикозно-расширенных вен, которые обусловлены скорее наличием артериопортальных фистул, чем циррозом, корригируют перевязкой печёночной артерии [6]. Во внутрипеченочных жёлчных протоках в результате их стеноза, вызванного соединительнотканными тяжами, возможно образование камней [1].

Глава 24. ПЕЧЕНЬ У ДЕТЕЙ

Биохимические исследования у младенцев

У новорождённых необходимо раздельное определение уровня конъюгированного и неконъюгированного *билирубина в сыворотке крови*. В связи с тем что уровень конъюгированного билирубина при внепеченочной обструкции жёлчных путей может претерпевать такие же изменения, как и при повреждении паренхимы печени, он не используется в дифференциальной диагностике этих состояний [105].

Уровень билирубина в сыворотке может указывать на развитие ядерной желтухи. У больных с длительным течением желтухи его целесообразно определять в динамике.

Уровень *холестерина в сыворотке* может резко повышаться при хроническом холестазе, особенно внутрипеченочного происхождения.

Активность *ЩФ* зависит как от обмена в костной ткани, так и от наличия холестаза. Она повышена в первый месяц жизни и в период полового созревания.

ГГТП служит маркёром повреждения жёлчных протоков, её активность имеет диагностическое значение также при холестатических синдромах [78].

В первый месяц жизни *активность сывороточных трансаминаз* примерно в 2 раза превышает норму для взрослых.

Метаболизм жёлчных кислот [125]. Секреция жёлчных кислот начинается в последнем триместре беременности и в раннем неонатальном периоде. У грудных детей общее содержание жёлчных кислот в организме, их конъюгация, секреция, внутрипротоковая концентрация и активность кишечного транспорта снижены. Уровень жёлчных кислот в сыворотке повышен.

Основной жёлчной кислотой у новорождённых является гликохолевая. Через 1–3 мес преобладает гликохенодезоксихоловая кислота. Возможно снижение секреции жёлчных кислот гепатоцитами и образование атипичных жёлчных кислот, которые могут быть функционально неполноценными. В период незрелости выделительной функции печени, который продолжается с рождения и до 3-го месяца жизни [62], примитивный механизм синтеза фетальных жёлчных кислот может приводить к экскреции холестатических жёлчных кислот. У новорождённых с низкой массой тела такой «физиологический холестаз» выражен особенно ярко. Он может усугублять холестаз, вызванный другими причинами, например инфекцией или длительным парентеральным питанием.

Размеры печени

У здоровых детей младшего возраста о размерах печени судят по верхней границе, определяемой перкуторно, и по нижней границе, определяемой перкуторно и пальпаторно (табл. 24-1) [90].

Кровообращение и печёночный некроз

У плода основным источником кровоснабжения правой доли печени служит воротная вена, а к левой доле поступает кровь из плаценты с высоким содержанием кислорода. У мышей уровень экспрессии гена цитохрома P450 в левой доле печени плода выше, чем в правой [22]. После развития «взрослого» типа печёночного кровообращения различия между долями исчезают.

Снижение плацентарного кровообращения во время родов может привести к атрофии левой доли печени.

У перенесённых младенцев, умерших при рождении, можно обнаружить некрозы в правой доле печени, связанные с плохим плацентарным кровоснабжением и гипоксией в родах.

Таблица 24-1. Средний вертикальный размер печени у детей (данные 4 исследований, проведённых у 470 детей) [90]

Возраст ребёнка	Вертикальный размер печени, см
При рождении	5,6-5,9
2 мес	5
1 год	6
2 года	6,5
3 года	7
4 года	7,5
5 лет	8
12 лет	9

При врождённых пороках сердца выявляют диссеминированные некрозы гепатоцитов средней зоны [115], возможно, обусловленные снижением общего печёночного кровотока. Иногда обнаруживают изменения в зоне 3, характерные для застойной сердечной недостаточности. Врождённые пороки сердца и «шок» могут также привести к развитию холестаза в первую неделю жизни.

Очаговые некрозы иногда связаны с ущемлением ткани печени в дефектах передней брюшной стенки.

В печени плода отмечается повышенное содержание меди, более выраженное в левой доле [34].

Гипербилирубинемия новорождённых

Неконъюгированная гипербилирубинемия

(табл. 24-2 и 24-3)

У здоровых новорождённых часто развивается желтуха (*физиологическая*), достигающая наибольшей выраженности на 2–5-й день жизни и исчезающая в течение 2 нед. Это доброкачественный процесс, который самостоятельно разрешается (см. табл. 24-3). У младенцев с низкой массой тела при рождении желтуха может сохраняться до 2 нед и иметь более серьёзное значение. В моче обнаруживают уробилин и билирубин, отмечается обесцвечивание кала.

Процесс конъюгации и транспорта билирубина в печени новорождённых замедлен, всасывание билирубина в кишечнике повышено. Отмечается пониженное связывание билирубина с альбумином, особенно у недоношенных детей [105]. Факторы, угнетающие функцию печени, например гипоксия и гипогликемия, и такие лекарственные препараты, как водорастворимые аналоги витамина К, увеличивают выраженность желтухи.

Таблица 24-3. Лабораторные методы исследования у новорождённого с желтухой

Общий и прямой билирубин сыворотки
Группа крови
Резус-фактор
Проба Кумбса
Гематокрит
Мазок крови (морфологическое исследование)
Посев крови
Посев мочи

У младенцев с недостаточностью кровообращения, асфиксией или сепсисом возможно *снижение* уровня билирубина в сыворотке. Билирубин может играть роль физиологического антиоксиданта, предупреждая повреждение тканей вследствие перинатальной ишемии и реперфузии [10, 38].

Билирубинемия с концентрацией билирубина более 5 мг% (86 мкмоль/л) в 1-й день жизни, 10 мг% (171 мкмоль/л) во 2-й день и 12-13 мг% (206-223 мкмоль/л) в последующие дни не является физиологической.

Осложнением неконъюгированной гипербилирубинемии новорождённых является билирубиновая энцефалопатия (*ядерная желтуха*).

Лечение

Фототерапия. Гипербилирубинемия можно предотвратить или уменьшить, облучая ребёнка светом с длиной волны около 450 нм. При этом происходят фотохимическое превращение билирубина 1Ха в относительно стабильный пространственный изомер и необратимая структурная изомеризация с образованием так называемого *люмирубина* [32]. К побочным эффектам относятся большие, чем в норме, неощутимые потери воды, гемолиз и бронзовый цвет

Таблица 24-2. Причины неконъюгированной гипербилирубинемии у новорождённых в зависимости от времени возникновения

С момента рождения до 2-го дня
Гемолитическая болезнь
3—7-й день
Физиологическая гипербилирубинемия ± недоношенность гипоксия ацидоз
1—8-я неделя
Врождённые гемолитические анемии
Желтуха от материнского молока
Преходящая семейная гипербилирубинемия (синдром Люцея—Дрискола)
Гипербилирубинемия Криглера—Найяра
Гипотиреоз
Осложнения перинатального периода: кровотечение, сепсис
Обструкция верхних отделов желудочно-кишечного тракта

кожи. Глаза ребёнка во время процедуры следует защищать.

Фототерапия не является методом для рутинного применения и назначается лишь в определённых случаях. Она эффективна также при синдроме Криглера—Найяра.

Часто встречается злоупотребление фототерапией у доношенных детей, главным образом по причинам, связанным с судебной медициной. Особенно это относится к фототерапии на дому.

Обменное переливание крови применяется редко в связи с появлением не менее эффективного метода фототерапии.

Для *индукции печёночных ферментов* с помощью фенobarбитала целесообразно назначение препарата матери. Антипилин также снижает уровень билирубина, не вызывая при этом сонливости.

Протопорфирин с замещённым на олово железом является мощным конкурентным ингибитором гемоксигеназы — фермента, определяющего скорость реакций катаболизма гема в билирубин. Его применение у новорождённых с желтухой и несовместимостью по системе АВ0 приводило к снижению максимального уровня билирубина и уменьшению образования общего билирубина [57]. Высокая токсичность препарата, вероятно, помешает стать ему средством выбора.

Гемолитическая болезнь новорождённых

Как правило, несовместимость плода и матери возникает по резус-фактору, реже по системе АВ0 или другим группам крови.

Характерно, что у первого ребёнка болезнь не развивается, если мать не была sensibilizirovana предшествующим переливанием резус-положительной крови. При нормальном течении первой беременности происходит sensibilizatsiya, которая может оказаться достаточной, чтобы вызвать гемолитическую болезнь у всех последующих детей. Клинические формы заболевания различаются по тяжести проявлений, однако в их основе лежат сходные морфологические изменения.

Желтуха появляется в первые 2 дня жизни. Уровень неконъюгированного билирубина повышен. Первые несколько дней являются критическими, так как в это время у детей с наиболее выраженной желтухой возможно развитие *ядерной* её формы.

Гемолитическая болезнь может быть заподозрена до родов при исследовании крови матери на специфические антитела и подтверждена с помощью пробы Кумбса у новорождённого, а также путём определения группы крови матери и ребёнка.

Если уровень билирубина в сыворотке не превышает 20 мг% (342 мкмоль/л), вероятность нарушения физического или умственного развития невелика.

ЯДЕРНАЯ ЖЕЛТУХА (БИЛИРУБИНОВАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ)

Это крайне тяжёлое состояние может развиваться при желтухе недоношенных, гемолитической болезни и гепатите новорождённых. Частота его значительно снизилась в связи с внедрением фототерапии, обменного переливания крови и лечения фенobarбиталом.

В первые 5 дней жизни у новорождённого с желтухой появляются беспокойство или сонливость, лихорадка, ригидность затылочных мышц и разгибание шеи, переходящие в опистотонус. Также отмечают ригидность конечностей с пронацией рук, ко-согласие, ретракцию век, мышечные подёргивания или судороги, пронзительный крик.

Смерть может наступить быстро, в течение 12ч;

70% больных детей умирают в течение 7 дней. 30% могут выжить, но остаться инвалидами вследствие умственной отсталости, церебрального паралича или атетического гиперкинеза. Такие дети подвержены интеркуррентной инфекции, которая иногда приводит к смерти.

Билирубин может обладать нейротоксичностью и в сравнительно невысоких концентрациях, и его воздействие обнаруживают только с помощью новых нейробиологических методов [97].

При аутопсии выявляют жёлтую окраску базальных ганглиев и других областей головного и спинного мозга, связанную с избирательным накоплением в нервной ткани жирорастворимого неконъюгированного билирубина.

Ядерная желтуха обусловлена циркуляцией неконъюгированного билирубина, проникающего через гематоэнцефалический барьер. Также может иметь значение пониженное связывание билирубина сывороточным альбумином, о чём свидетельствует положительный эффект инфузий альбумина.

Признаками классической ядерной желтухи служат окрашивание мозга билирубином и повреждение нейронов. Немногочисленные экспериментальные исследования позволяют предполагать, что токсическое воздействие билирубина на функции мозга и даже смерть от гипербилирубинемии возможны при отсутствии жёлтой окраски и повреждения клеток [38]. Механизмы токсического действия билирубина и повреждения нейронов неизвестны, однако установлено, что он угнетает функцию нервных клеток [45]. Каждая молекула гема высвобождает 1 молекулу монооксида углерода. С помощью назального катетера можно определить его концентрацию в выдыхаемом воздухе менее чем за 1 мин. Этот метод позволяет выявить новорождённых с риском развития ядерной желтухи.

Ядерную желтуху усугубляют гипоксия, метаболический ацидоз и септицемия [45]. Конкурирующие за места связывания с альбумином органические анионы увеличивают выраженность ядерной желтухи, несмотря на снижение уровня билирубина в сыворотке. К таким анионам относят салицилаты, сульфаниламиды, свободные жёлчные кислоты и гематин.

ВРОЖДЁННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Врождённые гемолитические нарушения могут приводить к неконъюгированной гипербилирубинемии в первые 2 дня жизни. К ним относятся недостаточность ферментов эритроцитов (Г-6-ФД и пируваткиназы), врождённый сфероцитоз и пикноцитоз.

Недостаточность Г-6-ФД. Желтуха обычно появляется на 2-й или 3-й день жизни. Провоцирующим фактором могут служить лекарственные препараты, проникающие в грудное молоко, в частности салицилаты, фенацетин или сульфаниламиды. Заболевание часто встречается в Средиземноморье, на Дальнем Востоке и в Нигерии.

ЖЕЛТУХА ОТ МАТЕРИНСКОГО МОЛОКА

Гипербилирубинемия (уровень билирубина в сыворотке выше 12 мг%) выявляется у 34% новорождённых, вскармливаемых грудью, и только у 15% при искусственном вскармливании [96]. Причиной её возникновения может быть повышенная активность β -глюкуронидазы грудного молока, вызывающая повышение содержания неконъюгированного билирубина в кишечнике с его последующим всасыванием [40]. Высокая концентрация свободных жирных кислот в грудном молоке способна угнетать конъюгацию билирубина.

Продолжительность желтухи — от 2 нед до 2 мес и более. Прекращение грудного вскармливания приводит к снижению уровня билирубина.

ПРЕХОДЯЩАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ (СИНДРОМ ЛЮЦЕЯ-ДРИСКОЛА)

Этот тип гипербилирубинемии возникает в первые дни и продолжается до 2–3-й недели жизни. Отмечается у всех братьев и сестёр. Считается, что гипербилирубинемия обусловлена наличием ингибитора конъюгации билирубина в сыворотке крови матери и ребёнка.

ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ КРИГЛЕРА-НАЙЯРА

Заболевание описано в главе 12. Может развиваться в первые дни жизни.

ГИПОТИРЕОЗ

У девочек гипотиреоз встречается в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Новорождённый вял, сонлив, часто обнаруживается небольшая анемия. Подтверждением диагноза служит снижение уровня тироксина и трийодтиронина в сыворотке при высоком

уровне тиреотропного гормона и эффективности соответствующего лечения. Механизм возникновения желтухи неясен.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Кровотечение с излиянием крови в ткани приводит к повышенному образованию билирубина, что может усугубить желтуху, особенно у недоношенных детей. Анемия обуславливает подавление функции гепатоцитов. Желтуха часто сочетается с кефалогематомой. Необходимо определение протромбинового времени (ПВ) и введение витамина К.

Сепсис, в том числе пупочный, ведёт к появлению неконъюгированной гипербилирубинемии в первые дни жизни. Производят посевы крови, мочи, при необходимости спинномозговой жидкости с последующим введением соответствующих антител.

ОБСТРУКЦИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

У 10% младенцев с врождённым стенозом привратника возникает желтуха вследствие неконъюгированной гипербилирубинемии. Вероятно, она развивается по тому же механизму, что и усиление желтухи при голодании у больных с синдромом Жильбера.

Гепатит и холестатические синдромы (конъюгированная гипербилирубинемия)

Реакция печени новорождённого на различные воздействия универсальна. Одним из компонентов всегда является пролиферация гигантских клеток, отражающая повышенную способность к регенерации. В некоторых случаях речь идёт об идиопатическом или, как он назывался ранее, гигантоклеточном гепатите. В других случаях выявляют специфический вирус, например вирус гепатита В, или другую инфекцию. Гигантоклеточная реакция может быть следствием нарушения метаболизма, например при галактоземии. Существуют также холестатические синдромы, в том числе сочетающиеся с гепатитом, при которых гистологические изменения в печени включают гигантоклеточную реакцию. При любом из этих состояний уровень конъюгированного, прямого билирубина составляет более 30% от уровня общего билирубина (табл. 24-4).

При некоторых из таких заболеваний возможно быстрое излечение, например с помощью терапии антибиотиками при врождённом сифилисе или бактериальной инфекции, а также при соблюдении диеты «исключения» у новорождённых с галактоземией или тирозинозом. Необходима ранняя диагностика атрезии крупных жёлчных протоков, при которой может оказаться эффективным хирургическое лечение.

Диагностика холестатических синдромов, сочетающихся с гепатитом (табл. 24-4 и 24-5)

Для диагностики галактоземии, недостаточности α_1 -антитрипсина, тирозиноза, муковисцидоза и наследственной непереносимости фруктозы большое значение имеет семейный анамнез.

Необходимо знать о перенесённых матерью во время беременности инфекционных заболеваниях, таких как краснуха, гепатит или генитальный герпес.

В начале заболевания целесообразно исследование крови матери, отца, а также братьев и сестёр и сохранение образцов сыворотки для последующих анализов. У детей младшего возраста с желтухой значение *рутинных биохимических тестов* для взрослых невелико. Троекратное повышение активности ЩФ и уровень холестерина в сыворотке выше 250 мг% позволяют предполагать внутрипеченочную атрезию жёлчных путей. Активность ГГТП более 300 МЕ/л и особенно её дальнейший рост также свидетельствуют о возможной атрезии, но недостаточны для установления диагноза [37].

Уровень конъюгированного билирубина выше 4 мг% (68 мкмоль/л) может свидетельствовать о внепеченочной обструкции жёлчных путей.

При подозрении на тирозиноз определяют уровень тирозина, для диагностики недостаточности α_1 -антитрипсина — концентрацию α_1 -антитрипсина в сыворотке крови.

Изотопное сканирование жёлчных путей с лидофенином применяют для оценки проходимости жёлчных путей [25].

Серологические исследования. Сыворотку крови исследуют на HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HAV IgM, анти-HCV, HCV-RНК и на сифилис. В сыворотке матери и ребёнка определяют антитела к вирусам простого герпеса и краснухи, токсоплазме, CMV, аденовирусу, вирусу Коксаки. При подозрении на инфекцию, вызванную *Escherichia coli*, производят посев крови.

Исследование мочи. Для обнаружения грамотрицательных бактерий или CMV проводят культуральное исследование. В некоторых случаях выявляют аминокислотурию. При подозрении на галактоземию определяют восстанавливающие вещества.

Биопсия печени. При пункционной биопсии обычно не возникает затруднений, и она хорошо переносится новорождёнными и детьми более старшего возраста. Сложность оценки результатов объясняется сходством некоторых гистологических изменений при гепатите и холестатических синдромах внутри- и внепеченочного происхождения. Особенностью изменений печени у новорождённого является наличие гигантских клеток и очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые исчезают на 3-м месяце жизни.

Таблица 24-4. Конъюгированная гипербилирубинемия у новорождённых

Инфекционные заболевания

Вирусные (CMV, вирус краснухи, Коксаки, герпеса, HAV, HBV и HCV; см. главу 16)

Сифилис

Бактериальные (*Escherichia coli*)

Нарушения обмена веществ (см. главу 23)

Галактоземия

Недостаточность α_1 -антитрипсина

Тирозиноз

Муковисцидоз

Наследственная непереносимость фруктозы

Полное парентеральное питание

Болезнь Нимана-Пика

Заболевания неясной этиологии (идиопатические) Гепатит новорождённых Врождённый фиброз печени Болезнь Байлера

Атрезия жёлчных путей

Внутрипеченочная

Внепеченочная

Эритробластоз в сочетании с холестазом

Таблица 24-5. Этиология холестаза у новорождённых

Первая неделя Синдром стужения жёлчи (Эритробластоз в сочетании с холестазом)

Бактериальные инфекции Сосудистые причины:

«шок» врождённые пороки сердца

После первой недели

Аномалии жёлчных протоков

Генетические: галактоземия недостаточность α_1 -антитрипсина

Другие

Инфекции (такие же, как при иммунодефиците у взрослых)

Обследование на токсоплазмоз, краснуху, CMV, герпес (TORCH-скрининг)

Избыточное парентеральное питание

Для атрезии внепеченочных жёлчных путей характерны пролиферация протоков портальной зоны и фиброз билиарного типа. Относительное уменьшение числа жёлчных протоков портальной зоны подтверждает диагноз внутрипеченочного холестаза, но не является постоянным признаком.

После 2-го месяца жизни с помощью ШИК-реакции можно выявить тельца, характерные для недостаточности α_1 -антитрипсина.

При подозрении на заболевание, обусловленное нарушением обмена веществ, важную роль играет электронная микроскопия.

При *ультразвуковом исследовании (УЗИ)* у больных с атрезией жёлчных путей жёлчный пузырь не выявляется [25]. Этот метод используют в диагностике кист общего жёлчного протока.

Компьютерная томография (КТ) также находит применение в диагностике.

Чрескожная и эндоскопическая холангиография. При подозрении на атрезию жёлчных путей на основании данных изотопного исследования с лидофенином и неопределённых результатах биопсии печени большое значение имеет чрескожная холангиография. Прибегают также к эндоскопической холангиографии, используя при этом инструменты соответствующих размеров [15].

Вирусный гепатит

В связи со слабостью иммунной защиты у новорождённых часто развиваются вирусные инфекции, наблюдаемые у взрослых с иммунодефицитом. Инфекции склонны к персистированию, что приводит к развитию хронического гепатита и цирроза печени. Их риск также велик у детей более старшего возраста с нарушениями системы иммунитета, например при агаммаглобулинемии или лечении иммунодепрессантами.

ГЕПАТИТ В

Заболевание развивается у детей, матери которых перенесли острое заболевание в конце беременности или в течение 2 мес после родов либо являются хроническими носителями HBV. Обычно, хотя и не всегда, у матери обнаруживают HBeAg. У ребёнка антигенемия, как правило, выявляется в промежутке между 6-й неделей и 6-м месяцем жизни, что свидетельствует о заражении от матери через кровь во время родов или позднее, при уходе за ним. Вероятно, передачи вируса через грудное молоко не происходит.

Иногда HBsAg обнаруживают в сыворотке крови пупочного канатика. Трансплацентарный перенос происходит редко.

При заражении гепатитом В при рождении или в первые дни жизни заболевание может протекать по-разному. Фульминантный гепатит наблюдается редко, pre-core-мутант был обнаружен только у 2 из 7 таких больных и у 1 из 3 больных с острым гепатитом В [51].

Гепатит В является частой причиной хронического гепатита, особенно в Италии и на Дальнем Востоке [12]. Заболевание распространяется при родах и в семье, течение его мягкое и стабильное, что отражает иммунную толерантность к вирусу [75]. Обнаруживают высокий уровень репликации вируса. При сероконверсии HBeAg в анти-HBe происходит обратное развитие гистологических изменений [21]. В против-

ном случае, особенно у лиц мужского пола, развиваются цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). При высокой активности заболевания ядерный антиген выявляется в цитоплазме гепатоцитов, в то время как при неактивном заболевании он обнаруживается в ядре или отсутствует. В Италии суперинфекция HDV может обуславливать прогрессирование хронического гепатита с развитием цирроза печени.

В остром периоде при биопсии печени обнаруживают гигантоклеточный гепатит (рис. 24-1). Позднее наблюдается картина хронического персистирующего гепатита и лишь иногда — хронического активного гепатита и цирроза печени.

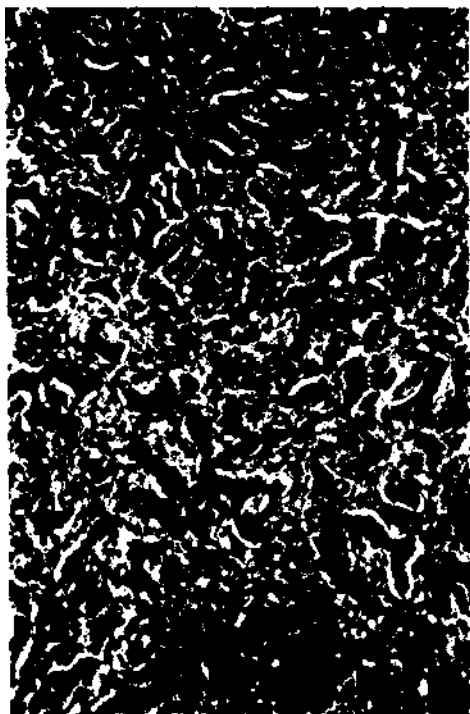


Рис. 24-1. Вирусный гепатит у трёхмесячного ребёнка. Видны некроз гепатоцитов и многоядерные гигантские гепатоциты. Отмечается очень тёмное окрашивание жёлчных тромбов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 115$.

Профилактика

Профилактика вирусного гепатита описана в главе 16.

Лечение

Лечение интерфероном (ИФН) переносится хорошо, его эффективность у детей европеоидной расы такая же, как у взрослых [7, 8, 107, 109]. В Китае, напротив, применение ИФН у детей дало неудовлетворительные результаты [75]. Эффективность интерферона при горизонтальном переносе гепатита В выше, чем при заражении во время родов [16, 17]. Факторы, предсказывающие хороший ответ на лечение, те же, что и у взрослых, в частности более чем двукратное повышение активности сывороточных трансаминаз и гистологические признаки активности процесса при исследовании биоптатов печени [107].

ГЕПАТИТ А

Гепатит А может распространяться в отделениях для новорождённых и протекать бессимптомно. Источником служит инфицированная кровь [91] или носитель из

числа персонала [64]. От детей заболевание передаётся взрослым и выходит за пределы отделения.

ГЕПАТИТ С

При наличии у матери анти-HCV они определяются также у ребёнка в первые 6 мес жизни вследствие пассивного переноса.

Если матери являются HCV-РНК-положительными, то существует возможность заражения ребёнка с появлением у него HCV-РНК [103], однако это происходит редко [79]. Не выявлено различий в передаче заболевания от ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин. При высокой концентрации HCV-РНК в сыворотке матери риск заражения ребёнка увеличивается [93] (рис. 24-2). Считается, что при грудном вскармливании заражения не происходит [74].

Гепатит С наблюдается в основном у детей, страдающих талассемией или перенёсших неоднократные гемотрансфузии либо гемодиализ [55].

Приблизительно у трети больных отмечается ответ на лечение ИФН [108].

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

CMV является широко распространённой инфекцией (см. главу 27). Заболеваемость среди младенцев, содержащихся в хороших гигиенических условиях, колеблется от 5 до 10%, а при плохих условиях достигает 80%.

Обычно заражение происходит трансплацентарно; у матери симптомы заболевания, как правило, отсутствуют. Возможна передача вируса с грудным молоком и компонентами крови. Врождённая инфекция у многих протекает бессимптомно.

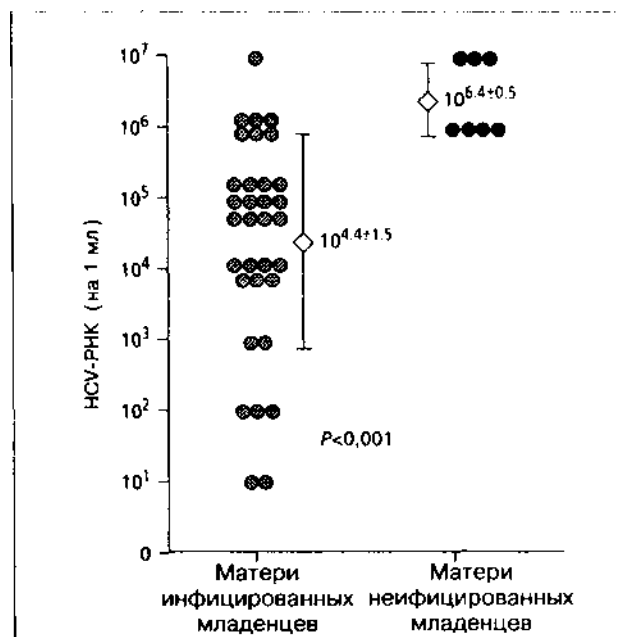


Рис. 24-2. Средние ($\pm$ стандартное отклонение) сывороточные титры HCV-РНК у 7 матерей младенцев, инфицированных HCV, и у 33 матерей неинфицированных младенцев.

Однако наблюдается и фульминантное течение болезни с выраженной желтухой, пурпурой, гепатоспленомегалией, неврологическими и лёгочными нарушениями. У выживших возможно длительное течение с персистенцией желтухи, гепатомегалии и синдрома «исчезновения жёлчных протоков» [36].

В эпителии жёлчных протоков и редко в гепатоцитах обнаруживают внутриядерные включения вируса. Для диагностики исследуют мочу или ткань *in situ* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [20].

ПРОСТОЙ ГЕРПЕС

При заражении во время родов от матери с генитальным герпесом у ребёнка может развиваться фульминантная вирусная инфекция с вовлечением печени и желтухой. В печени обнаруживают беловатые узелки, которые при гистологическом исследовании представляют собой очаги некроза с незначительной воспалительной реакцией или её отсутствием. Гигантские клетки отсутствуют, но иногда обнаруживают тельца-включения.

Описано развитие фульминантного гепатита у ребёнка, инфицированного вирусом простого герпеса типа VI [5].

Ганцикловир часто назначают с опозданием, когда уже развились массивные некрозы печени и хронический холестаз. Летальность достигает 70% [80].

СИНДРОМ ВРОЖДЁННОЙ КРАСНУХИ

При заболевании краснухой в I триместре беременности возможны аномалии развития плода, а также персистенция инфекции в неонатальном периоде и в течение дальнейшей жизни. Генерализованная вирусная инфекция поражает печень, мозг, лёгкие, сердце и другие органы.

Желтуха и гепатоспленомегалия появляются на 1-й или 2-й день жизни. Иногда отмечаются признаки холестаза. Активность сывороточных трансаминаз незначительно повышена.

При гистологическом исследовании печени выявляют жёлчь в набухших клетках Купффера и жёлчных протоках, очаговый некроз гепатоцитов и фиброз порталных трактов, относительное расширение очагов эритропоза, картину гигантоклеточного гепатита [123]. Вирус можно обнаружить в ткани печени при аутопсии или биопсии.

Обычно гепатит полностью разрешается.

При внутриутробном инфицировании *парвовирусом B19* возможно развитие тяжёлого гигантоклеточного поражения печени у новорождённых [81], а также фульминантной печёночной недостаточности и апластической анемии [69].

АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

У детей со снижением иммунной защиты вследствие алимфоплазии тимуса и агаммаглобулинемии возможна диссеминация вируса. Обнаруживают выраженный коагуляционный некроз и клетки с включениями. В сходных условиях такие же изменения встречаются при ветряной оспе.

Синдром приобретённого иммунодефицита

Заболевание имеет сходную картину у младенцев, детей более старшего возраста и взрослых с одним и тем же спектром инфекций, первичной лимфомой и саркомой Капоши. При гистологическом исследовании печени гигантоклеточная трансформация выражена в большей, а гранулематозные изменения — в меньшей степени [54]. Диффузная лимфоплазмозитарная инфильтрация сочетается с лимфоидной интерстициальной пневмонией.

Гепатит невирусной этиологии

ВРОЖДЁННЫЙ СИФИЛИС

Врождённый сифилис встречается крайне редко. Поражение внутренних органов возникает на поздних стадиях приобретённого сифилиса, однако оно весьма характерно при заражении плода [76]. В печени обнаруживают большое количество трепонем. Вовлечение печени в процесс приводит к развитию периделлюлярного цирроза с выраженной реакцией соединительной ткани. Обычно наблюдается желтуха. Диагноз устанавливают с помощью серологических методов.

ВРОЖДЁННЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ

Заражение происходит внутриутробно. В первые часы жизни развиваются желтуха, гепатомегалия, энцефаломиелит, хориоретинит и кальцификаты в мозге. Возможно более позднее появление симптомов в неонатальном периоде [26]. Диагноз устанавливают при обнаружении антител класса IgM к токсоплазме.

Изменения печени включают инфильтрацию портальных зон мононуклеарными клетками, признаки экстрамедуллярного кроветворения с заметным увеличением количества окрашиваемого железа. Могут обнаруживаться гистиоциты, содержащие токсоплазмы. Выраженность желтухи не соответствует степени повреждения печени, гемолиз может её усиливать. Поражение печени обычно не тяжёлое.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Незрелость ретикулоэндотелиальной системы новорождённого, сниженный уровень комплемента и опсопинов обуславливают нарушение способности печени и селезёнки к фагоцитозу бактерий.

Увеличение частоты заболеваний, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, особенно кишечной палочкой, в отделениях для новорождённых привело к нарастанию заболеваемости холестатической желтухой, обусловленной этими инфекциями.

К источникам инфекции относят пупочный сепсис, пневмонию, средний отит или гастроэнтерит. Диагностика иногда затруднена, так как проявления инфекции в первичном очаге могут быть незначительными или отсутствовать. У здорового с виду ребёнка внезапно появляется желтуха. Гепатомегалия отмечается не всегда, спленомегалия никогда не бывает значительной. Лейкоцитоз превышает $12 \cdot 10^9/\text{л}$. При посеве крови обычно отмечается рост микроорганизма. Следует произвести посев с культуры пуповины. Значение функциональных проб печени невелико.

Данные гистологического исследования печени не играют существенной роли. Выявляются неспецифические изменения с гипертрофией клеток Купфера и инфильтрацией портальных зон. При посеве биоптата печени роста микроорганизмов, как правило, не обнаруживают. Вероятно, причинами желтухи служат гемолиз, печёчно-клеточная дисфункция, а также холестаз, предположительно вследствие эндотоксемии.

Прогноз зависит от своевременности лечения и возраста ребёнка. Так, летальность у детей на 1-й неделе жизни составляет 80%, после 1-й недели – 25%. Показано лечение антибиотиками.

Иногда через несколько лет обнаруживают окклюзию воротной вены.

Абсцессы печени у детей более старшего возраста связаны с гематогенным распространением микроорганизмов. Треть таких больных страдают острым лейкозом.

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

У детей младшего возраста желтуха может быть связана с инфекцией мочевых путей. Заболевание у младенцев обычно возникает на 1-й неделе жизни, чаще у мальчиков, у которых, однако, отсутствуют пороки развития мочевых путей. Полагают, что в возникновении печёчной дисфункции играет роль эндотоксин.

Отсутствует увеличение массы тела, появляются лихорадка, желтуха и умеренно выраженная гепатомегалия, билирубинурия. При биопсии печени обнаруживают не-

специфический гепатит. Таким образом, у детей грудного и более старшего возраста с желтухой посев мочи является необходимым исследованием.

Идиопатический гепатит новорождённых

Этиология

Выявление специфических инфекционных и метаболических причин гепатита привело к тому, что диагноз «идиопатический гепатит новорождённых» ставится реже. Заболевание часто имеет семейный характер, тип передачи аутосомно-рецессивный. Семейные случаи заболевания могут отражать пока ещё не выявленные дефекты обмена жёлчных кислот. Прогноз при семейном типе заболевания хуже, чем при спорадическом.

Клинические проявления

Ребёнок может родиться мёртвым, умереть до развития желтухи или вскоре после её появления. Чаще непостоянная («флюктуирующая») желтуха появляется в первые 2 нед жизни, но может развиваться даже в сроки до 4 мес. Печень, а иногда и селезёнка увеличены, кал обесцвечен. Состояние ребёнка хорошее, массы тела увеличиваются, но возможно и замедление развития. Активность сывороточных трансаминаз обычно превышает 800 МЕ/л. Иногда обнаруживают тяжёлую гипопротромбинемию. Кал обесцвечен, в моче содержится билирубин. Уровень α -фетопroteина (α -ФП) зависит от тяжести поражения печени [70].

Гистологические изменения

Гистологические изменения неспецифичны и включают гигантоклеточную трансформацию, экстрамедуллярное кроветворение и воспалительную экссудацию в портальных трактах. Пролиферация жёлчных протоков выражена незначительно, возможен холестаз на уровне жёлчных канальцев.

Прогноз и лечение

Гепатит может медленно (в течение ряда месяцев) разрешиться или незаметно смениться внутрипеченочным холестазом (уменьшение количества жёлчных протоков или их гипоплазия). При 10-летнем наблюдении за 29 больными отмечено 2 случая смерти, а симптомы хронического заболевания печени имелись лишь у 2 детей [31].

Лечение симптоматическое. Для лучшего усвоения применяют триглицериды со средней длиной цепи. Необходимы меры по лечению и профилактике геморрагического диатеза. Кортикостероидная терапия неэффективна.

Холангиопатии у младенцев

Причины холестаза у младенцев разнообразны (рис. 24-3) [7].

Упрощённо их делят на внепеченочные, к которым относят такие заболевания, как кисты общего жёлчного протока или атрезия жёлчных путей, и внутрипеченочные, которые подразделяют на гепатит новорождённых и болезни жёлчных протоков, в том числе синдромную и несиндромную атрезию жёлчных путей. Возможно частичное совпадение проявлений идиопатического гепатита и несиндромной атрезии жёлчных путей.

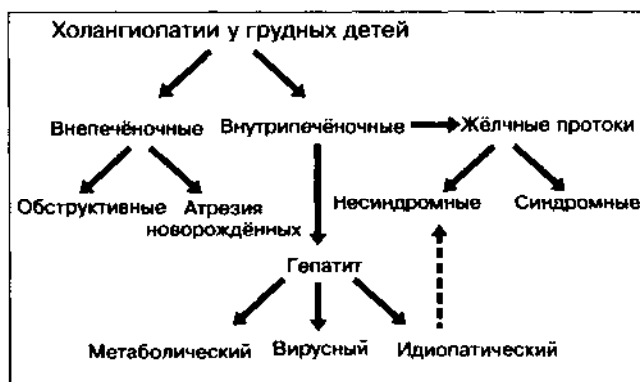


Рис. 24-3. Диагностический алгоритм при холангиопатиях у грудных детей.

Атрезия жёлчных путей

Атрезия жёлчных путей развивается во внутриутробном периоде (рис. 24-4). Во многих классификациях её относят к врождённым порокам, хотя в большинстве случаев она является результатом воздействия факторов внешней среды, часто инфекции, в период нормального внутриутробного развития или вскоре после рождения. В пользу инфекции как причинного фактора свидетельствует обнаружение при гистологическом исследовании признаков острого и хронического воспаления в ткани жёлчных протоков с их облитерацией. В подтверждение этого указывается также на способность реовируса 3 вызывать паренхиматозное повреждение печени и некрозы жёлчных путей у мышей [86]. Однако при исследовании с помощью ПЦР образцов ткани, полученных у младенцев с холестатическим поражением печени, вирус не обнаружен [121]. К возможным инфекционным причинам атрезии также относят CMV [36, 46] и вирус краснухи [123].

Дефекты развития печёочной артерии могут быть причиной ишемического фиброза внепечёночных жёлчных путей [50].

Атрезия жёлчных путей редко имеет семейный характер [66].

С гепатитом новорождённых и атрезией могут сочетаться такие хромосомные аномалии, как трисомия 17–18 и синдром Дауна [4], однако это наблюдается редко.

Причиной атрезии является не нарушение образования жёлчных протоков, а их разрушение на определённом этапе эмбрионального развития [131]. Гистологические данные позволяют установить стадию, на которой они начинают разрушаться. На ранней стадии развития протоковой пластинки выявляется атрофия или некроз клеток, выстилающих аномальные цилиндрические протоки; для более поздней стадии характерны уменьшение и инволюция нормальных протоков.

Степень разрушения жёлчных протоков может быть различной — от полного отсутствия, называемого *атрезией*, до *выраженного уменьшения их числа*. Прогноз зависит от распространённости процесса и его продолжительности после рождения. Дети с полной атрезией обычно умирают в возрасте до 5 лет. Ребёнок с уменьшением количества жёлчных протоков может дожить до взрослого возраста.

Выделяют также синдромную форму снижения количества жёлчных протоков (синдром Алажиля) [3]. Диагностику облегчают характерные особенности лица, изменения скелета, сердечно-сосудистой системы и глаз.

Внепечёночная атрезия жёлчных путей

Возможны аномалии на любом участке жёлчных путей. У 25% больных обнаруживают пороки развития других органов [68, 83]. Иногда жёлчные протоки отсутствуют уже при рождении, в других случаях они имеются, однако в перинатальном периоде

начинается процесс склерозирования, приводящий к разрушению жёлчных протоков. Существует также приобретённое прогрессирующее заболевание жёлчных путей.

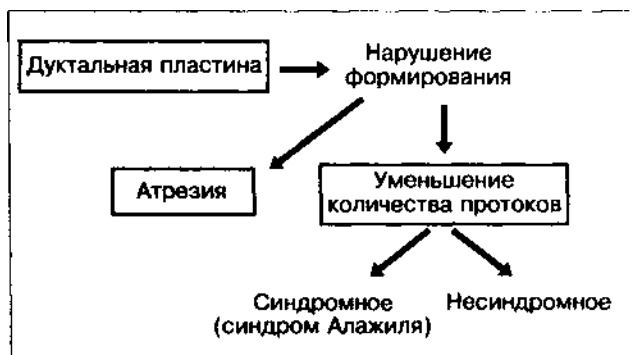


Рис. 24-4. Холангиопатии у младенцев. Механизмы развития атрезии жёлчных путей во внутриутробном периоде.

Эмбриогенетические аспекты

Обнаруживают нарушение развития путей оттока жёлчи из зачатка примитивной передней кишки. Жёлчный пузырь может отсутствовать или быть единственной составной частью жёлчных путей, открываясь непосредственно в двенадцатиперстную кишку. Более частым пороком является нарушение образования просвета в сплошном зачатке билиарной системы, которое обычно отмечается на отдельном участке и иногда — на всём протяжении жёлчных путей.

Морфологические изменения

Протоки отсутствуют или замещены фиброзными тяжами. Локализация и протяжённость участка атрезии различны. Во внепеченочных жёлчных путях и жёлчном пузыре жёлчь отсутствует.

Возможно изолированное вовлечение пузырного протока; при этом жёлчный пузырь представляет собой кисту со слизью; клинического значения это поражение не имеет. При вовлечении общего жёлчного или печёчного протока возникает характерный синдром атрезии жёлчных путей с тяжёлой холестатической желтухой.

При биопсии печени выявляют признаки холестаза с различным количеством гигантских клеток; отчетливо определяются пролиферирующие жёлчные протоки с фиброзированием по билиарному типу. Количество междольковых протоков уменьшено. Картина по существу является диагностической.

Клинические проявления

Внепеченочная атрезия жёлчных путей встречается у 1 из 10 000 новорождённых любой расы,



Рис. 24-5. Внутрипеченочная атрезия жёлчных путей (синдром Алажиля) у 4-летнего ребёнка. На кистях рук, в особенности на разгибательной поверхности, отложения холестерина. Обращают на себя внимание тёмный цвет кожи и белые ногтевые ложа. Впоследствии ксантомы исчезали спонтанно. Больной осмотрен в возрасте 19 лет: состояние относительно удовлетворительное.

чаще у девочек, чем у мальчиков. По наследству не передаётся.

К концу 1-й недели жизни у ребёнка появляется желтуха, которая сохраняется в дальнейшем. Возникает сильный и нарастающий кожный зуд. Отмечается потемнение мочи, кал светлый, хотя небольшое количество пигмента попадает в кишечник, возможно, благодаря кишечной секреции. Активность сывороточных трансаминаз редко превышает 300 МЕ/дл. В первые 2 мес пища усваивается хорошо, затем питание нарушается. Дети обычно умирают в возрасте до 3 лет. Уровень холестерина в сыворотке может быть очень высоким, появляются кожные ксантомы (рис. 24-5). Длительная стеаторея может вызывать остеомалацию {жёлчный рахит}.

Причинами смерти являются интеркуррентная инфекция, печёочно-клеточная недостаточность и кровотечение вследствие недостаточности витамина К или варикозного расширения вен пищевода. Асцит появляется поздно, в терминальной стадии заболевания.

Прогноз

Прогноз неблагоприятный, за исключением больных с изолированным поражением пузырного протока или гипоплазией и неполной облитерацией жёлчных протоков. Радикальное хирургическое лечение возможно лишь у небольшого числа больных.

Хирургическое лечение

У больных с проходимыми проксимальными отделами жёлчных протоков и слепо заканчивающимися дистальными отделами возможна *коррекция* порока развития путём создания Y-образного анастомоза общего жёлчного протока с выключенной по Ру петлёй тощей кишки. Такой вариант атрезии встречается чрезвычайно редко (< 5%).

У большинства новорождённых обнаруживают *некорригируемую* атрезию из-за непроходимости внепеченочных жёлчных протоков, при которой можно *выполнить операцию Касаи (печёночная портоэнтеростомия)*. Резецируют систему протоков на уровне ворот печени, после пересечения проксимального отдела общего печёночного протока его анастомозируют с кишкой. Основой для создания жёлчного дренажа служит наличие в рубцово-изменённых, «непроходимых» внепеченочных жёлчных путях мелких протоков, которые сообщаются с внутрипеченочными жёлчными путями и после хирургического пересечения могут стать путём оттока жёлчи от печени в подведённую кишку.

С большой вероятностью жёлчную атрезию можно предположить у новорождённого с постоянной желтухой в течение 6 нед, обесцвеченным калом и тёмной мочой. Необходимо тщательное обследование для исключения синдрома гипоплазии жёлчных путей, при котором прогноз относительно благоприятный и желтуха может уменьшиться без портоэнтеростомии. Операцию Касаи производят детям в возрасте 2 мес. После 5 мес она неэффективна в связи с исчезновением мелких протоков в области ворот печени. При своевременном вмешательстве оттока жёлчи можно добиться у 86% больных [83]. Успешное раннее выполнение операции Касаи обеспечивает развитие ребёнка, пока не возникнет необходимость в трансплантации печени. К осложнениям послеоперационного периода относят холангит, прогрессирующую портальную гипертензию и печёночную недостаточность. Успех вмешательства определяется ранним возрастом, размерами резидуальных протоков, отсутствием восходящего холангита и быстротой прогрессирования заболевания печени и жёлчных протоков.

По данным наблюдения за 122 больными, через 10 лет после операции Касаи в живых осталась одна треть, однако только у 11 не отмечалось портальной гипертензии и биохимических изменений. После выполнения 241 портоэнтеростомии из 71 больного в возрасте 10–23 лет только у 10 не было признаков заболевания печени [130]. У 80% выживших в итоге возникла необходимость в трансплантации печени [69], выполнению которой не препятствовала операция Касаи в анамнезе, если не использовались сложные методики выключения петли кишки и наложения энтеростом.

Трансплантация печени показана больным с уровнем билирубина в сыворотке более 10 мг% (170 мкмоль/л) или 5 мг% в сочетании с тяжёлым варикозным расширением вен пищевода [58]. Показаниями также являются увеличение ПВ и эпизоды кровотечения [92]. Трансплантация печени обсуждается в главе 35.

Синдром атрезии внутрипеченочных жёлчных протоков (синдром уменьшения количества жёлчных протоков)

Причиной внутрипеченочного холестаза у детей раннего возраста может быть одно из известных заболеваний, например недостаточность α_1 -антитрипсина. При этом характерные ШИК-положительные клетки обнаруживают в биоптатах печени ребёнка с возраста 2 мес. Признаки врождённого нарушения метаболизма жёлчных кислот могут появиться в первые 6 мес жизни.

В большинстве случаев, однако, причины синдрома неясны. На ранних стадиях гистологические изменения могут соответствовать идиопатическому гепатиту новорождённых. По мере прогрессирования процесса жёлчные протоки исчезают и развивается картина билиарного цирроза. Это даёт возможность предположить, что процесс начинается с гепатита, часто вирусного, перенесённого в неонатальном периоде или внутриутробно, приводящего к гипоплазии жёлчных путей [47]. Как правило, вызвавший заболевание вирус идентифицировать не удаётся, но иногда на возбудитель указывает сочетание синдрома с врождёнными пороками сердца, нейросенсорной тугоухостью или ростом титра антител к вирусу краснухи. Этиологическими агентами могут быть также реовирус 3 [86], CMV и EBV [36].

Клинические проявления

Обычно желтуха развивается в первые 3 дня жизни, но может появиться на 3–4-й неделе.

Возможно, идиопатическая дуктопения взрослых с первыми проявлениями в возрасте 16–22 лет является формой несиндромного уменьшения количества междольковых жёлчных протоков у детей с поздним началом заболевания [17].

Биохимические изменения

Обнаруживают признаки хронического холестаза с чрезвычайно высоким уровнем ГГТП, холестерина в сыворотке и появлением ксантом в возрасте старше 1 года (см. рис. 24-5). Концентрация жёлчных кислот в сыворотке повышена.

Гистологические изменения печени [56]

К ранним (менее 90 дней) изменениям относят холестаз, уменьшение количества жёлчных протоков, воспаление и фиброз. Могут выявляться гигантские клетки. При электронной микроскопии обнаруживают аномалии жёлчных протоков.

Позднее развивается картина гипоплазии внутри-печёночных жёлчных протоков, нарастающего фиброза портальных трактов и в итоге цирроза печени.

АРТЕРИОПЕЧЁНОЧНАЯ ДИСПАЗИЯ (СИНДРОМ АЛАЖИЛЯ)

Артериопечёночную диспазию называют также синдромом обеднения жёлчных протоков. Она распространена во всем мире.

Признаки хронического внутрипеченочного холестаза возникают у младенцев или детей раннего возраста [116]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной экспрессией и пенетрантностью. Обнаружена делеция короткого плеча в хромосоме 20 [44].

Лицо больных треугольной формы с широким выпуклым лбом, глубоко посаженными глазами, уплощенным носом и острым подбородком (рис. 24-6). Обычно обнаруживают гепатоспленомегалию. Изменения скелета включают укороченные дистальные фаланги и деформацию тел позвонков в форме бабочки. Выявляют различные изменения глаз, в том числе пигментацию сетчатки и задний эмбриотоксон [13]. Имеются данные об аномалиях развития почек [127]. Часто обнаруживают стеноз периферических ветвей лёгочной артерии [83].

При биопсии печени число междольковых жёлчных протоков уменьшено, они могут также отсутствовать, уменьшено количество портальных зон [43]. В связи с небольшой выраженностью фиброза цирроз печени и портальная гипертензия не развиваются. Однако для диагностики синдрома Алажиля данные биопсии печени не являются решающими.

Больные доживают до взрослого возраста с различной выраженностью умственной отсталости и отставания в росте, ксантоматоза и кожного зуда (рис. 24-7) [47]. Может развиваться ГЦК [60, 61], которая иногда носит семейный характер [101]. В целом с течением времени состояние улучшается.



Рис. 24-6. Синдром атрезии жёлчных путей (Алажиля). У 5-летнего мальчика треугольное лицо, глубоко посаженные глаза и уплощенный нос. Острота зрения у ребёнка снижена. В возрасте 19 лет он чувствует себя хорошо, умственное развитие нормальное, однако рост карликовый. **См. также цветную иллюстрацию на с. 785.**

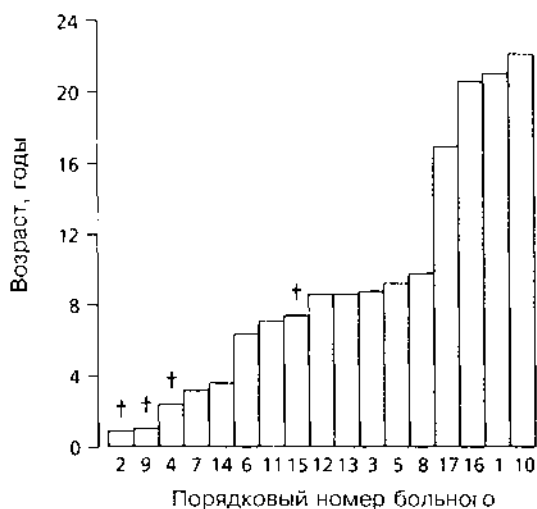


Рис. 24-7. На гистограмме представлен возраст 17 детей с хроническим внутрипеченочным холестазом. +— умершие больные.

По данным длительного наблюдения, охватывавшего 80 больных, только у 4 из 21 умершего причиной смерти была печёночная недостаточность [2]. У пациентов могут быть здоровые дети.

Сопутствующие пороки сердечно-сосудистой системы делают трансплантацию печени опасной [129].

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ [1]

Всасывание кальция и витамина D нарушено, что ведёт к жёлчному рахиту. По той же причине часто отмечается недостаточность витамина А, несмотря на его нормальное депонирование в печени [94]. Необходимо внутримышечное введение витаминов А (50 000 МЕ), D (50 000 МЕ) и К, (5 мг) каждые 4 нед. Ребёнку рекомендуют пить снятое молоко.

У грудных детей с холестазом особое значение имеет недостаточность витамина Е (см. главу 13), приводящая к дегенеративному нервно-мышечному синдрому и арефлексии. Витамин Е вводят внутримышечно в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. Возможно также пероральное применение D- α -токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцината в дозе 15–25 МЕ/кг в сутки [119]. При появлении неврологических изменений внутримышечное введение витамина Е позволяет добиться их стабилизации, но не регресса [118].

Для приготовления пищи используют растительное масло, содержащее триглицериды со средней длиной цепи жирных кислот (кокосовое), добавляя его также в овощные и фруктовые пюре.

В связи с тенденцией к уменьшению костной массы кортикостероиды абсолютно противопоказаны; кроме того, они замедляют рост и в любом случае не являются средствами для постоянного приёма.

При неполном холестазе назначают холестирамин, который из-за неприятного вкуса рекомендуют принимать вместе с яблочным пюре, томатным соком или шоколадным сиропом. Это позволяет уменьшить выраженность ксантом и кожного зуда и снизить концентрацию липидов, жёлчных кислот и билирубина в сыворотке.

Урсодезоксихолевую кислоту (10 мг на 1 кг массы тела) назначают в 2 приёма (после обеда и ужина), что позволяет уменьшить кожный зуд и снизить активность сывороточных ферментов.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Холестаз развивается у крайне ослабленных или недоношенных детей с низкой массой тела при рождении. У таких детей обычно имеются и другие причины развития холестаза. Диагноз устанавливают путём их исключения. Заболевания, связанные с инфекцией или нарушением пассажа пищи по пищеварительному тракту, предрасполагают к развитию гипербилирубинемии [65].

Через 1–2 нед отмечают стабильно высокий уровень конъюгированного билирубина в сыворотке, который нарастает при продолжении парентерального питания.

При биопсии печени выявляются неспецифические изменения с признаками внепеченочной обструкции жёлчных путей. Возникает жёлчный сладж с образованием камней.

Холестаз сохраняется в течение всего времени парентерального питания и исчезает через несколько недель или месяцев после его прекращения. В отдельных случаях переход на энтеральное питание после развития желтухи не останавливает прогрессирование заболевания печени [88]. Если парентеральное питание не может быть прекращено, развивается билиарный цирроз печени с возможным летальным исходом. Парентеральное введение смеси, лишённой аминокислот, в сочетании с энтеральным введением аминокислот может предотвратить развитие холестаза [41].

Холестаз развивается как следствие нарушенной энтерогепатической циркуляции жёлчных кислот с последующим уменьшением образования жёлчи, её стазом и сладжем.

НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ЖЁЛЧНЫХ КИСЛОТ

Основным фактором секреции жёлчи, зависимой от жёлчных кислот, являются первичные жёлчные кислоты. Нарушение их синтеза приводит к снижению тока жёлчи, нарушению процессов транспорта и холестазу [114]. Нарушение обмена жёлчных ки-

слот может быть причиной 2–5% идиопатических холестатических заболеваний печени у детей [124].

Недостаточность 3β-гидрокси-C27-стероиддегидрогеназы-изомеразы лежит в основе холестаза, не сопровождающегося кожным зудом, с нормальной активностью ГТП и уровнем жёлчных кислот в сыворотке [53]. К холестазу также приводит *недостаточность δ4-3-оксостероид-5β-редуктазы* [28].

У трёхмесячного мальчика обнаружено сочетание холестаза и гигантоклеточного гепатита с аномальным синтезом неустойчивых *сульфатированных холеновых кислот* [24]. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Нарушенное превращение копростановой кислоты в вариновую обуславливает развитие *копростанацидемии*, что сопровождается неуклонным прогрессированием холестаза. Смерть наступает в возрасте до 2 лет.

Церебροгепаторенальный синдром Зельвегера — состояние с тяжёлым холестазом и аутосомно-рецессивным типом наследования, заканчивающееся летально. Вероятно, причиной его служит нарушение β-окисления в пероксисомах.

Лечение

Заместительная терапия экзогенными жёлчными кислотами стимулирует ток жёлчи, зависимый от жёлчных кислот, и уменьшает образование токсичных жёлчных солей. Состояние существенно улучшается после приёма хенодезоксихолевой, урсодезоксихолевой и холевой кислот [24, 52, 124]. Кожный зуд стихает, снижаются активность сывороточных трансаминаз и уровень билирубина в сыворотке.

БОЛЕЗНЬ БАЙЛЕРА (СЕМЕЙНЫЙ ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ)

Заболевание описано в главе 13 [133].

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ

У новорождённых с идиопатическим гипопитуитаризмом обнаруживают тяжёлую гипогликемию, гепатомегалию и постоянную конъюгированную гипербилирубинемия [59].

СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У НОВОРОЖДЁННЫХ

При этом синдроме у новорождённых выявляют холестаз и гепатит [106], а также характерные для волчанки кожные изменения и врождённую блокаду сердца.

СПОНТАННАЯ ПЕРФОРАЦИЯ ЖЁЛЧНЫХ ПРОТOKОВ

Патология развивается до трёхмесячного возраста; обычно происходит перфорация передней стенки общего жёлчного протока вблизи места впадения пузырного протока. У ребёнка бывают рвота без примеси жёлчи и ахоличный кал. Желтуха умеренно выражена, перемежающаяся. Появляются грыжи брюшной стенки и зелёное окрашивание мошонки. При холангиографии обнаруживают блокаду пузырного протока и подтекание жёлчи из печёночного протока. Оперативное вмешательство эффективно.

БОЛЕЗНИ ЖЁЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ЖЁЛЧНЫЕ КАМНИ [102]

Сладж пузырной жёлчи и холестаз часто возникают при полном парентеральном питании. Фитостеринемия при недостаточном содержании жёлчных солей также служит

предрасполагающим фактором жёлчного сладжа и повреждения печени [23]. Камни, образующиеся в результате стаза жёлчи, могут вызвать перфорацию жёлчных протоков.

Причины образования пигментных камней в дистальном отделе общего жёлчного протока не всегда очевидны; при этом могут иметь значение острый гастроэнтерит с бурным размножением бактериальной микрофлоры, дегидратация или небольшие структурные аномалии конечного отдела общего жёлчного протока.

Сходная картина может развиваться при желтухе новорождённых, обусловленной функциональной незрелостью печени или гемолитической болезнью. Это состояние называют *синдромом сгущения жёлчи*.

Лечение заключается в открытом или эндоскопическом промывании жёлчных протоков; необходимости в холецистэктомии нет.

У детей старшего возраста холецистит и жёлчные камни обнаруживают при заболеваниях крови или таких врождённых пороках, как кисты общего жёлчного протока или атрезия жёлчных путей. Установлена связь недостаточности IgA с жёлчным сладжем и камнями жёлчных путей [27].

У детей старшего возраста с наличием жёлчных камней часто отягощён семейный анамнез.

Склерозирующий холангит у грудных детей может проявляться как прогрессирующий внутрипеченочный холестаз, приводящий к терминальной стадии билиарного цирроза ещё в детском возрасте [29]. Возможен аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания. Оно может сочетаться с неспецифическим язвенным колитом, аутоиммунным гепатитом, гистиоцитозом X и иммунодефицитами [117]. Прогноз неблагоприятный (см. главу 15).

Синдром Рейе

В 1963 г. Рейе и соавт. описали синдром, включающий острую энцефалопатию и жировую дистрофию внутренних органов [104].

Этиология и эпидемиология

Синдром развивается после почти всех известных вирусных заболеваний, особенно во время эпидемий, чаще зимой или весной. Различают инфекционную фазу и фазу энцефалопатии. Наиболее часто ему предшествуют грипп, обусловленный вирусом А или В, либо ветряная оспа.

Данные о роли салицилатов противоречивы. По результатам большого исследования, риск развития синдрома Рейе зависит от дозы препарата [99]. Действительно, после отказа от салицилатов при респираторных инфекциях у детей распространённость синдрома Рейе снизилась. Однако в Австралии снижение заболеваемости не было связано с уменьшением приёма салицилатов [95].

К другим возможным экзогенным факторам относятся афлатоксин, множественные укусы шершней [132] и инсектициды.

Развитие синдрома Рейе зависит от географических различий. Наибольшая заболеваемость в США отмечается среди детей старшего возраста и подростков, а в Австралии и Великобритании две трети заболевших — дети в возрасте до 3 лет [95]. В США отмечено более лёгкое течение заболевания, чем в Великобритании и Австралии.

Клинические проявления

Синдром Рейе с одинаковой частотой обнаруживают у мальчиков и у девочек, обычно в возрасте до 14 лет, однако описаны случаи заболевания у взрослых [82]. Через 3–7 дней после гриппоподобного состояния у ребёнка появляются неукротимая рвота и прогрессирующие неврологические расстройства. Характерными симптомами энцефалопатии являются неадекватное поведение, раздражительность и апатия. Сонливость переходит в ступор и затем в кому. Желтуха возникает редко.

Мягкая форма (I степень) синдрома Рейе проявляется рвотой и изменениями функциональных печёночных проб после инфекционного заболевания верхних дыхательных путей или ветряной оспы [73].

При тяжёлом течении через 4–10 ч после появления симптомов развивается вклинение продолговатого мозга и наступает мозговая смерть.

Биопсия печени

Обнаруживают мелкокапельное ожирение. При электронной микроскопии выявляют набухание и изменение формы митохондрий и множество пероксисом.

Активность сукцинатдегидрогеназы снижена или не определяется.

Изменения в других органах

В почках обнаруживают жировую дистрофию проксимальных канальцев. Миокард также в состоянии жировой дистрофии; отмечается выраженный отёк мозга. При электронной микроскопии изменения митохондрий нервных клеток напоминают таковые в печени.

Лабораторные исследования

В печени острое повреждение митохондрий сочетается со снижением активности митохондриальных ферментов. Повышение концентрации аммиака и снижение уровня цитруллина в крови могут объясняться снижением активности ферментов цикла Кребса. При исследовании аминокислот в сыворотке обнаруживают высокий уровень глутамина, аланина и лейцина. Гипогликемия выявляется приблизительно в 50% случаев, чаще при тяжёлом течении заболевания и у детей в возрасте до 2 лет, что, возможно, является следствием подавления цикла лимонной кислоты. Повреждение митохондрий ведёт к нарушению окисления жирных кислот, их концентрация в крови возрастает. Повышается активность сывороточных трансаминаз. Увеличение ПВ более чем на 3 с в сочетании с уровнем аммиака в сыворотке выше 100 мкг% свидетельствует о серьёзном прогнозе [49]. Как правило, нарушена свёртываемость крови.

Синдром Рейе относится к митохондриальным цитопатиям (см. главу 25). Некоторые педиатры ставят под сомнение существование этого синдрома и считают, что в основе заболевания лежит неизвестное нарушение обмена веществ.

Лечение

При синдроме Рейе первыми появляются признаки заболевания печени. Однако причиной смерти этих больных является отёк мозга, что и определяет проведение дегидратационной терапии в сочетании с тщательным уходом. Специфического лечения не существует.

Заболевания, подобные синдрому Рейе

Состояние, подобное синдрому Рейе с его клиническими, биохимическими и гистологическими особенностями, может развиваться при различных нарушениях обмена веществ [39].

У детей младшего возраста при этом очень важно исключить изменения в цикле мочевины, процессе митохондриального β -окисления жирных кислот и особенно недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней и большой длиной цепи [41, 128]. Для исключения этих нарушений обмена веществ необходимо проведение специальных исследований. Мочу и сыворотку крови больных замораживают для последующего исследования в специализированных центрах. В отличие от синдрома Рейе, при обменных нарушениях митохондрии при электронной микроскопии биоптата печени не изменены. Таким образом, целесообразно провести это исследование.

Цирроз печени у детей

Причины цирроза печени у грудных детей и детей младшего возраста разнообразны, часто встречается криптогенный цирроз.

У детей старшего возраста и в период полового созревания обнаруживают *хронический аутоиммунный гепатит*, который обычно поддается лечению преднизолоном (см. главу 17).

Иногда цирроз печени развивается как следствие *гигантоклеточного гепатита новорождённых*, а также некоторых вирусных инфекций неонатального периода, например гепатита В или С.

Гемохроматоз новорождённых наследуется, вероятно, по аутосомно-рецессивному типу. Иногда он сочетается с аномалиями жёлчных кислот и недостаточностью окислительного фосфорилирования в митохондриях [112]. Его первым проявлением может быть фульминантная печёночная недостаточность у новорождённых [84].

Накопление железа в организме у детей обычно связано с переливаниями крови при анемии, часто в результате талассемии. Однако наследственный гемохроматоз может развиваться у детей уже в возрасте 2 лет [33]. Половых различий в заболеваемости не отмечено. Вовлечение в процесс миокарда нередко ведёт к летальному исходу. Часто наблюдается гипогонадизм.

Цирроз печени может развиваться *при болезни Вильсона, галактоземии, болезни Фанкони, гликогенозе IV типа и муковисцидозе*.

В тропиках синдром квашиоркора не приводит к циррозу печени; *при веноокклюзионной болезни* отмечается фиброз зоны 3 с формированием впоследствии цирроза.

Врождённый фиброз печени иногда служит причиной портальной гипертензии, однако изменения печени не являются цирротическими.

Билиарный цирроз печени может быть следствием холестатических синдромов и *недостаточности α_1 -антитрипсина*.

Цирроз печени, обусловленный сердечной недостаточностью, у детей развивается редко, за исключением больных с констриктивным перикардитом.

Клинические проявления

Обычно имеется выраженная портальная гипертензия. Селезёнка увеличена в большей степени, чем у взрослых. Гепатоспленомегалия нередко впервые выявляется во время диспансеризации в школе или при госпитализации по иному поводу. Отчётливо видны сосудистые звёздочки. Задержки роста не отмечается. У подростков «ростовой скачок» даже может быть особенно значительным, так что рост таких детей превышает норму (рис. 24-8).

В период полового созревания у мальчиков и девочек возможно появление акне, лунообразного лица и стрий; для девочек характерна аменорея, для мальчиков — гинекомастия.

Сравнительно неактивная стадия может продолжаться годы. При декомпенсации появляется и нарастает желтуха, активность сывороточных трансаминаз и уровень глобулинов в сыворотке значительно повышены. Возникновение прекомы сопровождается манией, рыданиями, судорогами и

«взрывным» поведением. На поздней стадии обычно возникает асцит. При варикозном расширении вен пищевода склеротерапия переносится хорошо.

Прогноз различный и зависит от этиологии, однако у детей перспективы лучше, чем у взрослых со сходной тяжестью декомпенсации.

Индийский детский цирроз

Заболевание встречается в индусских семьях среднего класса, распространено в сельской местности по всей Индии. Болеют мальчики и девочки в возрасте 1–3 лет. Семейный характер цирроза печени может указывать на роль генетических факторов или на влияние сходных условий окружающей среды. Смерть обычно наступает

вследствие печёночной недостаточности в течение 1 года с момента установления диагноза.

К гистологическим признакам относят тяжёлое повреждение гепатоцитов, которые могут содержать гиалин Мэллори и окружены полиморфноядерными лейкоцитами. Впоследствии развивается микронодулярный цирроз печени. Картина напоминает изменения при остром алкогольном гепатите, без жировых изменений.

Содержание меди в гепатоцитах, преимущественно в цитоплазме, значительно возрастает. В печени здоровых братьев и сестёр избыточного накопления меди не отмечается.

Употребление молока домашних животных из медной или латунной посуды обуславливает избыточное поступление меди в организм [11]. Профилактика состоит в изменении условий питания ребёнка.

Алкалоиды также могут иметь определённое значение [87].

Отсутствие кольца Кайзера–Флейшера и нормальный уровень церулоплазмينا в сыворотке позволяют исключить болезнь Вильсона.

Применение пенициллина продлевает больным жизнь и, по данным гистологического исследования, ведёт к выраженному снижению активности процесса в печени [100, 126].

Неиндийский детский цирроз (медьассоциированное заболевание печени) [5]

У детей в других странах выявлено заболевание печени, неотличимое от индийского детского цирроза [71, 89, 111] и получившее название медьассоциированного заболевания печени [5]. Вероятно, оно не связано с повышенным содержанием меди в питьевой воде, а имеет генетическую природу [111]. У детей с циррозом печени, принадлежащих к местному населению Канады, обнаруживают повышенное содержание меди и цинка [98].

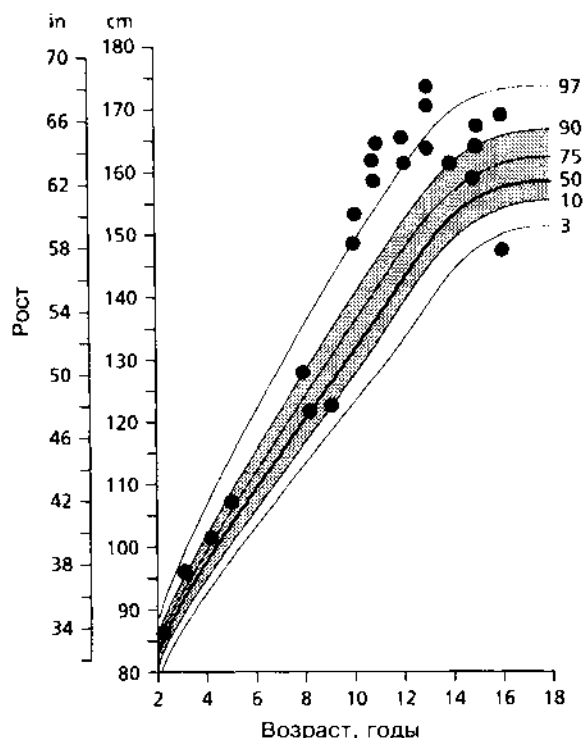


Рис. 24-8. Цирроз печени у девочек. Отмечается более высокий, чем у 90% популяции, рост детей в возрасте 10–13 лет.

Фетальный алкогольный синдром

При этом синдроме выявляется гепатомегалия и повышенная активность сывороточных трансаминаз, а также жировая печень с портальным и пресинусоидальным фиброзом. Подобные морфологические изменения обнаруживают при алкогольной болезни печени у взрослых [72].

Идиопатический стеатогепатит

Идиопатический стеатогепатит развивается у детей с ожирением в возрасте полового созревания. Диагноз устанавливают с помощью биопсии печени [6].

Гамартомы

Эти врождённые доброкачественные изменения печени выявляются в первые 2 года жизни как объёмные образования в животе. Они могут быть случайно обнаружены при аутопсии, их следует отличать от злокачественных опухолей. Гамартомы состоят из беспорядочно расположенных печёночных клеток всех видов, особенно клеток жёлчных протоков и фибробластов, содержат центральные вены и, как правило, имеют строение кисты. Лечение не требуют.

Нодулярная регенераторная гиперплазия

Проявлениями служит гепато- или спленомегалия в сочетании с портальной гипертензией или без неё. Может развиваться при опухолевых заболеваниях или приёме противосудорожных и других препаратов [85].

Опухоли печени

Опухоли печени описаны также в главе 28. Первичные опухоли у детей младшего возраста встречаются редко. В двух третях случаев их обнаруживают на первом году жизни. Опухоли могут развиваться из гепатоцитов и/или поддерживающих структур. Вторичные опухоли крайне редки, обычно наблюдаются при нейробластоме надпочечников.

Диагноз

Биохимические показатели могут быть не изменены. Самыми частыми отклонениями являются высокая активность ГГТП и повышенный уровень α_2 -глобулина в сыворотке. Возможно увеличение концентрации α -фетопroteина. Локализацию и размеры опухоли необходимо уточнить с помощью УЗИ, КТ и, при необходимости, ангиографии.

Прицельная биопсия печени обычно служит надёжным методом подтверждения диагноза.

Мезенхимальная гамартома

Мезенхимальная гамартома — редкая аномалия развития, в основном жёлчных протоков. Обнаруживается у детей младше 2 лет. Лечение консервативное, при необходимости гамартому иссекают [30].

Злокачественная мезенхимома (недифференцированная саркома)

Выявляется у детей в возрасте 6–12 лет. При гистологическом исследовании определяется саркома с розовыми ШИК-положительными включениями в цитоплазме. Опухоль иссекают, затем назначают химиотерапию [18]. Имеются данные о длительной выживаемости больных [122].

Аденомы

Аденомы – редкие опухоли, не склонные к озлокачествлению, которые со временем могут подвергаться обратному развитию. Состоят из балок гепатоцитов, имеют фиброзную капсулу. Лечение консервативное.

Гепатоцеллюлярная карцинома

ГЦК обычно обнаруживают у детей старше 5 лет, чаще у мальчиков. Как правило, это крупная одиночная опухоль с поздним метастазированием. Цирроз печени может отсутствовать.

В большинстве случаев причиной служит вирусный гепатит В или С, особенно на Дальнем Востоке [19, 134]. ГЦК может также развиваться при гигантоклеточном гепатите, атрезии жёлчных путей, поликистозе печени (включая врождённый фиброз печени), тирозинозе и гликогенозах.

Проявления заболевания включают уменьшение массы тела, вздутие живота, как правило, в правом верхнем квадранте, боли, асцит и желтуху. Иногда в опухоли обнаруживают очаги обызвествления.

Лечение

Единственным обнадеживающим методом лечения является удаление опухоли, однако сделать это удаётся редко. Рост и развитие ребёнка после лобэктомии не нарушаются. Для уменьшения размеров опухоли перед резекцией применяют химиотерапию.

У больных с фиброламеллярной формой прогноз значительно лучше и чаще имеется возможность удаления опухоли.

Гепатобластома

Эта редкая опухоль состоит из эпителиального и мезенхимального элементов, обычно выявляется у детей в возрасте до 3 лет и приводит к смерти в возрасте до 5 лет.

Сообщалось о её сочетании с гем и гипертрофией, опухолью Вильмса, фетальным алкогольным синдромом и полипозом толстой кишки у матери [63]. Продукция опухолью хорионического гонадотропина может приводить к преждевременному половому созреванию.

Иногда опухоль сочетается с гиперхолестеринемией.

Химиотерапия может увеличить продолжительность жизни больного и сделать возможной резекцию печени. Трансплантация печени приводит к снижению уровня хорионического гонадотропина [48].

Прогноз определяется степенью дифференцировки опухоли [42].

Гемангиоэндотелиома у грудных детей

Эта сосудистая, обычно доброкачественная опухоль у грудных детей состоит из выстланных эндотелием каналов, имеющих размеры капилляров [117], и может сочетаться с гемангиомами кожи. Выявляется в возрасте до 6 мес как объёмное образование в животе. Наличие артериовенозных шунтов в опухоли обуславливает раз-

витие сердечной недостаточности. В эпигастральной области иногда выслушивается систолический шум. При разрыве опухоли развивается гемоперитонеум. Опухоль часто сочетается с пороками развития.

Микроангиопатический гемолиз в аномальных, извитых, узких сосудах опухоли приводит к тяжёлой анемии и тромбоцитопении.

При КТ выявляется типичная картина гемангиомы. Для динамического наблюдения используют УЗИ [120].

Лечение симптоматическое. При рефрактерной сердечной недостаточности или разрыве опухоли производят эмболизацию ветвей печёчной артерии [9]. Прогноз благоприятный.

Лечение

При опухолях типа первичной карциномы единственной надеждой на излечение служит иссечение опухоли. При доброкачественных заболеваниях эта операция приводит к излечению больного. Даже при злокачественных новообразованиях возможно выздоровление, так как опухоли обычно одиночные, крупные и поздно метастазируют. В любом случае часто используют паллиативное лечение. После лобэктомии печени нарушений роста и развития ребёнка не происходит.

При невозможности резекции печени прогноз чрезвычайно неблагоприятный.

Трансплантация печени

Трансплантация печени у детей имеет особое значение. Она рассмотрена в главе 35.

Глава 25. ПЕЧЕНЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Нормальная беременность

При осмотре женщин с нормальным течением беременности можно обнаружить эритему ладоней и сосудистые звёздочки. Печень не пальпируется. Биохимическое исследование сыворотки в последнем триместре беременности выявляет умеренное повышение активности ЩФ, уровня холестерина, α_1 и α_2 -глобулинов. При этом большую часть ЩФ составляет плацентарная фракция. Активность ГГТП в сыворотке остаётся в пределах нормы. Уровень жёлчных кислот незначительно повышен [18], скорость экскреции бромсульфалеина снижена [7]. На основании этих данных считают, что в III триместре физиологической беременности имеет место слабый холестаз. Уровень билирубина и активность сывороточных трансаминаз сохраняются в пределах нормы; уровни альбумина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке снижаются.

Гистологическое исследование биоптата печени при нормальной беременности не обнаруживает патологических изменений. При электронной микроскопии отмечается некоторое разрастание эндоплазматического ретикулума.

Печёчный кровоток поддерживается в пределах нормы [22], несмотря на увеличение объёма циркулирующей крови и сердечного выброса. Это достигается за счёт уменьшения печёчной фракции сердечного выброса с 35% у небеременных женщин до 28% у беременных в результате шунтирования части крови через плаценту.

Беременность и заболевания печени

Желтуха у беременных может быть обусловлена патологией беременности (острая жировая печень беременных, холестаз беременных, желтуха на фоне гестоза бе-

ременных) либо сопутствующими заболеваниями, которые могут возникать впервые во время беременности (например, острый вирусный гепатит, обструкция общего жёлчного протока камнем) или предшествовать ей (хронические заболевания печени; табл. 25-1).

Чрезмерная рвота беременных

Это состояние наблюдается в I триместре беременности и характеризуется утренней тошнотой и частой рвотой. Почти у трети таких больных отме-

Таблица 25-1. Желтуха при беременности

Причины	Особенности
Патология беременности	
Острая жировая печень	Проявляется рвотой, прогноз различный
Рецидивирующий холестаз	Наследуется, рецидивирует, прогноз для матери благоприятный, недонашивание плода
Гестозы	Редко приводят к желтухе, могут осложняться кровоизлияниями в ткань печени
Чрезмерная рвота беременных	Редко приводит к желтухе
Сопутствующие заболевания	
Вирусный гепатит	Прогноз такой же, как у небеременных
	A—не влияет на плод
	B — редко передаётся плоду
	E — в странах Азии и Африки часто смертельный
Желчнокаменная болезнь	Редко приводит к желтухе, диагностируется при ультразвуковом исследовании
Хронические заболевания печени, предшествующие беременности	Такие больные редко беременеют, прогноз различный, повышение частоты мертворождений

чается нарастание уровня билирубина и снижение уровня альбумина в сыворотке. Нарушения функции печени выявляются более чем у двух третей беременных с тяжёлой рвотой [35]. У половины больных активность сывороточных трансаминаз повышается до 600–1000 МЕ/л. Биопсия печени не выявляет изменений.

Острая жировая печень беременных

Первое подробное описание этого редкого заболевания принадлежит Шихану [41], который в 1940 г. выделил острую атрофию печени как специфическую причину желтухи у беременных.

В настоящее время заболевание встречается так же редко, но стало чаще диагностироваться благодаря знанию широкого спектра его проявлений и выявлению случаев относительно лёгкого течения. По данным американского исследования 1984 г., частота развития этого заболевания составила 1 на 13 328 родов [261].

Симптомы

Первые признаки заболевания — тошнота, повторная рвота и боли в животе с последующей желтухой — появляются между 30-й и 38-й неделями беременности (табл. 25-2). Состояние чаще встречается у первородящих, а также при беременности двой-

ней и плодом мужского пола. В самых тяжёлых случаях развиваются кома, почечная недостаточность и кровотечения.

В половине случаев определяется асцит, по-видимому, связанный с портальной гипертензией.

Сообщалось о полидипсии и полиурии с преходящей картиной несахарного диабета [30].

Биохимические изменения

Повышение концентрации аммиака и аминокислот в сыворотке, лактацидоз отражают недостаточность функции митохондрий. Часто регистрируются высокие концентрации мочевой кислоты, что может быть связано с распадом ткани и лактацидозом [5]. Возможно развитие тяжёлой гипогликемии. В отличие от гестозов, при которых желтуха, как правило, объясняется гемолизом, отмечается гипербилирубинемия без признаков гемолиза. Активность сывороточных трансаминаз колеблется, обычно не превышая 1000 МЕ/л, но может быть и нормальной.

Гематологические изменения

Обычно выявляют лейкоцитоз и тромбоцитопению, при исследовании мазка крови иногда наблюдается картина лейкоэритробластной реакции [5].

Увеличиваются протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время, концентрация фибриногена снижается. Часто развиваются тяжёлые кровотечения, хотя ДВС-синдром встречается лишь в 10% случаев.

Гистологическое исследование печени

Биопсия печени, которую можно выполнить через яремную вену, обычно не обязательна для постановки диагноза. Гистологически определяются набухшие гепатоциты с мелкими и крупными каплями жира и центрально расположенными плотными ядрами (рис. 25-1). Изменения в зоне 1 (перипортальная) выражены в меньшей степени. Микровакуоли чётко видны только в свежеприготовленных срезах, окрашенных специальными методами, например с использованием Судана III (рис.25-2) [4, 38].

Можно обнаружить очаги воспаления и некроза, признаки холестаза с наличием в канальцах жёлчных стустков и окрашенные жёлчью клетки Купффера. Печёночная архитектура не нарушена.

Таблица 25-2. Острая жировая печень беременных. Симптомы и признаки, зарегистрированные у 12 больных на догоспитальном этапе [5]

Симптомы	Больной											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Слабость	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Потеря аппетита		+		+		+		+	+			
Тошнота/рвота	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рвота «кофейной гущей»	+					+	+				+	
Изжога						+	+	+	+			
Боли в животе и болезненность			+	+	+	+	+	+	+	+		
Артериальная гипертензия	+		+	+	+		+	+	+		+	

Периферические отёки	+		+	+	+		+		+	+	+	+
Протеинурия	+		+		+	+			+	+		+
Желтуха (время появления от начала заболевания, сут)	10	7	16	8	2	14	7	15	8	18	11	После родов

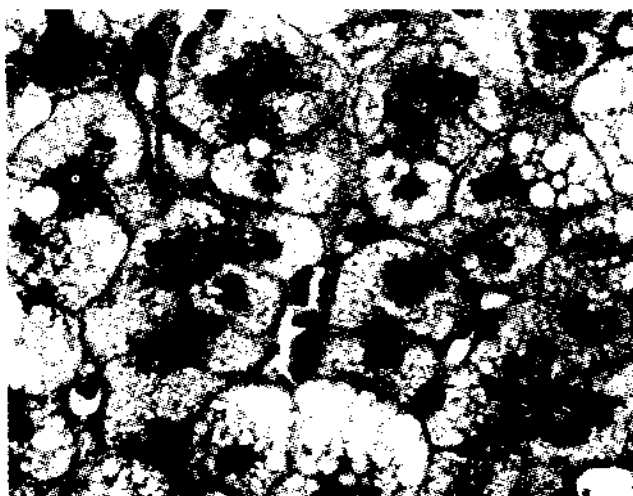


Рис. 25-1. Острая жировая печень беременных. Гепатоциты имеют пенистую цитоплазму и центрально расположенные плотные ядра. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$. См. также цветную иллюстрацию на с. 785.

Электронная микроскопия позволяет увидеть вакуоли и сотовое строение гладкого эндоплазматического ретикулума. Митохондрии крупные, полиморфные, с паракристаллическими включениями [30].

Поражение других органов проявляется жировой инфильтрацией почечных канальцев и другими изменениями в почках, характерными для преэклампсии [34], а также жировой инфильтрацией поджелудочной железы и сердца [38].

Диффузное повышение эхогенности печени, выявляемое при ультразвуковом исследовании (УЗИ), патогномонично для острой жировой печени беременных [6], хотя нормальная сонограмма не исключает этого диагноза. На компьютерных томограммах в 30% случаев отмечается повышение прозрачности печёночной ткани [19].

Течение заболевания и прогноз

Острая жировая печень беременных считалась тяжелейшим заболеванием III триместра. Материнская и перинатальная смертность при ней составляла 80–90%. Ранняя диагностика и немедленное начало лечения позволили снизить материнскую смертность до 0–20% [34], хотя перинатальная смертность остаётся высокой.

Обычно смерть наступает от внепеченочных осложнений, таких как ДВС-синдром с профузным кровотечением или почечная недостаточность, которые не развиваются при менее тяжёлых формах заболевания.

Как правило, последующие беременности протекают нормально, хотя в литературе сообщалось о 3 больных с рецидивами заболевания. В одном случае острой жировой дистрофией печени осложнились четвертая и пятая беременности у негритянки [2, 3], в другом — первая и вторая беременности у женщины из Австралии [40], в третьем — две последовательные беременности у чилийки [30, 31].

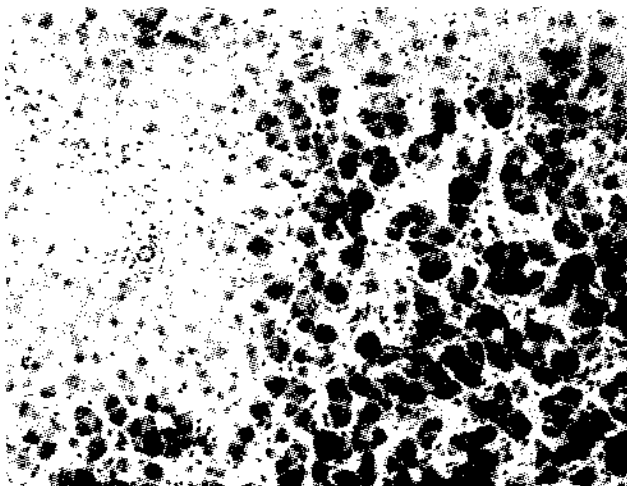


Рис. 25-2. Острая жировая печень беременных. Гепатоциты зоны 3 содержат множество мелких капель жира. Портальные зоны выглядят неизменёнными, признаки воспаления минимальные. Окраска Суданом 111,×40. **См. также цветную иллюстрацию на с. 785.**

Лечение

Основой лечения в относительно лёгких случаях являются госпитализация и тщательное наблюдение за состоянием беременной и плода. Если состояние беременной ухудшается (неукротимая рвота, нарастание желтухи, признаки коагулопатии), необходимо прерывание беременности путём кесарева сечения или стимуляции родов. Проводят коррекцию коагулопатии и гипогликемии. В одном крайне тяжёлом случае потребовалась даже трансплантация печени [23].

После родов продолжают мониторинг свёртывающей системы, углеводного обмена, функции почек и печени.

Поскольку у этих больных часто развивается эзофагит, сопровождающийся кровотечением, целесообразно назначить омепразол или близкий по действию препарат.

Этиология

Острую жировую печень беременных можно отнести к группе *митохондриальных цитопатий* (табл.25-3).

В эту группу входят синдром Рейе, генетические дефекты митохондриальных ферментов и токсические реакции на некоторые лекарства, особенно на вальпроат натрия и аналоги нуклеозидов (например, фиалуридин) [20].

Таблица 25-3. Митохондриальные цитопатии

Состояния

Острая жировая печень беременных

Синдром Рейе

Генетические дефекты функции митохондрий

Реакции на некоторые лекарства

Симптомы

Рвота, вялость

Лактацидоз

Гипогликемия

Гипераммониемия

Все реакции преобразования и накопления энергии в организме, кроме расщепления углеводов, происходят в митохондриях. К реакциям окислительного фосфорилирования относятся окисление богатых энергией молекул и параллельный синтез АТФ. Длинные молекулы жирных кислот распадаются на более короткие фрагменты и ацил-КоА. Этот цикл расщепления жирных кислот повторяется и требует участия ряда специфических ферментов.

Митохондриальные цитопатии проявляются рвотой и слабостью. Лактацидоз и метаболический ацидоз связаны с недостаточным поступлением в митохондрии энергетических субстратов и нарушением окислительного фосфорилирования. Гипогликемию можно объяснить нарушением цикла Кребса в митохондриях. Недостаточность ферментов цикла Кребса вызывает повышение уровня аммиака в крови. В органах отмечается мелкокапельная жировая дистрофия.

Синдром Рейе и генетические дефекты ферментов митохондрий встречаются преимущественно у молодых людей. К этой же возрастной группе относятся беременные с острой жировой печенью. Гепатотоксичность вальпроата натрия проявляется приблизительно в 2 раза чаще у детей, чем у взрослых. Эти факты легли в основу гипотезы об исходном дефекте функции митохондрий как факторе риска развития перечисленных выше заболеваний. Так, женщина, у которой во время беременности диагностирована острая жировая печень, родила в срок внешне нормального ребёнка, у которого впоследствии развились выраженный стеатоз печени, гипогликемия и кома. У ребёнка был обнаружен дефект окисления жирных кислот (недостаточность 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот), а мать оказалась гетерозиготной по этому признаку. Возможно, некоторые случаи острой жировой печени в III триместре беременности объясняются влиянием на организм матери, гетерозиготной по дефекту метаболизма жирных кислот, плода, имеющего этот дефект [47]. По данным других авторов, у 6 детей от 11 беременностей, протекавших с симптомами жировой печени и HELLP-синдрома, имелась недостаточность 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью. Возможно, матери были гетерозиготны по этому дефекту, так как другие беременности (здоровым плодом) протекали у них без особенностей [51].

Беременность сама по себе может ухудшить функцию митохондрий. Так, на поздних сроках беременности у мышей наблюдается недостаточность окисления жирных кислот в митохондриях вследствие нарушения β -окисления жирных кислот со средней длиной цепи, а также угнетения цикла Кребса [10].

О других причинах возникновения митохондриальных цитопатий известно мало. Их могут вызывать вирусные инфекции, что предполагается при синдроме Рейе, или яды, как при отравлениях толуолом [25], или нарушения питания.

Острую жировую печень беременных следует рассматривать как проявление системной патологии митохондрий, в первую очередь поражающей печень, мышцы, нервную систему, поджелудочную железу и почки.

Гестозы

Классическими проявлениями этих состояний неясной этиологии являются артериальная гипертензия, протеинурия и задержка жидкости. Термином «гестоз» обозначают ряд синдромов (табл. 25-4). Органами-мишенями являются матка, почки и мозг. Поражение печени наблюдается только у больных с тяжёлой преэклампсией и эклампсией.

Причины преэклампсии неизвестны. У больных повышена чувствительность сосудов к эндогенным вазопрессорам и катехоламинам. Уровень E_1 -простагландина снижается, что может повлечь за собой сосудистый спазм и артериальную гипертензию. Спазм артериол вызывает поражение почечных клубочков. Повреждение эндотелия сосудов приводит к отложению тромбоцитов, тромбоцитопении и отложению фибрина в синусоидах печени. В результате ишемии развиваются очаговый и диффузный некроз гепатоцитов печени и кровоизлияния в зоне 1 (рис. 25-3).

Таблица 25-4. Проявления гестозов

Преэклампсия HELLP-синдром Инфаркт печени Кровотечение и разрыв печени



Рис. 25-3. Печень при эклампсии. Повреждение эндотелия сосудов приводит к ишемии, некрозу гепатоцитов и кровоизлияниям в паренхиме печени.



Рис. 25-4. Печень при эклампсии. Перипортальные очаги некроза гепатоцитов; поражённые участки содержат фибрин. Окраска фосфорно-вольфрамовой кислотой по Мэллори, x80.

В лёгких случаях часто отмечается повышение активности ЩФ и сывороточных трансаминаз. Также часто встречаются начальные признаки ДВС-синдрома, в частности уменьшение количества тромбоцитов.

Желтуха развивается редко и обычно в терминальной стадии заболевания. При ДВС-синдроме она, как правило, связана с гемолизом. Может нарушиться также почечная экскреция билирубина, уровень которого в сыворотке обычно не превышает 6 мг%.

Первыми проявлениями тяжёлого гестоза могут быть боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, болезненность в верхнем правом квадранте живота и артериальная гипертензия.

Гистологическое исследование печени. Перипортальные (зона 1) отложения фибрина [36] и кровоизлияния прогрессируют до мелких очагов некроза, инфарктов и гематом. Появление очагов некроза и кровоизлияния в зоне 3 по времени совпадает с шоком. Характерно отсутствие воспалительной реакции (рис. 25-4). Выявляют тромбы в капиллярах, печёночных артериях и, реже, внутripеченочных ветвях воротной вены. Активность сывороточных трансаминаз обычно повышена более чем в 10 раз.

При разрывах печени развивается шок.

На сонограммах и компьютерных томограммах видны очаговые дефекты наполнения.

При тяжёлых гестозах необходимо прерывание беременности и назначение симптоматической терапии.

HELLP-синдром

HELLP-синдром — редкий вариант гестоза, название которого складывается из первых букв основных клинических проявлений: *hemolysis* — гемолиз, *elevated liver enzymes* — повышение активности печёночных ферментов и *low platelets* — уменьшение количества тромбоцитов [49].

Гистологически отмечается внутripеченочное отложение фибрина [2J, которое свидетельствует о тяжёлом поражении печени при преэклампсии и является показанием для срочного родоразрешения. Результаты анализов часто не соответствуют гистологической картине печени [2]. Перинатальная смертность при этом синдроме составляет 10— 60%, материнская — 1,5—5% [43].

Гестоз и HELLP-синдром

Есть много общего между проявлениями острой жировой печени беременных, гестозом и HELLP-синдромом (табл. 25-5). У 50—100% больных с острой жировой печенью отмечаются некоторые симптомы гестоза [5, 13], включая протеинурию и перисинусоидальные отложения фибрина, хотя артериальная гипертензия обычно не выявляется. В свою очередь при гестозе могут отсутствовать протеинурия и артериальная гипертензия, но в биоптатах печени, помимо отложений фибрина, встречаются мелкокапельные жировые включения. У повторнородящих женщин с острой жировой печенью часто имеются указания на преэклампсию в анамнезе [34].

Кровоизлияния в печень

Кровоизлияния в печень обычно осложняют течение преэклампсии или эклампсии и HELLP-синд

Таблица 25-5. Сравнительная характеристика острой жировой печени беременных и гестоза, имеющих некоторые общие признаки

	Острая жировая печень	Гестоз
Боли в животе	50%	100%
Желтуха	100%	40%
Повышение активности трансаминаз сыворотки	Менее чем в 10 раз	Более чем в 10 раз
УЗИ и компьютерная томография	Диффузные изменения	Очаговые изменения
Биопсия печени	Мелкокапельные жировые включения	Перисинусоидальные отложения фибрина
Печёночная недостаточность	Развивается	Отсутствует

рома, сопровождающихся ДВС-синдромом и поражением сосудов печени [9]. Кровоизлияния проявляются инфарктом [16], подкапсульными гематомами и разрывом печени. Остро возникшая постоянная боль в верхнем правом квадранте живота или эпигастральной области, рвота и сосудистый коллапс позволяют заподозрить это осложнение; диагноз подтверждают с помощью УЗИ, компьютерной томографии и ангиографии. Лечение зависит от тяжести состояния. Подкапсульные кровоизлияния обычно лечат консервативно, хотя может потребоваться хирургическое вмешательство. С гемостатической целью применяют селективную эмболизацию печёночных артерий желатиновой пеной [46].

Аденомы печени, часто сопровождающиеся пелиозом и, как правило, связанные с приёмом пероральных контрацептивов, могут явиться причиной разрыва печени во время беременности.

Холестаз беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных развивается в последнем триместре [27].

В самой лёгкой форме он проявляется лишь кожным зудом. Именно с холестазом связан генерализованный зуд на последних неделях беременности, хотя кожный зуд может начинаться на 2–3-м месяце. Интенсивная желтуха встречается редко. Моча тёмного цвета, кал обесцвечен. Общее состояние не страдает, жалоб на боли нет, печень и селезёнка не пальпируются. Может отмечаться значительное уменьшение массы тела. Желтуха регрессирует после родов, через 1–2 нед исчезает зуд. Заболевание обычно рецидивирует при последующих беременностях, хотя время его появления и тяжесть варьируют у одних и тех же больных.

Лабораторные анализы

Уровень конъюгированного билирубина и активность ЩФ в сыворотке повышены. Активность сывороточных трансаминаз обычно нормальная или слегка повышена, хотя иногда может повышаться значительно. Эти изменения исчезают после родов. Повышение уровня жёлчных кислот в сыворотке часто встречается у беременных, особенно в странах Азии и Средиземноморья [18]. Оно предшествует появлению кожного зуда.

Стеаторея — частый симптом, выраженность которого соответствует степени холестаза.

Протромбиновое время увеличено в связи с дефицитом витамина К. Холестирамин усиливает гипопротромбинемию.

При гистологическом исследовании печени выявляют лёгкие признаки очагового холестаза. При электронной микроскопии заметны изменения микроворсинок жёлчных канальцев — признак, общий для всех форм холестаза.

Этиология

Считают, что поражение мембран гепатоцитов и канальцев и как следствие повышение их чувствительности к половым гормонам объясняются взаимодействием множества факторов и наследственной предрасположенности. Избыточная продукция эстрогенов может редуцировать ток жёлчи при нормальной беременности. Тем не менее пока не удалось выделить специфический эстрогенный стероид или метаболит эстрогенов, вызывающий холестаз. В пользу роли гормональных факторов свидетельствуют рецидивы кожного зуда при повторных беременностях, а также в связи с менструациями и приёмом эстрогенов.

Сезонные колебания выраженности симптомов свидетельствуют о влиянии внешних факторов.

Этиология холестаза беременных неясна.

Эпидемиология

Холестаз беременных часто носит семейный характер и развивается у близких родственников — матерей, дочерей и сестёр, причём у некоторых из них ранее отмечались эпизоды кожного зуда при приёме пероральных контрацептивов [11, 28]. У мужчин из тех же семей также наблюдались холестатические реакции при терапии эстрогенами [29]. Сказанное выше свидетельствует о наследовании по Менделю.

Заболеваемость выше в Скандинавии, Северной Европе, Чили, Боливии и Китае и, по разным источникам, колеблется от 1 на 750 до 1 на 7000 беременностей. У негритянок и азиаток холестаз беременных встречается крайне редко [27]. Сейчас в Чили и Швеции отмечается заметное снижение заболеваемости.

Существует мнение, что в Чили заболевание распространено не среди белых, а среди потомков арауканских индейцев.

У членов семьи беременных, больных холестазом, антигены тканевой совместимости HLA-B8 и HLA-Bw16 обнаруживают чаще, чем в популяции [32].

Диагноз

При первой беременности бывает трудно от дифференцировать холестаз беременных от вирусного гепатита и желтухи другой этиологии. Поставить диагноз позволяют отсутствие общих симптомов, выраженный кожный зуд и характерные для холестаза биохимические сдвиги. УЗИ помогает исключить обструкцию жёлчных путей. Необходимость в биопсии печени возникает редко, но гистологическая картина позволяет легко поставить диагноз. Если зуд не исчезает после родов, а активность ЩФ остаётся высокой, следует заподозрить первичный билиарный цирроз, произвести биопсию печени и исследовать сыворотку на наличие антимитохондриальных антител. Холестаз после родов может развиваться при приёме малых доз эстрогенов [11].

Прогноз и лечение

Прогноз для матери хороший, однако её заболевание повышает риск недоношенности, дистресс-синдрома и смерти плода или новорождённого в перинатальном периоде [37]. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием плода и прервать беременность при развитии его гипоксии [7]. Родоразрешение показано в 38 нед, но при тяжёлом холестазе может быть проведено в 36 нед.

Важную роль играет полноценное питание. Поскольку у больных отмечается повышенная кровопотеря, после родов нужно назначать витамин К. Уменьшить зуд могут холестирамин и урсодезоксихолевая кислота [7, 14]. Сообщалось об эффективности S-аденозил-L-метионина, но она не была подтверждена в контролируемом исследовании двойным слепым методом [33].

Следует предупредить женщину о том, что заболевание обычно рецидивирует при следующей беременности и может провоцироваться приёмом пероральных контрацептивов.

Вирусный гепатит

В 50% случаев причиной желтухи у беременных является вирусный гепатит [44]. Он представляет собой серьёзную проблему, особенно в развивающихся странах, где летальность от вирусного гепатита колеблется от 10 до 45%. Так, в Эфиопии вирусный гепатит занимает третье место среди причин материнской смертности после септического аборта и родового сепсиса [17]. В экономически развитых странах течение острого вирусного гепатита у беременных и летальность от него почти не отличаются от таковых у небеременных. Об аномалиях развития плода вследствие перенесённого во время беременности гепатита не сообщалось, но возможно учащение случаев мертворождения.

Обычно мать заражается фекально-оральным путём от старших детей, посещающих детский сад.

Беременным при возникновении риска заражения необходимо немедленно ввести иммуноглобулин и вакцину. Течение заболевания вплоть до момента родов мало отличается от такового у небеременных. Случаи инфицирования плода редки.

Гепатит В

Беременные, тесно контактирующие с носителями HBV, должны получить специфическую вакцину (которая безопасна при беременности), а также специфический иммуноглобулин. Острая форма заболевания у беременных обычно имеет такое же течение, как и у небеременных. Вероятность хронизации болезни не превышает 10%. В развивающихся странах гепатит В сопровождается высокой материнской смертностью, повышенной частотой недонашивания беременности и мертворождения.

Серьёзные последствия для детей, родившихся от матерей – носителей HBV, рассматриваются в главе 24.

Необходимо обследование на наличие маркёров HBV всех матерей, а не только имеющих повышенный риск носительства (наркоманов, выходцев из Китая и Африки, медицинских работников) [12].

От матери – носительницы HBV и HDV – плод может заразиться гепатитом D. В этом случае заболевание протекает более тяжело. Ребёнок, вакцинированный против гепатита В, будет защищён и от дельта-инфекции.

Гепатит С

Женщины, перенёвшие трудные роды, и те, кому производились гемотрансфузии (часто без показаний), представляют группу повышенного риска развития гепатита С и связанного с ним хронического заболевания печени. Антитела к HCV проникают через плаценту. Поэтому у детей, родившихся от таких матерей, антитела к HCV обнаруживаются в течение 6 мес (период жизни циркулирующих материнских антител). У детей, родившихся от матерей – носителей HCV, но не инфицированных ВИЧ, гепатит развивается редко.

Гепатит Е

Гепатит Е в последнем триместре беременности сопровождается высокой летальностью, которая достигает 20% [14]. Возможную роль в этом играет неадекватное питание. В развивающихся странах причиной подавляющего большинства материнских смертей от гепатита, по-видимому, является HEV. В будущем вакцина против гепатита Е станет доступна для широкого применения и будет предложена беременным женщинам в регионах с плохим водоснабжением.

Вирус простого герпеса (тип 2)

Эта инфекция обычно поражает людей с ослабленным иммунитетом, однако описана и у беременных [15]. Последнее может объясняться дефектом клеточного иммунитета, который, как полагают, свойствен беременности. Герпетический гепатит может напоминать острую жировую печень беременных. Для него характерны очень высокая активность сывороточных трансаминаз, отсутствие желтухи и герпетические высыпания на шейке матки или наружных половых органах. При биопсии печени выявляют обширный некроз гепатоцитов и герпетические включения в ядрах клеток. Показано лечение ацикловиром.

Заболевания жёлчных путей

Во время беременности литогенные свойства жёлчи возрастают, опорожнение жёлчного пузыря нарушается, что приводит к формированию камней [8]. При УЗИ жёлчного пузыря непосредственно после родов замазкообразная жёлчь (жёлчный сладж) выявлена у 26,2% родильниц, а жёлчные камни – у 5,2%. При повторном УЗИ через год патологическая картина сохранялась у 13 из 15 больных с камнями жёлчного пузыря и лишь у 2 из 45 больных с замазкообразной жёлчью. Однако, несмотря на эти наблюдения, клинические проявления заболеваний жёлчного пузыря у беременных развиваются редко.

У больных с холедохолитиазом могут быть с успехом выполнены эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и папиллосфинктеротомия. Эти процедуры возможны уже во II триместре беременности, причём с минимальным облучением [1]. Холецистэктомия, выполненная как традиционным [45], так и эндоскопическим [21] методом, также не представляет опасности во время беременности.

Гепатотоксичные препараты и беременность

Гепатотоксичные препараты вызывают сходные реакции у беременных и небеременных и могут усиливать желтуху или ядерную желтуху у новорождённых. Особенно следует избегать таких лекарств, как сульфаниламиды, которые вытесняют билирубин из соединения с сывороточным альбумином. Если мать принимает препараты, подобные фенацетину, у ребёнка с дефицитом Г-6-ФД может развиться желтуха.

Влияние беременности на хронические заболевания печени

Вынашивание беременности женщиной, страдающей циррозом печени, встречается нечасто. Такие больные редко беременеют. Несмотря на это, болезнь печени сама по себе не является показанием к прерыванию беременности. Хронический гепатит (аутоиммунный) часто развивается у молодых женщин. В начале заболевания характерна аменорея, но по мере стихания активности болезни под действием кортикостероидов менструации возобновляются и возможно зачатие [50]. Функция печени во время беременности может ухудшиться, но после родов быстро возвращается к исходному уровню. Частота общей потери плода (выкидыши и перинатальная смертность) составляет 33%, дети рождаются недоношенными, хотя в остальном они нормальные. Следует ещё раз подчеркнуть, что хроническое заболевание печени само по себе не является показанием к прерыванию беременности. У таких женщин следует продолжать кортикостероидную терапию; им необходимы специализированная акушерская помощь и наблюдение гепатолога.

У больных с портальной гипертензией, связанной с циррозом печени или обструкцией воротной вены, может развиваться кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. Вероятность этого осложнения возрастает, если кровотечения случались и раньше. Лечение в этих случаях такое же, как у небеременных.

Беременность не противопоказана при болезни Вильсона, которая в результате лечения не прогрессирует, а пеницилламин не представляет большого риска для плода [48].

Первичный билиарный цирроз может впервые проявляться холестатической желтухой во время беременности или сразу после родов.

Сообщалось об успешном завершении беременности у больной с синдромом Алажиля [39].

Беременность после трансплантации печени

Если позволяет состояние трансплантированной печени, беременность допускается через год после операции. Несмотря на сообщения об успешном родоразрешении, она должна считаться беременностью высокого риска. Лечение иммунодепрессантами следует продолжать. Высока вероятность недоношенности беременности и рождения детей с низкой массой тела. Иногда в результате отторжения пересаженной печени требуется повторная трансплантация.

Глава 26. ПЕЧЕНЬ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ТРАВМЫ ПЕЧЕНИ

Поражения печени при системных заболеваниях соединительной ткани

Причины гепатомегалии при системных заболеваниях соединительной ткани различны: при длительно текущем ревматоидном артрите это амилоидоз, при ревматической лихорадке или системной красной волчанке (СКВ) — сердечная недостаточность. Спленомегалия развивается скорее в результате гиперплазии ретикулоэндотелиальной системы, чем портальной гипертензии.

Наблюдаются сочетания системных заболеваний соединительной ткани с первичным билиарным циррозом (ПБЦ).

Биохимические изменения

Возможно повышение уровней α - и β -глобулинов, снижение уровня альбумина в сыворотке. Уровень билирубина, активность трансаминаз и ЩФ в сыворотке обычно нормальные или слегка повышены.

Заболевания

Узелковый периартериит. В артериолах печени могут наблюдаться типичные для этого заболевания изменения, иногда с развитием небольших инфарктов [14]. Диагностическое значение имеет артериография печени, которая может выявить артериальные аневризмы. Заболевание может осложняться узловой регенераторной гиперплазией [9].

Носительство HBV может сопровождаться развитием узелкового периартериита, протекающего с мигрирующими артралгиями или полимиозитом [7]. В тканях при этом выявляют иммунные комплексы, содержащие HBsAg.

Гигантоклеточный артериит может сочетаться с гранулематозными заболеваниями печени и печёночным артериитом [10].

Ревматическая полимиалгия. При ревматической полимиалгии наблюдаются гранулематозный гепатит и лимфоцитарная инфильтрация печени. Под влиянием терапии стероидами эти изменения обычно подвергаются обратному развитию.

Ревматоидный артрит. В печени выявляют неспецифические изменения: умеренную жировую инфильтрацию, очаговые некрозы, расширение синусоидов [3], иногда амилоидоз. Отмечается гиперплазия клеток Купффера. Активность ЩФ повышается, активность сывороточных трансаминаз и уровень билирубина нормальные [12].

Синдром Фелти. Вследствие инфильтрации синусоидов лимфоцитами и узловой регенераторной гиперплазии возможно развитие портальной гипертензии и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода [13].

Криоглобулинемия и васкулит. При смешанной криоглобулинемии отмечаются гепатомегалия и повышение активности печёночных ферментов. Спектр гистологических изменений широк — от умеренных неспецифических изменений до картины хронического активного гепатита и цирроза. У части больных выявляются маркёры вирусов гепатитов В и С [1, 4]. Кроме того, смешанная криоглобулинемия может развиваться на фоне острого и хронического гепатита и ПБЦ.

Болезнь Вебера—Крисчена. При этом заболевании можно выявить значительные жировые изменения и гиалиновые тельца Мэллори. Эти изменения обусловлены снижением синтеза белка в деформированной шероховатой эндоплазматической сети [2].

Примерно у четверти больных с СКВ отмечается субклиническое поражение печени, о чём свидетельствует повышение активности печёночных ферментов в сыворотке, но только у 8% больных поражение печени не удастся объяснить никакой другой причиной, кроме непосредственно СКВ [8]. При биопсии печени значительных изменений не выявляют; имеются редкие описания картины хронического активного гепатита [6, 11].

Так называемый люпоидный аутоиммунный хронический гепатит, относящийся к хроническим заболеваниям печени, не является проявлением СКВ [14].

Желтуха при СКВ обычно обусловлена гемолизом.

Гранулёматозы печени

Гранулематозные поражения печени, обычно сходные по гистологической картине, хотя и имеющие в некоторых случаях небольшие особенности, наблюдаются при многих заболеваниях (табл. 26-1). Чаще гранулёмы локализуются вблизи портальных трактов, но могут выявляться всюду. Они чётко отграничены и не нарушают нормальной печёночной архитектоники. В их состав входят в основном бледноокрашивающиеся эпителиоидные клетки, и окружающие их лимфоциты (рис. 26-1). Иногда выявляют гигантские клетки, а в центре гранулём — казеоз и некроз. Более старые гранулёмы могут быть окружены фиброзной капсулой, а после разрешения гиалинизируются (рис. 26-2 и 26-3). Эти изменения не вызывают значительного нарушения функции печени.

Образование гранулём отражает клеточный иммунный ответ, в котором участвуют CD4-лимфоциты типа Th-1, макрофаги и цитокины, в частности интерлейкины-1 и 2, интерферон γ и фактор некроза опухоли. Фибронектин и проколлаген поддерживают пролиферацию фибробластов вплоть до конечной стадии фиброза гранулём.

Выявление гранулём не имеет самостоятельного значения, а в основном способствует диагностике вызвавшего их заболевания. Диагноз можно подтвердить с помощью биопсии печени. Частота обнаружения гранулём при этом на удивление высо-

Таблица 26-1. Дифференциальная диагностика при гранулематозном поражении печени

Заболевание	Диагностика
Саркоидоз	Рентгенография органов грудной клетки. Проба Квейма. Ангиотензин-превращающий фермент сыворотки. Бронхоальвеолярный лаваж
Туберкулёз	Кожная туберкулиновая проба. Бронхоальвеолярный лаваж. Выделение микроорганизмов. Окраска на кислотоустойчивые микроорганизмы
Бруцеллёз	Посев крови. Титр агглютининов
Бериллиоз	Профессиональный контакт. Рентгенография органов грудной клетки
Сифилис	Выявление бледных трепонем
Лепра	Местожительство больных. Лепроминовая кожная проба
Гистоплазмоз	Проба с фиксацией комплемента. Рентгенография грудной клетки
Инфекционный мононуклеоз	Клинический анализ крови. Экспресс-тест на инфекционный мононуклеоз. Антитела класса IgM к EBV
СПИД	Слабосформированные гранулёмы. Окраска на кислотоустойчивые бактерии и грибы
Первичный билиарный цирроз	Антимитохондриальные антитела
Лимфомы	Рентгенография грудной клетки. Биопсия лимфатического узла. Компьютерная томография
Лекарственные реакции	Анамнез

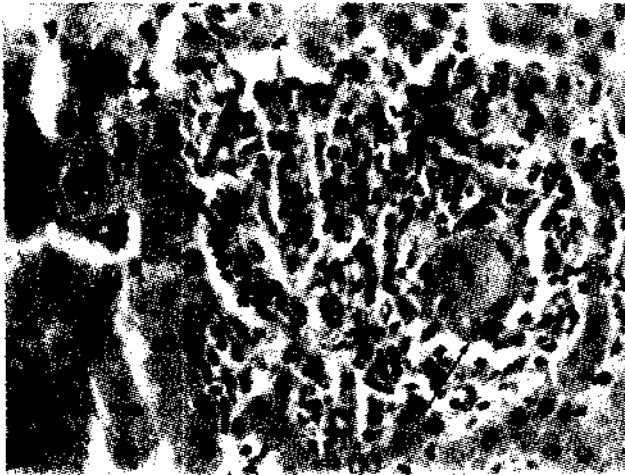


Рис. 26-1. Гранулёма с чёткими границами в зоне 1. Видны гигантская клетка (указана стрелкой), бледноокрашенные эпителиоидные клетки, которые окружены скоплением лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, x160. См. также цветную иллюстрацию на с. 785.

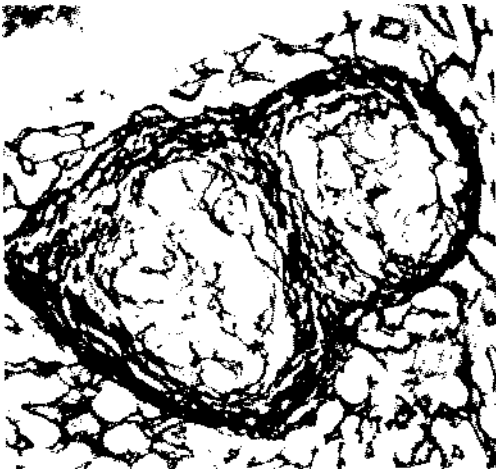


Рис. 26-3. Тот же препарат, что и на рис. 26-2. Виден окрашенный ретикулин, который образуется вокруг гранулёмы. Импрегнация серебром. x90.

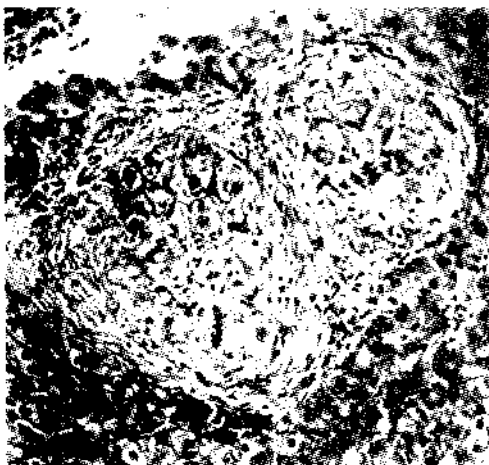


Рис. 26-2. Саркоидная гранулёма печени в стадии разрешения. В двух соседних гранулёмах содержащая бесструктурный гиалин, они окружены соединительнотканной капсулой. Окраска гематоксилином и эозином, x90.

кая, особенно если учесть случайный характер их распределения и небольшие размеры получаемого образца ткани.

Этиология

Гранулёмы в печени обнаруживаются в 4–10% получаемых при биопсии образцов. При этом в 10% случаев их причина остаётся неизвестной даже после гистологического и бактериологического исследования полученной ткани [5]. Размер гранулём колеблется от 50 до 300 мкм. Следует учесть, что диаметр столбика ткани при аспирационной биопсии равен примерно 100 мкм. Следовательно, для выявления гранулём необходимы серийные срезы.

Гранулёмы в печени всегда свидетельствуют о генерализованном патологическом процессе. Они могут появляться при множестве заболеваний (см. табл. 26-1); в 50–65% случаев это саркоидоз и туберкулёз.

Реакции печени на лекарственные препараты, например сульфаниламиды, аллопуринол [28], карбамазепин [13], хинин [10], могут сопровождаться образованием гранулём.

Гранулёмы часто встречаются при СПИДе (табл. 26-2).

При биопсии гранулёмы могут выявляться случайно. Объяснить их происхождение сложно. Во многих случаях это может быть саркоидоз или туберкулёз с минимальными клиническими проявлениями. Если симптомы заболевания отсутствуют, то гранулёмы не имеют клинического значения, но за такими больными необходимо наблюдать в течение года.

Некротизирующие и казеозные гранулёмы могут быть разными по величине, хорошо сформированными, в центре их расположен очаг некроза. Гистиоцитарный вал часто располагается палисадообразно, отмечается разной степени выраженности фиброз. Причиной этих гранулём бывают грибковые инфекции, а иногда – туберкулёз или лимфогранулематоз [18].

При выявлении гранулём следует искать признаки гепатита; особенно важно исключить инфекции – СПИД, вирусный гепатит А, В и С [5].

Таблица 26-2. Причины развития гранулём в печени при СПИДе

Инфекции

Mycobacterium avium-intracellulare

Mycobacterium tuberculosis

CMV

Гистоплазмоз

Токсоплазмоз

Криптококкоз

Опухоли

Лимфогранулематоз и неходжкинские лимфомы

Лекарства

Сульфаниламиды

Антибиотики

Противогрибковые препараты

Изониазид

Транквилизаторы

Клинические проявления гранулематоза печени

Гранулематоз часто протекает бессимптомно [14]. Явные проявления печёночной недостаточности развиваются редко. Печень пальпируется только в 20% случаев.

Очень редко наблюдается картина активного заболевания печени со значительным нарушением её функции и наличием цитолиза гепатоцитов и фиброза при гистологическом исследовании [14]. В целом вовлечение печени устанавливают по результатам биопсии.

Возможно повышение уровня IgG и активности ЩФ сыворотки. Уровень билирубина нормальный. Активность сывороточного ангиотензинпревращающего фермента повышена.

«ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ГЕПАТИТ»

Гранулематозное поражение печени может сопровождаться длительной лихорадкой [24]. У части таких больных в конечном счёте выявляют инфекцию (например, туберкулёз, гистоплазмоз или Ку-лихорадку) или лимфому. Если причину гранулематоза установить не удаётся, то ставят диагноз «гранулематозный гепатит». В одном исследовании такой диагноз установили в 50% случаев гранулём печени [22]. Чаще всего такими больными оказываются мужчины среднего или пожилого возраста. Гранулёмы не носят распространённый характер, вовлечение лёгких встречается редко. Изменение биохимических показателей функции печени заключается в умеренном повышении активности ЩФ и незначительном повышении активности сывороточных трансаминаз и уровня глобулинов. Уровень билирубина в сыворотке нормальный. Гранулёмы разрешаются спонтанно, либо необходима кратковременная или длительная терапия преднизолоном. Окончательный прогноз благоприятный [32]. Если кортикостероиды неэффективны или больные не согласны их принимать, возможно достижение эффекта при назначении внутрь коротким курсом небольших доз метотрексата [11].

САРКОИДОЗ

Саркоидоз – заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется распространённым гранулематозом с поражением многих органов [7]. Вовлечение лёгких, лимфатических узлов, глаз, кожи и нервной системы может проявляться характерными клиническими признаками.

Печень при саркоидозе поражается часто, хотя гранулёмы обычно не проявляются клинически [23]. Явные симптомы печёночной недостаточности отмечаются редко. Печень пальпируется только в 20% случаев. Иногда наблюдается картина выраженного активного поражения печени со значительным нарушением функции, цитолизом гепатоцитов и признаками фиброза при биопсии [14]. Вовлечение печени устанавливают не по клиническим проявлениям, а по результатам биопсии. Диагноз саркоидоза при этом подтверждается почти в 60% случаев. С этим согласуются данные аутопсий, при которых поражение печени отмечается почти в двух третях наблюдений.

Биопсия печени показана в случаях, когда невозможно произвести биопсию более доступных тканей, например лимфатических узлов или кожи.

Гистологическое исследование печени

Округлые, четко отграниченные гранулёмы могут развиваться в любом участке печени, но чаще всего они выявляются в портальных зонах. Они выделяются своей бледностью даже при окраске срезов гематоксилином и эозином.

Гранулёмы очень похожи друг на друга; все они находятся на одинаковой стадии развития. Классическая гранулёма имеет небольшие размеры и хорошо сформирована группами гистиоцитов с почти неразличимой цитоплазмой. Могут обнаруживаться многоядерные гигантские клетки (см. рис. 26-1). В печени они иногда содержат астероидные тельца, тельца Шаумана или кристаллические включения. Иногда в центре гранулём выявляют эозинофильный некроз. Вокруг гистиоцитов или между ними часто располагаются лимфоциты. Казеоза нет. Гранулёмы могут сливаться с образованием крупных скоплений. По мере обратного развития в гранулёме начинают откладываться ретикулиновые волокна, и она замещается или окружается фиброзной тканью (см. рис. 26-2).

Гранулёма может выявляться в виде изолированного коллагенового узла (см. рис. 26-3).

Пролиферация клеток Купффера указывает на повышенную активность ретикуло-эндотелиальной системы.

Гранулёмы превращаются в бесклеточные гиалиновые массы, окруженные фиброзной капсулой (см. рис. 26-2 и 26-3); многие из них исчезают.

Поскольку поражение печени носит очаговый характер, а зона фиброза ограничивается гранулёмами в стадии разрешения, при саркоидозе не развиваются диффузный фиброз и узловая регенерация, характерные для цирроза. Поэтому сложно дать оценку редким сообщениям о развитии цирроза на фоне саркоидного поражения печени и наиболее вероятным представляется их случайное сочетание. Желтуха и печёночная недостаточность при саркоидозе встречаются очень редко.

Терапия кортикостероидами оказывает незначительное влияние на гистологические изменения в печени.

Биохимические изменения. Отмечается повышение уровня IgG и активности ангиотензинпревращающего фермента, может слегка повыситься активность ЩФ. Уровень билирубина в сыворотке нормальный.

Компьютерная томография (КТ) почти в 60% случаев саркоидоза выявляет увеличение лимфатических узлов верхних отделов живота (рис. 26-4) [2]. С помощью этого метода выявляют изменения в печени лишь у 38% больных, имеющих её поражение. На компьютерных томограммах с введением контрастного вещества эти изменения выглядят как множественные мелкие очаги с низким коэффициентом поглощения [16]. С помощью КТ можно подтвердить наличие гепатоспленомегалии.

При **магнитно-резонансной томографии** выявляют множественные диффузно расположенные участки с нормальной или слегка повышенной плотностью паренхимы, которым на T2-взвешенных изображениях соответствуют очаги со сниженной плотностью. Такая картина позволяет с уверенностью исключить метастазы или инфекцию, которые на T2-взвешенных изображениях выглядят в виде очагов с повышенной интенсивностью сигнала.

При **бронхоальвеолярном лаваже** в смыве обнаруживают преимущественно лимфоциты и активированные макрофаги [25].

Портальная гипертензия

Портальная гипертензия развивается преимущественно у молодых лиц обоего пола, принадлежащих к негроидной расе, а также у женщин старше 40 лет. Портальная гипертензия вызвана образованием гранулём в портальных зонах (зона 1), поэтому является пресинусоидальной (рис. 26-5 и 26-6). На эти изменения может накладываться блокада синусоидов, обусловленная фиброзом [26 и 27]. Приём кортикостероидов не позволяет предотвратить развитие портальной гипертензии.

В ряде случаев выявляют тромбоз воротной или селезёночной вены. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода наблюдается редко. В этих случаях весьма эффективным оказывается наложение портосистемного шунта.

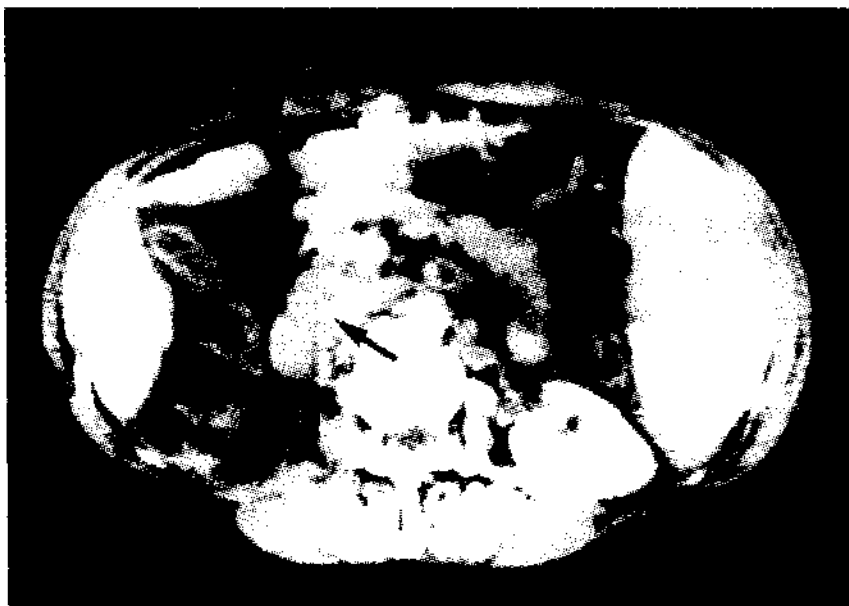


Рис. 26-4. Компьютерная томограмма с введением контрастного вещества. У больного с хроническим саркоидозом выявлено увеличение ретроперитонеальных лимфатических узлов (указаны стрелкой).

Синдром Бадда — Киари

Имеются сообщения о сочетании саркоидоза с окклюзией печёночной вены. Саркоидные гранулёмы сужают просвет печёночной вены, вызывая венозный застой и увеличивая вероятность тромбоза [21]. Сходная картина синдрома Бадда-Киари развивается при идиопатическом гранулематозном венулите с вовлечением ветвей печёночной вены [31].

Холестаз

Признаки хронического внутрипеченочного холестаза при саркоидозе отмечаются редко, обычно у мужчин негроидной расы [1, 15]. Заболевание начинается с лихорадки, недомогания, уменьшения массы тела, желтухи и обычно сопровождается кожным зудом. Активность ЩФ очень высокая, активность сывороточных трансаминаз повышена в 2–5 раз. Обычно наблюдается гепатоспленомегалия. При биопсии печени очень часто обнаруживают гранулёмы. В портальных зонах выявляют печёочные артерии, но жёлчные протоки повреждены или вовсе отсутствуют (рис. 26-7). Выраженность дуктопии нередко соответствует степени фиброза, который может быть значительным. Биопсия печени в динамике выявляет быстрое прогрессирование фиброза и дуктопии [15].

При эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии жёлчные протоки удлинены и извиты вследствие нарушения печёночной архитектоники [15]. Изредка наблюдается вовлечение общего жёлчного протока [12].

Прогноз неблагоприятный. Больные обычно погибают в течение 2–18 мес от начала заболевания.

Кортикостероиды неэффективны. Проводят лечение, аналогичное таковому при хроническом холестазе любой этиологии, в том числе урсодезоксихолевой кислотой. В конечном счёте может потребоваться трансплантация печени, которая обычно даёт хорошие результаты [3].

Заболевание может напоминать ПБЦ и иногда даже не отличается от него (см. табл. 14-2).

Милиарная диссеминация наблюдается при первичном туберкулёзном комплексе, а также часто встречается при хроническом туберкулёзе у взрослых. При аспирационной биопсии печени почти у 25% больных туберкулёзом выявляют её поражение.

Показанием к аспирационной биопсии является подозрение на туберкулёзный менингит (когда этиологию не удаётся установить другими методами), а также милиарный туберкулёз при лихорадке неясного генеза. В таких случаях часть полученного биоптата окрашивают по Цилю–Нильсену, а оставшуюся часть используют для получения культуры микобактерий туберкулёза.

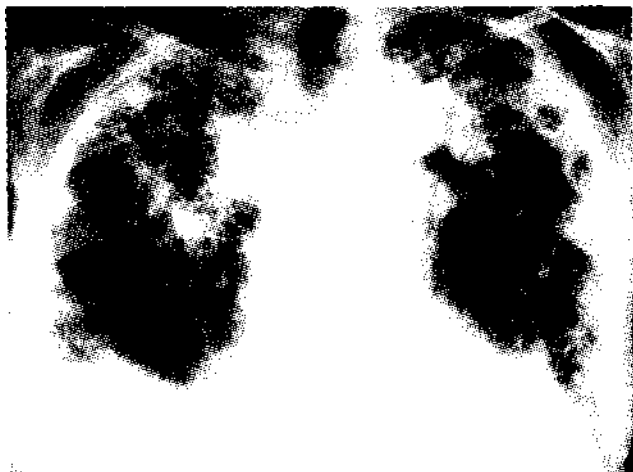


Рис. 26-5. Рентгенограмма грудной клетки 45-летней больной с хроническим саркоидозом, сопровождающимся портальной гипертензией. Выраженный двусторонний далеко зашедший фиброз лёгких.



Рис. 26-6. Компьютерная томография живота с контрастированием у той же больной (см. рис. 26-5). Видны проходимость воротная вена (указана стрелкой) и увеличенная селезёнка.

Различить туберкулёзные и саркоидные гранулёмы иногда не удаётся. Туберкулёзные гранулёмы отличаются тем, что в них выявляются кислотоустойчивые бациллы и казеоз с деструкцией сети ретикулиновых волокон. Контур гранулёмы неровный, с выраженным лимфоидным ободком. Для туберкулёза характерно небольшое количество гранулём, склонных к слиянию.

Милиарный гранулёматоз наблюдается после вакцинации БЦЖ, особенно на фоне иммунодефицита [6].

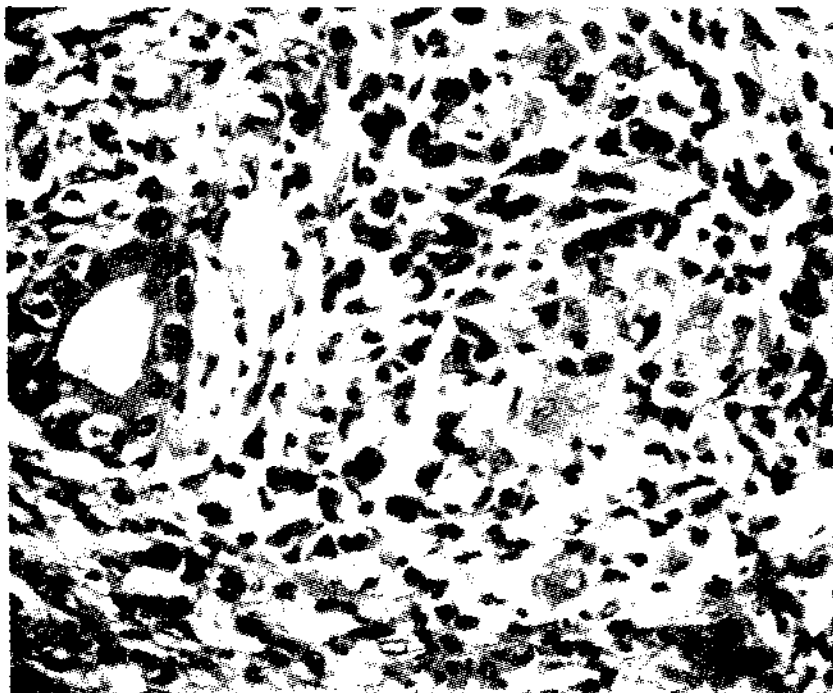


Рис. 26-7. Хронический холестаз при саркоидозе. Повреждённый жёлчный проток окружён воспалительным инфильтратом, содержащим лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином, x160. **См. также цветную иллюстрацию на с. 786.**

СПИД может осложниться образованием гранулём, содержащих *атипичные микобактерии*, обычно внутриклеточную *Mycobacterium avium* (см. главу 27) .

БРУЦЕЛЛЁЗ

Гранулёмы в печени развиваются при инфекции, вызванной *Brucella abortus*. При инфицировании более инвазивной *B. suis* в печени развивается гнойное воспаление, после разрешения которого иногда происходит обызвествление поражённой ткани печени и селезёнки.

На стадии острой инфекции печень может стать болезненной, а в сыворотке умеренно повышается активность трансаминаз и ЩФ [4] .

Гистологически выявляют неспецифический реактивный гепатит. Он может сочетаться с гранулёматозом. Гранулёмы неотличимы от саркоидных, хотя они обычно несколько меньше и менее чётко отграничены (рис. 26-8). В процессе выздоровления они рубцуются. При бруцеллёзе развивается милиарный гранулёматоз, но последующее разрешение гранулём с образованием рубцов никогда не бывает столь диффузным, чтобы сформировался цирроз печени.

При инфекции, вызванной *B. melitensis*, отмечаются распространённая диффузная инфильтрация воспалительными клетками и некроз гепатоцитов, но без образования гранулём. Инфекция, вызванная *B. suis*, после многих лет латентного течения может проявиться абсцессом печени.

Небольшую часть полученную биоптата, которая остаётся после гистологического исследования, используют для посева, который иногда даёт рост *B. abortus* или *B. melitensis*.

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Интоксикация *бериллием* вызывает гранулёматоз лёгких. Вовлечение печени проявляется милиарным гранулёматозом, напоминающим саркоидный.

Гранулёмы в лёгких и печени могут образовываться при вдыхании *цементной* и *слюда́ной пыли*

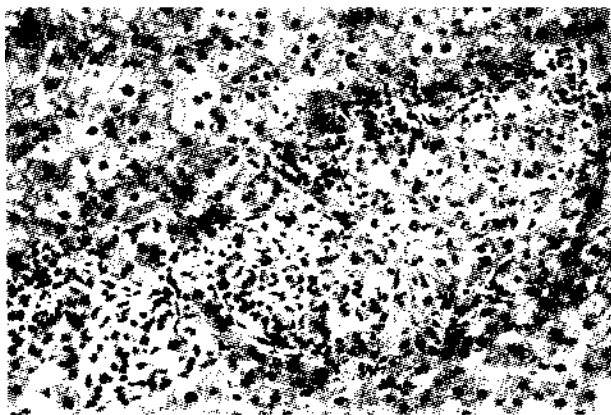


Рис. 26-8. Бруцеллёз. Гранулёмы в печени. Меньшая из них немногим больше, чем скопления круглых клеток. Окраска гематоксилином и эозином, х170.

[19], а также *медного купороса* при работе с опрыскивателями на виноградниках [18].

ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ГРАНУЛЁМ ПЕЧЕНИ

Гранулёмы, аналогичные описанным выше, обнаруживаются в печени при приобретённом вторичном *сифилисе*.

При лепроматозной *лепре* гранулёмы в печени, которые невозможно отличить от саркоидных, выявляются у 62% больных, в то время как при туберкулоидной лепре — только у 21% [9]. Иногда удаётся выявить палочки лепры [9].

Гистоплазмоз. При гистоплазмозе печень — второй по частоте поражения орган после селезёнки. Гистологическая картина при гранулематозной форме поражения идентична таковой при саркоидозе, за исключением наличия гриба в клетках Купффера. Для диагностики гистоплазмоза можно прибегнуть к биопсии печени. Часть биоптата используют для приготовления срезов, которые окрашивают на *Histoplasma capsulatum*, а оставшуюся часть — для посева. В исходе гистоплазмоза в печени образуются участки кальцификации.

Гранулёмы могут появляться и при *токсоплазмозе*; при этом они обычно не содержат гигантских клеток [17].

Гранулёмы, подобные саркоидным, образуются в печени также при *кокцидиомикозе* и *бластомикозе*, в этих случаях при исследовании можно обнаружить возбудителей.

Ку-лихорадка сопровождается образованием характерных кольцевидных гранулём (см. главу 27).

Причиной образования гранулём могут стать мигрирующие личинки *Ascaris lumbricoides*. Гранулёмы печени можно также наблюдать у детей при токсокарозе, вызванном *Toxocara canis*.

Синдром, напоминающий инфекционный мононуклеоз, при острой *цитомегаловирусной* инфекции может протекать с образованием в печени хорошо сформированных гранулём, которые довольно быстро разрешаются.

Кроме того, гранулёмы в печени наблюдаются при *шистосомозе*; обнаружение яиц паразита облегчает диагностику.

На ранних стадиях *ПБЦ* в печени может обнаруживаться большое количество диффузно расположенных гранулём. Такую гистологическую картину бывает невозможно отличить от картины саркоидоза.

Болезнь Уиппла также может протекать с гранулематозным поражением печени; при этом выявляются включения, содержащие бациллы и не окрашивающиеся в ШИК-реакции после протеолиза.

СИНДРОМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК РЕТИКУЛО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ («РЕ-АКТИВНЫЙ ГЕПАТИТ»)

Очаги скопления мононуклеарных и эпителиоидных клеток обнаруживаются при многих заболеваниях. По-видимому, наиболее часто они появляются при вирусных инфекциях, в том числе при инфекционном мононуклеозе, в периоде реконвалесценции вирусной гепатита (когда в этих очагах накапливается железо) и при гриппе. Иногда их обнаруживают при гнойной инфекции и сепсисе, в этом случае в очагах выявляют также нейтрофилы.

Эти очаги бывает трудно отличить от мелких саркоидных гранулём, особенно если учесть, что они могут встречаться и при саркоидозе. Если при гистологическом исследовании ткани печени выявлено такое клеточное скопление, необходимо исследовать серийные срезы всего биоптата, чтобы выявить типичные гранулёмы.

Другим распространённым проявлением инфекций и злокачественных опухолей независимо от их локализации является *генерализованная пролиферация клеток Купффера*. Кроме того, такая пролиферация наблюдается в печени при её локальном поражении, например при метастазах или амёбном абсцессе.

Липогранулёма состоит из недостаточно сформированных перивенулярных скоплений гистиоцитов и макрофагов; некоторые из этих клеток содержат жир [29], который можно выявить в гранулёме. Это состояние часто сочетается с жировой инфильтрацией печени. Гранулёмы образуются вследствие отложения минеральных масел, применяемых в пищевой индустрии.

Микрогранулёмы содержат группы из 6 гистиоцитов или менее. Они обнаруживаются при многих заболеваниях и, вероятно, представляют собой неспецифическую реакцию на некроз клеток.

Гранулёмы с фибриновым кольцом свойственны Ку-лихорадке, но наблюдаются также при остром гепатите А [20] и реакциях на лекарственные препараты, например на карбамазепин [13], аллопуринол [28].

Некротизирующиеся, или казеозные, гранулёмы — хорошо сформированные гранулёмы, в центре которых расположены очаги некроза; они могут быть как мелкими, так и крупными. Гистиоциты часто расположены палисадообразно, фиброз может быть выражен в разной степени. Такие гранулёмы развиваются при грибковых инфекциях и изредка при туберкулёзе.

Поражение печени и жёлчных путей при воспалительных заболеваниях кишечника

В одной из крупных клиник более чем у половины больных с неспецифическим язвенным колитом были выявлены нарушения функции печени.

Хирурги сталкиваются с жировой печенью во время операции по поводу фульминантного колита, со стриктурами жёлчных путей при наличии склерозирующего холангита, с жёлчными камнями у больных, перенёсших резекцию подвздошной кишки. Терапевты при лечении больных с неспецифическим язвенным колитом наблюдают у них хронический активный (аутоиммунный) гепатит или хронический холестаз, обусловленный перихолангитом и склерозирующим холангитом. Биопсия печени у больных воспалительными заболеваниями кишечника может выявить гранулёмы или амилоидную инфильтрацию. Поражение печени при мальабсорбции обсуждается в главе 23.

Склерозирующий холангит (см. главу 15) может иметь очень разнообразные проявления. Почти в трети случаев болезни Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки выявляют *жёлчные камни*.

Изредка язвенный колит может осложняться *синдромом Бадда—Киари* [1].

Жировая инфильтрация развивается очень часто. Как и в случаях жировой печени другой этиологии, частота её выявления при аутопсии выше, чем при биопсии. Она может быть фокальной, но обычно начинается с зоны 1 и распространяется на зону 3. Жировая печень не приводит к циррозу.

Развитию жировой печени способствуют анорексия, анемия, потери белка с калом и нарушение всасывания, наблюдающееся при тяжёлом течении колита.

Рак жёлчных протоков (см. главу 34) может осложнить течение язвенного колита, часто сочетаясь со склерозирующим холангитом. Опухоль обычно развивается при длительном течении язвенного колита и не зависит от его тяжести и протяжённости поражения кишечника. Рак жёлчных протоков может развиваться через много лет после проктоколэктомии. При язвенном колите его следует исключать во всех случаях развития интенсивной персистирующей холестатической желтухи.

Хронический активный гепатит и цирроз печени. Язвенный колит отмечается у 5% больных циррозом печени — чаще, чем в популяции. У части больных цирроз печени развивается в исходе аутоиммунного гепатита. Колит при этом можно рассматривать как одно из проявлений *системного заболевания*. В этих случаях в отличие от склерозирующего холангита колит обычно проявляется клинически одновременно с циррозом и протекает тяжело, но в последующем он обычно не рецидивирует. Иногда цирроз печени диагностируют до появления диареи.

В других случаях цирроз является неактивным и диагностируется на фоне многолетнего рецидивирующего течения колита. Вначале преобладают проявления колита, а цирроз выражен умеренно, но со временем это соотношение изменяется.

Цирроз может быть связан с длительным течением колита, многочисленными госпитализациями, инъекциями, переливаниями крови и кровезаменителей. Все эти факторы повышают риск заболевания вирусным гепатитом. Тем не менее этим генез цирроза полностью не объясняется, поскольку во многих случаях развитие цирроза предшествует колиту.

На поздних стадиях перихолангита и склерозирующего холангита возможны ступенчатые некрозы гепатоцитов с образованием рубцов. При прогрессировании этих изменений может развиваться билиарный цирроз.

При воспалительных заболеваниях кишечника значительно чаще наблюдается первичный склерозирующий холангит, чем аутоиммунный хронический активный гепатит.

Абсцесс печени. При болезни Крона в печени могут развиваться абсцессы, как правило, множественные; первичный очаг инфекции (обычно стрептококковой, особенно *Streptococcus milleri*) располагается чаще в брюшной полости, чем в жёлчных путях [3].

Целиакия. В печени при целиакии часто выявляют неспецифические изменения, которые уменьшаются при исключении из диеты продуктов, богатых глютенном [2]. Иногда развивается хронический гепатит, который не поддаётся диетотерапии. Может наблюдаться выраженный стеатоз [4].

Травмы печени

Обычно травмы печени связаны с дорожно-транспортными происшествиями, а также с проникающими ранениями холодным или огнестрельным оружием. Повреждение печени также может быть одним из проявлений родовой травмы. В последнем триместре беременности, обычно на фоне гестоза, может произойти спонтанный разрыв печени.

Тупая травма может быть обусловлена резким торможением (приводящим к смещению печени, её надрывам или разрыву) или прямым ударом в область печени, вызывающим её ушиб или разрыв. Это возможно, например, при сердечно-лёгочной реанимации [1].

В основном повреждается паренхима печени, в то время как повреждение воротной вены, печёночной артерии, печёночной вены или поллой вены, проходящей позади печени, отмечается редко [6].

Повреждения внепеченочных жёлчных протоков наблюдаются нечасто. Их причиной могут быть как тупая травма, так и проникающие ранения живота; они могут носить ятрогенный характер (лапароскопическая или открытая холецистэктомия) [4].

Диагностировать повреждение печени нелегко, так как его клинические проявления могут быть минимальными. Характерный рисунок кровоподтёков на передней брюшной стенке свидетельствует о сильном сдавлении органов брюшной полости.



Рис. 26-9. Компьютерная томограмма (с внутривенным контрастированием) больного с огнестрельным ранением передних отделов печени. Разрушение ткани печени и наличие в ней газа на фоне участка со слабым коэффициентом поглощения указывают на инфицированную гематому. Лечение заключалось в эвакуации гноя и эмболизации желатиновой пеной ветвей печёночной артерии во время ангиографии. Больной выздоровел.

Важнейшее значение имеют диагностическая аспирация содержимого брюшной полости [5], ультразвуковое исследование (УЗИ) и КТ. При КТ можно выявить разрывы печени, подкапсульные скопления жидкости (крови или жёлчи) и фрагментацию печени (рис. 26-9). Наличие газа в паренхиме печени может свидетельствовать об инфицировании, но в некоторых случаях наблюдается также и при неосложнённой тупой травме [13].

Нужно помнить о возможном сочетанном повреждении и других органов, например селезёнки, кишечника, лёгких, почек, а также головы и костей скелета.

Тупая травма живота иногда приводит к формированию аневризмы печёночной артерии, которая в дальнейшем может осложниться гемобилией (см. главу 11) [14]. Для диагностики этого осложнения необходима ангиография.

Истечение жёлчи можно выявить с помощью сцинтиграфии печени мечеными ^{99m}Tc производными иминодиацетата (см. главу 29).

У детей тупая травма живота обычно приводит к повреждению правой доли печени, чаще её задних отделов. Такая травма нередко сопровождается повреждением органов грудной полости.

Лечение

Лечение определяется характером и тяжестью повреждения, а также показателями гемодинамики (табл. 26-3) [2, 12]. Огнестрельные ранения требуют ревизии всей брюшной полости. При колотой ране передней брюшной стенки и удовлетворительном состоянии больных осуществляют ревизию раны и в случае выявления повреждения поперечной фасции выполняют лапаротомию. При тупой травме показаниями к оперативному вмешательству служат патологический состав промывной жидкости при перитонеальном лаваже, выявление патологии при КТ, а также боли в животе. При тщательном наблюдении и стабильной гемодинамике в ряде случаев оперативного вмешательства удастся избежать [3].

В большинстве случаев повреждений печени требуется минимальный объём вмешательства. При надрывах печени, сравнительно небольших разрывах и проникающих ранах обычно ограничиваются гемостатической терапией и дренированием. Если при КТ количество крови в брюшной полости незначительное или её вовсе нет, а капсула

печени цела или повреждена лишь незначительно, оперативное лечение может не потребоваться. При более значительных разрывах с повреждением внутривенных сосудов и жёлчных протоков необходимы перевязка кровоточащих сосудов и закрытие раны печени с наложением глубоких швов. Целесообразна тампонада сальником, а если она невозможна, к месту разрыва подводят марлевый тампон.

Если в местной больнице выполнить операцию невозможно, больного необходимо немедленно доставить в специализированное лечебное учреждение, где ему могут оказать необходимую помощь. В целом следует избегать тампонирования, поскольку оно увеличивает летальность, в основном за счёт развития абсцессов.

Повреждения ветвей воротной вены и печёночной артерии встречаются редко; основная задача в этих случаях — остановить кровотечение [17]. Этого можно добиться, пережав пальцами воротную вену и печёночную артерию, проходящие в малом сальнике. Для окончательной остановки кровотечения следует выполнить селективную ангиографию печёночной артерии с последующей её эмболизацией желатиновой пеной (см. рис. 26–9).

Для манипуляций на повреждённых крупных венах необходим достаточный доступ. Обычно выполняют срединную лапаротомию, которую дополняют срединной стернотомией. Они обеспечивают доступ к печёчным венам и поддиафрагмальному отделу нижней полой вены. Кровотечение из этих сосудов останавливают их ушиванием. Повреждения воротной вены наблюдаются редко и почти всегда сочетаются с разрывом поджелудочной железы [7]. Прогноз при этих травмах наиболее неблагоприятный. Лечение заключается в ушивании дефекта сосуда или наложении портокавального

Таблица 26–3. Степени тяжести травмы печени по классификации Американской ассоциации по хирургическому лечению травм печени [2]

Степень тяжести*	Характер повреждения**
I Гематома	Подкапсульная, не нарастает, повреждено менее 10% поверхности печени
Разрыв	Разрыв капсулы, распространяющийся в глубь паренхимы не более чем на 1 см; кровотечения нет
II Гематома	Подкапсульная, не нарастает; повреждено 10–50% поверхности печени
Разрыв	Разрыв капсулы протяжённостью менее 10 см, распространяющийся в глубь паренхимы на 1–3 см; продолжающееся кровотечение
III Гематома	Подкапсульная, с повреждением более 50% поверхности печени или нарастающая; разрыв подкопсульной гематомы, сопровождающийся кровотечением; центральная гематома на глубине более 2 см или нарастающая
Разрыв	Распространяется в глубь паренхимы более чем на 3 см
IV Гематома	Разрыв центральной гематомы, сопровождающийся кровотечением
Разрыв	Разрушение 25–50% паренхимы доли печени
V Разрыв	Разрушение более 50% паренхимы доли печени
Повреждение сосудов	Повреждение вен, примыкающих к печени (часть полой вены, расположенная позади печени, крупные печёночные вены)
VI Повреждение сосудов	Отрыв печени

* При множественных повреждениях одного и того же органа тяжесть увеличивается на одну степень.

** Оценивается по результатам аутопсии, лапаротомии или рентгенологического исследования.

анастомоза конец в бок либо, если это необходимо, в срочной перевязке воротной вены [9].

В большинстве случаев травм печени тактика ведения заключается в остановке кровотечения, хирургической обработке раны с удалением сегмента печени. Хирургическая обработка повреждённой печени включает иссечение размозжённых (с сомнительной жизнеспособностью) участков ткани, местный гемостаз и установление эффективного дренажа. Описаны хорошие результаты лечения после удаления даже 400 г

ткани печени. Резекцию печени и лобэктомию приходится выполнять лишь у небольшого числа больных.

При наблюдении за больными большое значение имеет многократное УЗИ.

Послеоперационный период может осложниться коагулопатией, сепсисом, формированием жёлчной фистулы и стриктурой жёлчных протоков, а также поздним кровотечением [10]. Абсцесс печени относится к поздним осложнениям и часто приводит к смерти [15]. Диагностика повреждения жёлчных протоков сложна; её можно провести в более отдалённые сроки [4]. При стриктурах обычно хорошего эффекта можно добиться с помощью эндоскопических методов лечения, включая папиллосфинктеротомию и установку стента в жёлчные протоки; при более тяжёлых стриктурах прибегают к хирургическому вмешательству [11].

Прогноз

Летальность при травмах печени составляет 10,5%, причем в 78,1% случаев её причиной являются шок и коагулопатия в послеоперационном периоде [6]. Летальность при проникающих ранениях ниже, чем при тупых травмах. В основном это определяется более часто встречающимися при тупых травмах сопутствующими повреждениями [2]. Летальность при проникающих ранениях печени в городах составляет 17% [10].

Прогноз определяется тяжестью повреждения печени и сопутствующими повреждениями других органов. Летальность особенно велика при повреждении печёночных вен, воротной вены и позади-печёночного отдела нижней полой вены. Повреждение печёночных вен, как правило, происходит при тупых травмах. Летальность при этом составляет 61%. Причиной смерти обычно оказывается кровопотеря [8].

Абсцессы чаще развиваются после тяжёлых травм печени, при которых требуются переливания крови [2].

РАЗРЫВ ЖЁЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

При тупой травме возможен разрыв или ушиб жёлчного пузыря [18]. Это осложнение встречается редко, поскольку жёлчный пузырь прикрыт рёбрами и окружён органами, смягчающими удар. В момент разрыва жёлчный пузырь обычно бывает растянут. Ранняя диагностика затруднительна. К симптомам повреждения жёлчного пузыря относятся лихорадка, желтуха, вздутие живота и асцит. Жидкость, получаемая при парацентезе, окрашена жёлчью. Позднее при УЗИ или КТ можно выявить осумкованное скопление жёлчи. Наличие перфорации подтверждают с помощью чрескожной или эндоскопической холангиографии. Диагностике может помочь также скintiграфия печени меченым иминодиацетатом. Лечение состоит в холецистэктомии.

Глава 27. ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Гнойный абсцесс печени

При гнойных абсцессах печени инфекционный агент, как правило, проникает в печень порталным путём, у молодых людей такие абсцессы часто бывают осложнением острого аппендицита. Благодаря ранней диагностике и лечению распространённость гнойных абсцессов печени уменьшилась. Однако продолжает увеличиваться частота обнаружения абсцессов печени, развившихся на фоне обструкции и инфицирования жёлчных протоков, а также у больных более старшего возраста. Снижение иммунитета, наблюдающееся при СПИДе, интенсивной химиотерапии или после трансплантации органов, ведёт к росту распространённости абсцессов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами.

В настоящее время благодаря более интенсивному применению сканирования и холангиографии абсцессы печени диагностируются раньше. Ошибки при постановке диагноза, как правило, связаны с тем, что некоторые врачи не учитывают возможность такого заболевания.

Классификация

Абсцессы вследствие портальной пиемии

Инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта или тазовых органов могут привести к развитию портального пилефлебита или образованию септических эмболов. Такие состояния могут развиваться на фоне аппендицита [4], эмпиемы жёлчного пузыря, дивертикулита, регионарного энтерита [19], илеита, вызванного *иерсиниями* [9], перфоративной язвы желудка или толстой кишки, несостоятельности_анастомоза, панкреатита [1] или инфицированного геморроя.

У новорождённых септическое поражение пупочной вены может привести к распространению инфекции по воротной вене с последующим развитием абсцессов печени.

Билиарный абсцесс

Жёлчные пути представляют собой наиболее частый источник инфекции. Любая форма обструкции жёлчных путей, особенно частичная, может осложниться гнойным холангитом. Как правило, наблюдаются множественные абсцессы. Причиной развития заболевания могут послужить камни в жёлчном пузыре, рак, склерозирующий холангит, врождённые аномалии жёлчных путей, особенно болезнь Кароли. Абсцесс может развиваться после вмешательства на жёлчных путях, такого как введение стента, устранение стриктуры [17], или вследствие рефлюкса содержимого кишечника через билиодигестивный анастомоз [13, 18]; в этих случаях он может иметь бессимптомное течение.

Контактный абсцесс

Солитарный абсцесс печени может развиваться в результате проникающего ранения печени или при прямом распространении инфекции из септического очага в прилежащих тканях, например из паранефрального абсцесса. Он может возникнуть после вторичного инфицирования амёбных абсцессов, метастазов, кист или внутripеченочной гематомы. Кроме того, к формированию абсцесса могут привести тупые травмы печени во время дорожно-транспортных происшествий или вследствие других причин.

Прочие абсцессы

Абсцесс печени может развиваться при ятрогенных воздействиях, таких как биопсия печени, чрескожное дренирование жёлчных путей, повреждение или перфузия печёночной артерии. Он может сформироваться у больных гематологическими заболеваниями, например лейкозами, получающих химиотерапию [3]. Важную роль играет наличие у больного злокачественного заболевания; при этом абсцесс может быть вызван грибковой инфекцией и может оказаться эффективным амфотерицин [11].

Когда причина абсцесса печени не ясна, необходимо учитывать возможность его развития на фоне сахарного диабета, часто при наличии газообразующих бактерий рода *Klebsiella* [20].

Формирование абсцесса печени может быть связано с тяжёлыми стоматологическими заболеваниями [6].

Приблизительно у половины больных, особенно у пожилых, не удаётся выявить явной предрасполагающей причины.

Бактериологическая картина

При абсцессе печени наиболее часто инфекционный агент представлен грамотрицательными бактериями. У двух третей больных обнаруживается *Escherichia coli*. Также час) о *выявляются Streptococcus faecalis, Klebsiella Spp.* и *Proteus vulgaris*. Рецидивирующий гнойный холангит может быть вызван *Salmonella typhi*.

В настоящее время в развитии абсцессов печени возрастает роль анаэробных микроорганизмов.

К наиболее распространённым возбудителям относится и *Streptococcus milleri*, принадлежащий к группе F по классификации Лэнсфилд, не являющийся ни истинным анаэробом, ни микроаэробом [16].

Приблизительно у половины больных, в особенности у получавших химиотерапию, выявляются стафилококки, которые обычно резистентны к терапии. У больных с абсцессом печени можно выявить также диплобациллу Фридлендера, *Pseudomonas Spp.* и *Clostridium welchii*.

К редким причинам абсцесса печени относятся септическая форма мелиоидоза, инфицирование *Yersinia enterocolitica* и *Pasteurella multocida*.

Источники инфекции часто бывают множественными.

При исследовании абсцесс может оказаться стерильным, однако это обычно связано с неадекватной техникой культивирования микроорганизмов, особенно анаэробных, или с предшествующим применением антибиотиков.

Морфологическое исследование

В увеличенной печени можно выявить множественные жёлтые абсцессы диаметром 1 см или единичный абсцесс, окружённый фиброзной тканью.

В тех случаях, когда наблюдается сопутствующий пилефлебит, в воротной вене и её ветвях могут обнаруживаться гной и тромбы (рис. 27-1). Абсцессы, как правило, формируются в правой доле печени. При этом может наблюдаться развитие перигепатита или образование спаек.

В тех случаях, когда заболевание вызвано бактероидами, гной имеет неприятный запах, а стенка абсцесса трудноразличима.

Если инфекция распространяется по жёлчным протокам, то можно обнаружить множественные очаги инфекции, соответствующие жёлчным протокам.

Хронический одиночный абсцесс печени может просуществовать не менее 2 лет до момента установления диагноза или смерти больного.

Маленькие гнойные абсцессы могут иметь множественную локализацию, включая лёгкие, почки, головной мозг и селезёнку. Прямое распространение инфекции из печени может привести к формированию диафрагмального абсцесса или эмпиемы плевры и абсцесса лёгкого. Распространение инфекции на брюшину или абсцесс под кожу наблюдаются редко. Приблизительно у трети больных обнаруживается небольшое количество асцитической жидкости.

При гистологическом исследовании ткани печени вдали от абсцесса выявляется инфекция в портальных трактах, окружённых разрозненными клетками печени, инфицированными полиморфноядерными лейкоцитами.

Клиническая картина

До появления антибиотиков клиническая картина абсцесса печени характеризовалась гектической

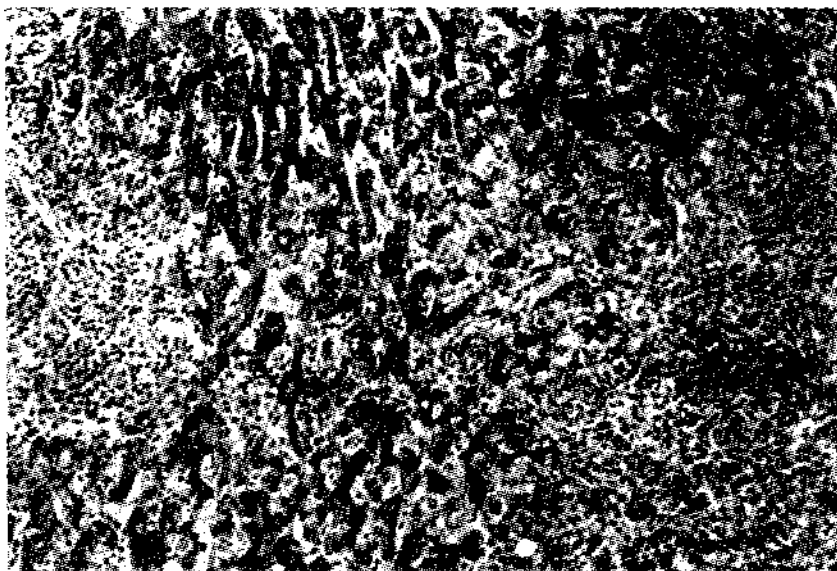


Рис. 27-1. Пилефлебит, развившийся как осложнение острого аппендицита. В портальных трактах обнаруживается экссудат, свидетельствующий об остром воспалении и содержащий полиморфноядерные лейкоциты. Стенки ветвей воротной вены утолщены, наблюдается десквамация эндотелия. Воспалительный инфильтрат проникает в прилегающую паренхиму печени, выявляется некроз перипортальных гепатоцитов. При посеве биоптата обнаружена *E. coli*. Окраска кармином Беста, x145.

лихорадкой и болями в правом верхнем квадранте живота, часто с прострацией и шоком. В настоящее время заболевание проявляется менее остро и сопровождается недомоганием, субфебрилитетом и тупыми болями в животе, усиливающимися при движении. Латентное течение заболевания особенно часто встречается у пожилых больных.

Абсцесс печени нередко возникает незаметно, и может пройти по меньшей мере месяц до того, как его диагностируют. Развитие множественных абсцессов сопровождается более выраженными системными нарушениями, и причину их возникновения удастся определить чаще. Единичные абсцессы протекают с менее выраженной симптоматикой и часто оказываются криптогенными. В случае субдиафрагмального раздражения или при плевропульмональном распространении инфекции больной может жаловаться на боли в правом плече и кашель. При этом определяются увеличенная и болезненная печень, болезненность при перкуссии нижних рёбер.

При хронических абсцессах пальпируется селезёнка. Выраженный асцит наблюдается редко. Желтуха возникает на поздних стадиях, за исключением случаев гнойного холангита.

После выздоровления может развиваться портальная гипертензия, вызванная тромбозом воротной вены.

Методы исследования

Как правило, у больных с абсцессом печени желтуха выражена слабо, за исключением холангиогенных абсцессов. Она чаще встречается у больных с амёбным абсцессом печени.

Обычно в сыворотке крови наблюдается повышение активности ЩФ. СОЭ значительно повышена. Как правило, в крови увеличено количество полиморфноядерных лейкоцитов.

В 50% случаев в гемокультуре удастся выявить возбудителей [2].

Рентгеноскопия

При рентгеноскопии можно наблюдать высокое стояние и ограничение подвижности правого купола диафрагмы, деформацию её контуров и плевральный выпот. Томо-

графия может выявить уровень жидкости, свидетельствующий о наличии газозообразующих микроорганизмов.

Локализация абсцесса

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени помогает отличить солидные объёмные образования от образований, содержащих жидкость (рис. 27-2).

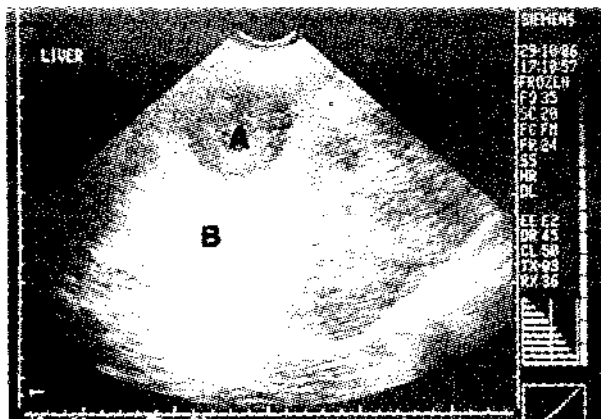


Рис. 27-2. На эхограмме печени при гнойном абсцессе виден поражённый участок низкой плотности (А), содержащий эхогенный материал, представляющий собой гной и некротизированные ткани. Характерно усиление эхосигнала (В) за поражённым участком.*

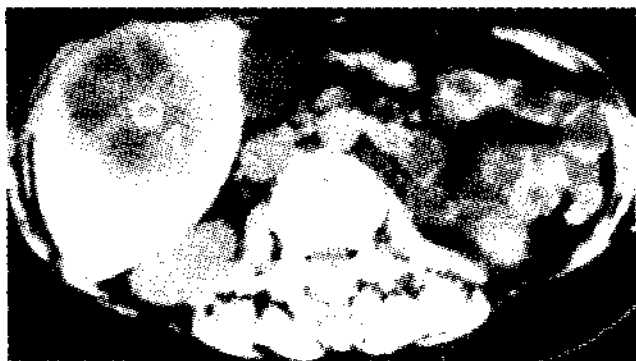


Рис. 27-3. При КТ у больного, страдающего талассемией, после спленэктомии в правой доле печени обнаружен дефект наполнения, помеченный маркером (I).



Рис. 27-4. Компьютерная томограмма того же пациента, что и на рис. 27-3, во время пункции абсцесса, хирургическое вмешательство не потребовалось.

* Так называемый признак «светового пламени». — *Примеч. пер.*

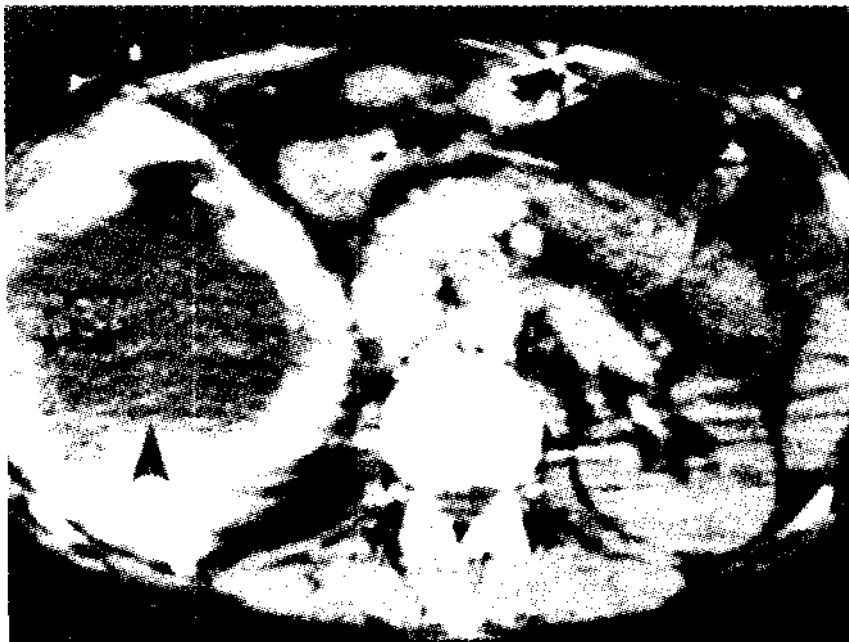


Рис. 27-5. При КТ в нижней части правой доли печени виден большой гнойный абсцесс с толстой стенкой и неровными краями (указан стрелкой). В полости абсцесса содержится газ.

Особенно эффективно проведение *КТ-сканирования*, хотя возможны ложноположительные результаты при высокой локализации абсцесса или при микроабсцессах (рис. 27-3–27-5). Сгруппированность множественных мелких абсцессов может свидетельствовать об их слиянии в одиночный абсцесс больших размеров [8].

Для диагностики холангиогенных абсцессов используют *эндоскопическую или чрескожную холангиографию*.

При *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) выявляется объёмное образование с чёткими границами низкой интенсивности на T1-взвешенных изображениях и высокой интенсивности на T2-взвешенных изображениях. Данные МРТ неспецифичны и не позволяют определить билиарное или гематогенное происхождение абсцесса [14].

Из *аспирированного* содержимого абсцесса удается высеять возбудителей в 90% случаев [2]. Полученный материал следует культивировать в аэробных, анаэробных условиях и в среде, обогащённой углекислым газом, для выявления *Streptococcus milleri*. Аспирация с помощью чрескожной пункционной иглы размера 16–22 под контролем УЗИ или КТ обычно эффективна. При необходимости процедуру можно повторять каждые 3–7 дней [7].

Лечение

Профилактика развития абсцессов печени заключается в лечении острых инфекционных заболеваний жёлчных путей и органов брюшной полости на ранней стадии, а

также в адекватном, обычно чрескожном, дренировании внутрибрюшных скоплений гноя с применением антибиотиков.

Только внутривенное введение антибиотиков редко оказывается эффективным, поэтому не следует откладывать проведение обязательного дренирования. В каждом случае выбор антибиотика зависит от возбудителя.

Как только одиночный абсцесс локализован, его необходимо дренировать. Если у больного подозревают амебиаз, до проведения аспирации необходимо назначить метронидазол [7].

В некоторых случаях для дренирования абсцесса необходимо использовать катетер со спирально изогнутым концом, вводимый чрескожно.

При множественных абсцессах наиболее крупный абсцесс дренируется; абсцессы меньшего размера обычно самостоятельно разрешаются на фоне терапии антибиотиками. В некоторых случаях необходимо проведение чрескожного дренирования каждого абсцесса.

Достаточно эффективным может оказаться изолированное назначение высоких доз антибиотиков на протяжении по меньшей мере 6 мес, особенно при стрептококковой инфекции [12].

«Открытое» дренирование абсцесса проводится редко. Однако одиночный левосторонний абсцесс требует хирургического дренирования, особенно у детей [15].

Необходимо восстановить проходимость жёлчных путей. Как правило это достигается с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), папиллосфинктеротомии и удаления камня. При необходимости в жёлчном протоке устанавливают эндопротез (см. главу 29).

Даже при адекватном лечении лихорадка может сохраняться в течение 1–2 нед [2].

Прогноз

Применение пункции абсцесса с аспирацией содержимого и антибиотикотерапии снизило летальность от абсцесса печени до 16% [3]. Прогноз лучше при одиночном абсцессе правой доли печени, при котором выживают 90% больных. При множественных абсцессах, поражающих всю печень, особенно билиарного происхождения, прогноз крайне неблагоприятен – выживают только 20% больных.

Прогноз ухудшается при несвоевременной постановке диагноза, продолжительной лихорадке, множественных возбудителях, выявляемых в гемокультуре, гипербилирубинемии, сопутствующих заболеваниях, гипоальбуминемии, плевральном выпоте и у больных пожилого возраста [10].

Другие инфекции

Лямблиоз в редких случаях приводит к образованию гранулём в печени и холангиту [4].

Campylobacter colitis может вызывать неспецифический острый гепатит [3].

Возбудителем *болезни кошачьих царапин* предположительно являются плеоморфные палочки. При этом заболевании происходит образование узелков в печени, при биопсии которых выявляются некротизирующиеся гранулёмы, содержащие микроорганизмы [2]. На компьютерной томограмме в печени выявляются очаговые дефекты, а также медиастинальная и перипортальная лимфаденопатия [5].

Listeria monocytogenes может вызвать образование абсцессов печени [1].

Амебный абсцесс печени

Entamoeba histolytica может существовать в вегетативной форме и в виде цист, которые обеспечивают выживание микроорганизма во внешней среде и высокоинфекцион-

ны. Попад в организм, циста проходит неповреждённой через желудок и тонкую кишку, в толстой кишке превращается в трофозоит – вегетативную форму амёбы. В толстой кишке трофозоиты внедряются в слизистую оболочку, вызывая образование характерных колбовидных язв. Через систему воротной вены амёбы проникают в печень. Иногда они попадают через печёночные синусоиды в системный кровоток, что приводит к образованию абсцессов в лёгких и головном мозге.

Амёбы делятся и обтурируют мелкие внутрипеченочные ветви воротной вены, в результате чего развиваются очаговые инфаркты печени. Протеолитические ферменты амёб разрушают печёночную паренхиму. В результате происходит формирование единичных или множественных очагов поражения разных размеров.

Обычно амёбный абсцесс достигает размеров апельсина. Наиболее часто поражается правая доля печени, чаще в передневерхней области, под диафрагмой. Центральная часть абсцесса представляет собой обширную некротизированную зону с жидким густым красно-коричневым гноем, напоминающим анчоусный или шоколадный соус. Строго говоря, это не истинный гной, так как он образуется в результате лизиса печёночных клеток. В нём можно обнаружить фрагменты ткани печени. Вначале амёбный абсцесс не имеет выраженной пиогенной капсулы, а ограничен бахромчатой некротизированной тканью печени. Морфологически некротизированный участок состоит из разрушенных клеток печени, лейкоцитов, эритроцитов, волокон соединительной ткани и остатков органических веществ. В соскобах со стенки абсцесса можно обнаружить амёбы.

Заживление небольших поражённых участков происходит с формированием рубца, однако у более крупных абсцессов обнаруживается постоянная соединительнотканная капсула разной степени зрелости.

При амёбном абсцессе печень поражается локально, и вне области абсцесса или микроабсцесса её ткань не нарушена.

Выздоровление больных или прогрессирование заболевания зависят от многих факторов. При этом имеют значение вирулентность возбудителя и резистентность организма хозяина. В культуре патогенные амёбы можно отличить от непатогенных по маркерам ДНК к поверхностным антигенам [6].

Только у 10% бессимптомных носителей патогенного штамма *Entamoeba histolytica* развивается инвазивный амёбиаз.

Приблизительно у 20% больных с амёбным абсцессом печени наблюдается присоединение вторичной инфекции. В таких случаях гной приобретает зеленоватую или желтоватую окраску и неприятный запах.

Эпидемиология

Кишечный амёбиаз распространён по всему миру, в то время как печёночный амёбиаз представляет собой болезнь тропических и субтропических районов. К эндемичным регионам относятся Африка, Юго-Восточная Азия, Мексика, Венесуэла и Колумбия.

В странах с умеренным климатом обнаруживается бессимптомное носительство патогенных штаммов; при этом не выявляются язвы в толстой кишке. У мужчин-гомосексуалистов амёбы часто становятся комменсалами [3].

В странах с тропическим климатом вновь прибывшие поражаются более тяжело, чем местные жители. Плохие санитарные условия способствуют распространению инфекции фекально-оральным путём. Местные жители менее подвержены печёночному амёбиазу, чем европейцы, что, вероятно, связано с частичным иммунитетом к этому заболеванию, обусловленным повторяющимися контактами с возбудителем.

В настоящее время неизвестны причины возникновения латентного периода между кишечными и печёночными проявлениями заболевания.

Клиническая картина

Необходимо учитывать пребывание больного в странах с тропическим или субтропическим климатом или заболевания, перенесённые там же. У больных печёночным

амебиозом только в 10% случаев выявляется амёбная дизентерия и в 15% — цисты в кале. Дизентерия в анамнезе встречается редко. Отмечены случаи возникновения печёночного амебиоза через длительный (до 30 лет) промежуток времени после первичной кишечной инфекции. Наиболее часто заболевание наблюдается у молодых мужчин в возрасте от 28 до 50 лет. Множественные абсцессы чаще наблюдаются в таких странах, как Мексика и Тайвань.

Как правило, заболевание начинается подостро, причём такая симптоматика может продолжаться до 6 мес. Реже начало может быть острым, с ознобом и потливостью в течение менее 10 дней. Лихорадка может быть интермиттирующей, ремиттирующей или даже может отсутствовать до тех пор, пока не произойдет вторичное инфицирование абсцесса. В редких случаях температура тела превышает 40 °С. При глубоком расположении абсцессов у больного может наблюдаться только лихорадка без признаков поражения печени.

Желтуха нехарактерна и слабо выражена. В результате сдавления жёлчного протока большими и множественными абсцессами первым проявлением болезни может быть желтуха.

Общее состояние больных нарушено, отмечается специфическая желтоватая окраска кожи, напоминающая побледневший загар.

В области печени может возникнуть тупая боль, которая позднее становится острой и стреляющей. При расположении абсцесса около диафрагмы у больного могут возникать отражённые боли в плече, усиливающиеся при глубоком вдохе или кашле. Боль усиливается при приёме алкоголя и при изменении положения тела. Больные занимают вынужденное положение, наклоняясь влево, так как при этом увеличиваются межрёберные промежутки справа и уменьшается натяжение капсулы печени. Боль усиливается по ночам.

При обследовании больного может быть видно опухолевидное образование в эпигастральной области или выбухание межрёберных промежутков. Почти во всех случаях отмечается болезненность при пальпации края печени или при перкуссии нижних рёбер справа. Селезёнка не увеличена.

В лёгких могут обнаруживаться уплотнение в правой нижней доле, плеврит или выпот в плевральную полость. Плевральная жидкость может быть окрашена кровью.

При исследовании кала цисты и вегетативные формы амёб обнаруживаются редко.

Серологические исследования

Результаты серологических реакций остаются положительными в течение некоторого времени после клинического выздоровления. Если результаты серологических реакций отрицательны, наличие амёбного абсцесса печени маловероятно [5]. При обследовании населения чувствительной и ценной является реакция непрямой гематоглютинации.

Биохимические исследования

При хроническом течении заболевания активность ЩФ приблизительно в 2 раза выше нормы. Повышение активности трансаминаз наблюдается только у больных с острым заболеванием или тяжёлыми осложнениями. Для амёбного абсцесса печени нехарактерно повышение уровня билирубина в сыворотке, за исключением случаев суперинфекции или прорыва абсцесса в брюшную полость.

Визуализационные методы исследования

При рентгеноскопии грудной клетки можно обнаружить высокое стояние правого купола диафрагмы, облитерацию реберно-диафрагмального и кардиодиафрагмального синусов спайками, плевральный выпот или правостороннюю нижнедолевую пневмонию. Могут наблюдаться перпендикулярные спайки, проходящие от диафрагмы к основанию лёгкого. Расположенный латерально в правой доле печени абсцесс может привести к расширению межрёберных промежутков. О наличии абсцесса, находящегося в центре

или в передней части правой доли печени, судить, как правило, трудно. Может наблюдаться увеличение тени печени с высоким стоянием и уменьшением подвижности правого купола диафрагмы (рис. 27-6). Обычно абсцесс вызывает образование вздутия в переднемедиальной части правого купола диафрагмы.

Об абсцессе левой доли печени может свидетельствовать серповидная деформация малой кривизны желудка.

Наиболее информативным методом диагностики, динамического контроля абсцесса печени является УЗИ (рис. 27-7) [9]. При КТ абсцесс имеет неровные края и более низкую плотность, чем окружающие ткани печени. КТ представляет собой более чувствительный метод, чем УЗИ, для диагностики мелких абсцессов и особенно полезен для выявления внепеченочных поражений, например лёгких [7]. Для диагностики и последующего контроля эффективности лечения можно использовать



Рис. 27-6. Амёбный абсцесс печени. Заметно увеличение высоты стояния правого купола диафрагмы с реакцией в лёгком.

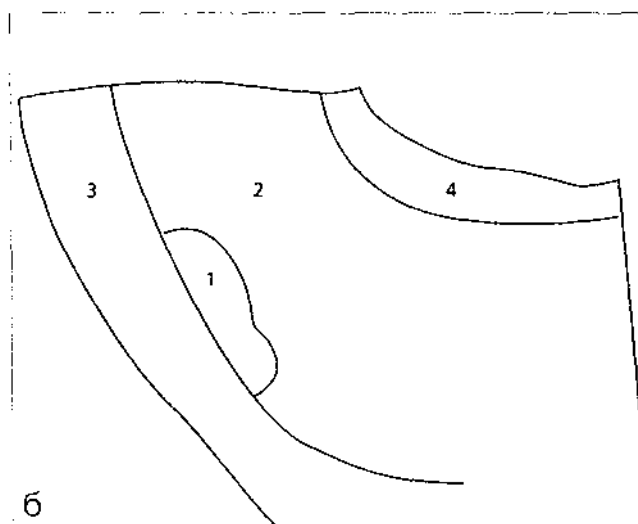


Рис. 27-7. Амёбный абсцесс печени. При УЗИ виден амёбный абсцесс (1) печени (2), лежащий позади диафрагмы (3). Видна передняя брюшная стенка (4). а — эхограмма, б — схема.

МРТ [2]. Уже через 4 дня после начала терапии можно наблюдать разжижение содержимого полости абсцесса [2].

При артериографии выявляется аваскулярное объемное образование с нарушением нормального сосудистого рисунка печени.

Диагностические критерии

1. Пребывание в эндемичном регионе в анамнезе.
2. Увеличенная болезненная печень у молодого мужчины.
3. Эффективность применения метронидазола.
4. При небольшой длительности заболевания — лейкоцитоз и анемия (при длительном течении заболевания лейкоцитоз и анемия менее выражены).
5. Признаки абсцесса печени на рентгенограммах, выполненных в переднезадней и боковой проекциях грудной клетки.
6. Дефект наполнения при сканировании.
7. Положительная реакция непрямой гемагглютинации.

Осложнения

В двух третях случаев амёбный абсцесс печени осложняется прорывом в брюшную полость и в одной трети — в грудную полость [4].

Прорыв абсцесса в плевральную полость и лёгкое ведёт к развитию эмпиемы, гепатобронхиального свища или абсцесса лёгкого. Больные отхаркивают гной, у них развиваются пневмония, абсцесс лёгкого или обнаруживается плевральный выпот.

Амёбный абсцесс левой доли печени может осложниться прорывом в полость перикарда.

Прорыв абсцесса в брюшную полость ведёт к развитию острого перитонита. При этом, если больной выживает, отдалённые результаты хорошие. Абсцесс левой доли может перфорировать сальниковую сумку.

В редких случаях наблюдается прорыв абсцесса в воротную вену, жёлчный проток или желудочно-кишечный тракт.

Присоединение вторичной инфекции можно заподозрить, если у больного отмечаются резко выраженная слабость, а также значительная лихорадка и лейкоцитоз. В таких случаях при аспирации получают желтоватый, часто зловонный гной, при посеве удаётся выделить возбудителя.

Лечение

Метронидазол, назначаемый по 750 мг 3 раза в сутки в течение 5–10 дней, при лечении амёбного абсцесса печени является препаратом выбора и эффективен в 95% случаев. Возможно внутривенное введение метронидазола. Температура тела нормализуется в течение 3–5 сут [1]. Неудовлетворительные результаты лечения могут быть связаны с персистированием амёб в кишечнике, лекарственной резистентностью или неадекватной абсорбцией препарата.

Время, необходимое для исчезновения абсцесса, зависит от размеров последнего и колеблется от 10 до 300 дней [9].

Контролируемые исследования не выявили преимуществ применения метронидазола в сочетании с аспирацией перед лечением одним метронидазолом [8].

Необходимость аспирации может возникнуть при очень больших размерах абсцесса или при отсутствии ответа на применение метронидазола в течение 5 сут. Её следует производить под контролем УЗИ или КТ. Игла должна быть по меньшей мере 10 см длиной, диаметром 1–2 мм и с подогнутым стилетом. Если у больного имеется напряжённый абсцесс и левой доли печени, вероятность прорыва которого в брюшную полость велика, необходимо произвести аспирацию. Смертность от амёбного абсцесса печени должна быть сведена к нулю [11].

Для того чтобы воздействовать на амёбы, персистирующие в кишечнике, необходим курс лечения амёбоцидными препаратами, действующими только в просвете кишечника, такими как фузоата диоксанид (по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней) или йодохинол (по 650 мг 3 раза в сутки в течение 20 дней).

Туберкулёз печени

Абдоминальную форму туберкулёза можно заподозрить у эмигрантов из стран третьего мира; распространённость его увеличивается среди больных СПИДом [61].

Туберкулёз печени может оказаться проявлением милиарного туберкулёза или представлять собой локальную форму туберкулёза без явных внепеченочных проявлений [5]. В редких случаях туберкулёз печени может вызвать развитие фульминантной печёночной недостаточности [7].

Основная форма туберкулёзного поражения печени — *гранулёма* (рис. 27–8) — часто наблюдается как при лёгочной, так и при нелёгочной форме заболевания (см. главу 26). Заживление гранулёмы, как правило, происходит без образования рубцовой ткани, однако иногда наблюдаются очаговый фиброз и кальцификация.

В редких случаях наблюдается образование псевдоопухолевых *туберкулом* печени [1] без признаков внепеченочного туберкулёза [3]. Туберкуломы могут быть множе-

ственными и представляют собой белые неоднородные казеозные массы, окружённые фиброзной капсулой (рис. 27-9). Иногда

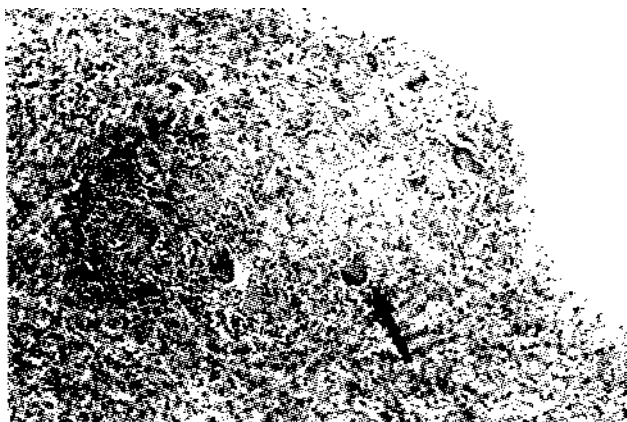


Рис. 27-8. Милиарный туберкулёз. Подвергающаяся творожистому некрозу гранулёма содержит лимфоциты, эпителиальные клетки и многочисленные гигантские клетки (указаны стрелкой). Виден казеозный некроз в центре гранулёмы. **См. цветную иллюстрацию на с. 786.**



Рис. 27-9. Туберкулёз с поражением печени и селезёнки. При КТ в печени и селезёнке видны рассеянные дефекты наполнения. При аспирации получены кислотоустойчивые бактерии, посев на микобактерии дал положительные результаты.

их трудно отличить невооружённым глазом от очагов поражения при болезни Ходжкина (лимфогранулематозе), вторичном раке печени или актиномикозе. В некоторых случаях некротизированные участки кальцифицируются.

Крайне редко наблюдается *туберкулёзный холангит*, вызванный попаданием казеозных масс из портальных трактов в жёлчные протоки.

Стриктура жёлчных путей представляет собой редкое осложнение [4].

Туберкулёзный пилефлебит развивается в результате прорыва казеозных масс в воротную вену. Как правило, он быстро приводит к летальному исходу, хотя иногда может быть причиной развития хронической портальной гипертензии [10].

Туберкулёзное поражение лимфатических узлов в воротах печени в редких случаях может привести к стриктуре жёлчных протоков.

Клиническая картина

Клинические проявления туберкулёза печени могут быть скудными или отсутствовать. Заболевание может проявиться в виде лихорадки неясного генеза. Желтуха возникает при тяжёлом течении милиарного туберкулёза, особенно у представителей рас, чувствительных к этому заболеванию. В редких случаях множественные казеозные гранулёмы приводят к массивной гепатоспленомегалии и смерти больного от печёночной недостаточности [7].

Биохимические показатели

В сыворотке крови могут наблюдаться снижение отношения альбумин/глобулины и диспропорциональное повышение активности ЩФ. Гиперглобулинемия отражает наличие хронической инфекции и печёночных гранулём.

Диагностика

Диагностировать туберкулёз печени трудно. Туберкуломы в печени и селезёнке трудно отдифференцировать от лимфом. Важная роль в диагностике принадлежит биопсии печени. Показаниями к ней служат лихорадка неясного генеза и уменьшение массы тела, сопровождающиеся гепатомегалией или гепатоспленомегалией. Полученный материал окрашивают для выявления кислотоустойчивых бактерий и культивируют. Положительный результат наблюдается приблизительно в 50% случаев.

На обзорной рентгенограмме брюшной полости можно обнаружить печёочные петрификаты. Они могут быть множественными и сливающимися между собой в виде туберкуломы, дискретными, рассеянными, одинакового размера или большими обызвествлёнными, прилежащими к стенозированной части общего жёлчного протока [8].

При КТ выявляют дольчатое образование или множественные дефекты наполнения в печени и селезёнке (рис. 27-9).

Внепеченочные признаки туберкулёза могут не обнаруживаться.

Лечение туберкулёза печени такое же, как при гематогенном туберкулёзе, и весьма эффективно.

Поражение печени при внепеченочном туберкулёзе

Хронический туберкулёз может осложниться амилоидозом печени. Жировая дистрофия печени может быть вызвана истощением и токсемией. После окончания лечения может развиваться лекарственная желтуха, особенно при применении изониазида, рифампицина и пиразинамида.

Другие микобактерии

Атипичные микобактерии могут вызвать гранулематозный гепатит, особенно при СПИДе (см. главу 26). Гранулематозный гепатит, вызванный *Mycobacterium scrofulaceum*, характеризуется повышением активности ЩФ, повышенной утомляемостью и субфебрилитетом. Микроорганизмы выделяют при посеве биоптата печени [9].

Актиномикоз печени

Поражение печени, вызванное *Actinomyces Israeli*, представляет собой следствие актиномикоза кишечника, особенно слепой кишки и аппендикса. Инфекция распространяется контактным путём или, чаще, через воротную вену, однако поражение печени может быть и первичным. Очаги поражения выглядят как серовато-белые массы больших размеров, внешне напоминающие метастазы злокачественной опухоли; они размяг-

чаются с образованием скоплений гнойной полости, разделённой волокнами соединительной ткани, и становятся похожими на пчелиные соты. Печень спаивается с окружающими органами и брюшной стенкой с образованием свищей. Поражённые участки содержат характерные «серные» гранулы, состоящие из ветвящихся волокон с эозинофильными булавовидными концами.

Клиническая картина

У больного наблюдаются интоксикация, лихорадка, потливость, анемия и истощение. Определяется локальное, иногда неравномерное увеличение печени с болезненностью при пальпации одной или обеих долей. Кожа над напряжённым абсцессом перед прорывом имеет тёмный синевато-багровый оттенок. Развиваются множественные неравномерные свищевые ходы. Подобные свищи могут развиваться в илеоцекальной области или в грудной клетке при плевропульмональном распространении инфекции.

Диагноз

На этапе образования свища диагноз становится очевидным, поскольку из гноя можно выделить возбудителей. Если до наступления этой стадии возникает подозрение на актиномикоз печени, проводят чрескожную пункционную биопсию печени, с помощью которой можно получить «серные» гранулы с возбудителем [1].

На ранних стадиях развития заболевания наблюдается лихорадка, сопровождающаяся гепатоспленомегалией, анемией и неспецифическими инфильтратами в печени [2]. Могут пройти месяцы до обнаружения множественных абсцессов печени, часто при УЗИ или КТ [3]. Положительные результаты можно получить при выращивании гермокультуры в анаэробной среде.

Лечение

При актиномикозе печени необходимо внутривенное введение больших доз пенициллина. При парентеральном введении пенициллин плохо проникает в абсцесс из-за толстой фиброзной капсулы.

Другие грибковые инфекции

Как правило, грибковое поражение печени развивается на фоне иммунодефицита, включая СПИД, острый лейкоз [6], рак [10] и состояние после трансплантации печени.

Печень вовлекается в патологический процесс наряду с другими органами, особенно почками, селезёнкой, сердцем, лёгкими и головным мозгом. При этом показанием к проведению пункционной биопсии печени служат лихорадка с повышением активности сывороточных трансаминаз или ЩФ.

На *эхограмме* наблюдаются множественные эхосигналы низкой амплитуды в печени и селезёнке, часто мишеневидные («бычий глаз») [8]. При *КТ* выявляются множественные неусиленные очаги поражения низкой плотности [6]. Результаты сканирования не являются диагностическими.

При морфологическом исследовании обычно обнаруживают гранулёматоз, возбудителя можно идентифицировать при соответствующих методах окраски и культивирования для подбора адекватной противогрибковой терапии [4, 5].

Кандидоз. При аутопсии поражение печени обнаруживают у трёх четвертей больных с диссеминированным кандидозом, вызванным *Candida albicans* [5]. Морфологически наиболее часто в печени выявляют гранулёмы и микроабсцессы. В печени можно выявить грибы рода *Candida* [2]. Для лечения применяют флуконазол.

У больных с иммунодефицитом может развиваться *диссеминированный аспергиллёз*, сопровождающийся дыхательной, почечной или печёночной недостаточностью [7].

Криптококкоз печени обычно развивается у больных со сниженным иммунитетом, однако иногда он может наблюдаться и у практически здоровых людей. При этом в биоптате печени обнаруживаются гранулёмы с дрожжевыми клетками.

Клиническая картина может напоминать таковую при склерозирующем холангите, из жёлчи можно выделить возбудителя (см. главу 15).

При *диссеминированном кокцидиомикозе* может наблюдаться поражение печени, для диагностики которого необходима биопсия печени [3]. х. В настоящее время сифилис очень редко является причиной желтухи новорождённых.

У детей более старшего возраста, у которых в неонатальном периоде не отмечалось яркой картины врождённого сифилиса, может наблюдаться гумма в печени.

Для подтверждения диагноза проводится серологическое исследование, результаты которого при врождённом сифилисе всегда положительны. Для диагностики и контроля эффективности лечения производится пункционная биопсия печени.

Вторичный сифилис

При вторичном сифилисе в период септицемии спирохеты проникают в печень с образованием милиарных гранулём [1].

При этом у 50% больных наблюдается повышение активности сывороточных ферментов [3]. Клинически выраженный гепатит встречается редко. Однако в некоторых случаях наблюдается картина тяжёлой холестатической желтухи [2].

Серологические реакции положительны. Уровень ЩФ повышен. Наблюдается положительная реакция на флуоресцирующие антимитохондриальные м)-антитела к кардиолипину, которые исчезают по мере выздоровления [2].

При гистологическом исследовании в печени выявляют неспецифические изменения, представленные умеренно выраженной инфильтрацией полиморфноядерными клетками и лимфоцитами, изменениями гепатоцитов, однако при этом холестаз отсутствует или выражен слабо, за исключением больных с тяжёлой клинической картиной холестаза [2]. Могут наблюдаться некрозы в портальной и центральной зонах (рис. 27-10). Иногда при соответствующей окраске в биоптате печени можно выделить спирохеты.

Третичный сифилис

При третичном сифилисе в печени образуются одиночные или множественные сифилитические гуммы. Обычно они располагаются в правой доле печени. Сифилитическая гумма состоит из казеозной массы, окружённой фиброзной капсулой, от которой интерстициально распространяется фиброзная ткань. Заживление сопровождается образованием глубоких рубцов и крупных долек (дольчатая печень). В остальном архитектура печени не страдает, в связи с чем эти изменения нельзя считать истинным циррозом.

Как правило, сифилитические гуммы в печени обнаруживают случайно при лапаротомии или аутопсии. В некоторых случаях при увеличенной узловатой печени могут быть ошибочно диагнос

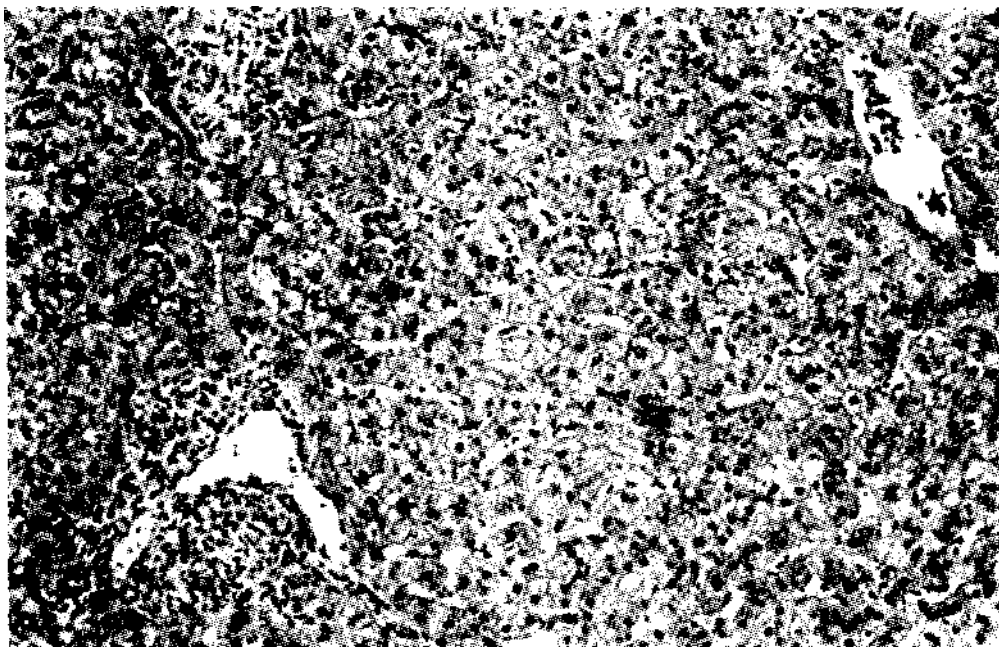


Рис. 27-10. Гистологический препарат печени больного, страдающего вторичным сифилисом. Портальные тракты и синусоиды инфильтрированы мононуклеарными клетками. Окраска гематоксилином и эозином, х160.

тированы цирроз или метастазы в печень. Показатели функциональных проб печени не помогают в диагностике, а положительные серологические реакции не являются достаточным доказательством сифилитического поражения печени. Поэтому необходимо морфологическое подтверждение диагноза при аспирационной биопсии доступных очагов поражения. Адекватная пенициллинотерапия в течение длительного времени приводит к уменьшению размеров поражения.

Желтуха как осложнение пенициллинотерапии

В редких случаях у больных наблюдается идиосинкразия к пенициллину. В таких случаях приблизительно через 9 сут после начала лечения возникают желтуха, озноб, лихорадка, часто сопровождающиеся сыпью (эритема Милиана). Это одно из проявлений реакции Геркстеймера. Механизм возникновения желтухи точно не установлен.

Лептоспироз

В 1886 г. Вейль описал заболевание, характеризующееся выраженной слабостью, лихорадкой, желтухой, поражением почек и геморрагическим синдромом [4]. Как было показано позднее, заболевание вызывается *Leptospirae icterohaemorrhagiae* и передается крысами. Позже была установлена связь между другими лептоспирами и заболеваниями человека, не имевшими определённой клинической картины, которые были названы лептоспирозом.

С помощью сравнения гомологичных пар ДНК было выделено восемь генетических групп патогенных лептоспир.

Болезнь Вейля

Эпидемиология

Заражённые крысы постоянно выделяют с мочой живых лептоспир, которые способны в течение месяцев выживать в прудах, каналах или сырой почве. Заражение людей происходит при купании в инфицированной воде или при профессиональных кон-

тактах с крысами-носителями. В связи с этим лептоспироз наиболее распространён среди взрослых мужчин, особенно среди сельскохозяйственных рабочих, ассенизаторов, шахтёров, солдат и рыболовов.

Морфологические признаки

В основе заболевания лежит поражение клеточных мембран мелких кровеносных сосудов.

В *печени* [1] обнаруживают минимальные очаговые некрозы. Диссоциация клеток, вероятно, представляет собой посмертные изменения. Некроз зоны 3 отсутствует. Наблюдается активная регенерация гепатоцитов, определяемая нарастанием количества митозов и полиплоидных клеток непропорционально степени повреждения клеток. Увеличенные клетки Купффера содержат остатки лептоспир.

У больных с выраженной желтухой заметны перипортальная лейкоцитарная инфильтрация и жёлчные тромбы в зоне 3. Гистологические изменения не соответствуют тяжести желтухи. В исходе заболевания не наблюдается развитие цирроза.

В *почках* выявляют тубулярный некроз. В *скелетной мускулатуре* обнаруживаются точечные кровоизлияния и очаговые некрозы мышечных волокон. Могут наблюдаться кровоизлияния во все оболочки *сердца*.

Кровоизлияния в различные органы и ткани, особенно в кожу и лёгкие, связаны с повреждением капилляров и тромбоцитопенией.

Развитие *желтухи* связано со многими причинами. Она обусловлена нарушением функции гепатоцитов и усиливается при почечной недостаточности и связанном с ней нарушении выведения билирубина с мочой. Кровоизлияния в ткани и внутрисосудистый гемолиз увеличивают поступление билирубина в печень. В патогенезе желтухи участвует и артериальная гипотензия, ведущая к уменьшению печёночного кровотока.

Развитие *уремии* связано с отложением пигмента в канальцах, прямым действием спирохет на почки и уменьшением почечного кровотока.

Клиническая картина (рис. 27-11)

Клинические проявления болезни Вейля непатогномоничны для данного заболевания, поэтому его трудно диагностировать. Наибольшее количество случаев этой болезни приходится на конец лета и осень. Инкубационный период колеблется от 6 до 15 дней. Длительность септицемической стадии заболевания составляет около 7 дней, токсической – приблизительно столько же; период выздоровления начинается на 3-й неделе болезни.

Для *септицемической стадии* характерно наличие спирохет в циркулирующей крови.

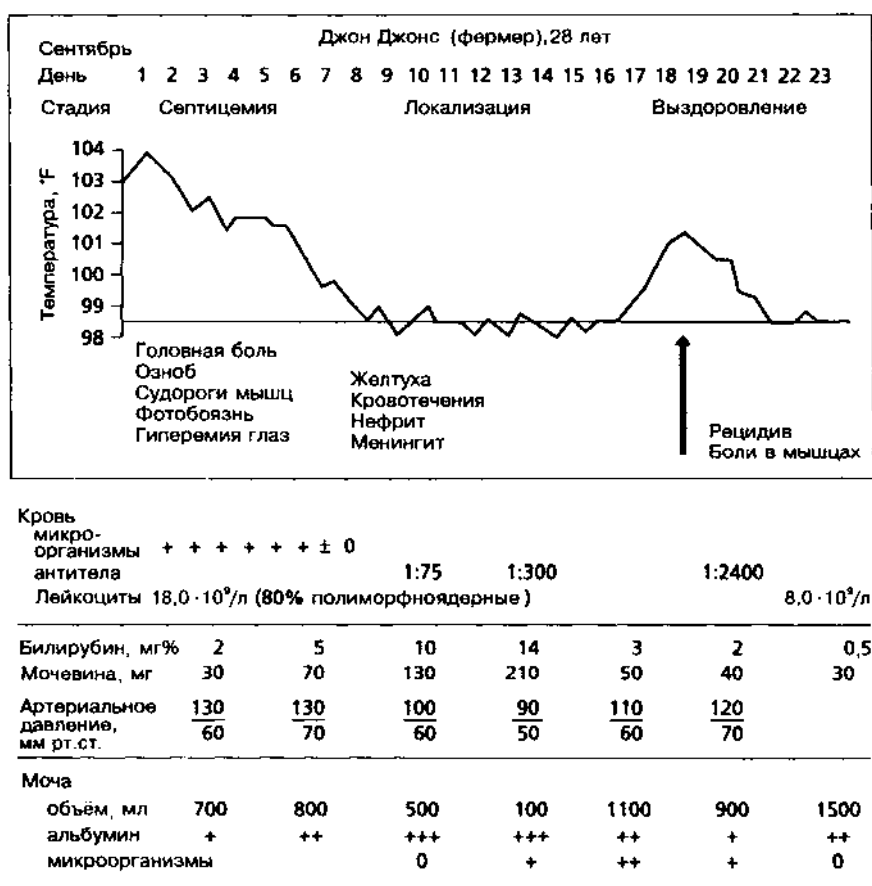


Рис. 27-11. Течение болезни Вейля.

Заболевание начинается остро со слабости, выраженной лихорадки и вечернего озноба. Температура тела быстро повышается до 39,5–40,5 °C и литически снижается в течение 3–10 сут.

Боли в животе, тошнота и рвота могут имитировать картину острого живота. Характерны сильные мышечные боли, особенно в мышцах спины и в икроножных мышцах.

О вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы свидетельствуют сильная головная боль, спутанность сознания и иногда менингизм. Анализ спинномозговой жидкости подтверждает наличие менингеальной инфекции: обнаруживаются повышение уровня белка и лейкоцитоз. Инфекция ведёт к увеличению проницаемости оболочек мозга для жёлчных пигментов, поэтому в тех случаях, когда у больного развилась желтуха, наблюдается ксантохромия спинномозговой жидкости.

Характерна гиперемия конъюнктивы.

Наблюдается склонность к геморрагическим явлениям, особенно при тяжёлом течении заболевания. При этом могут наблюдаться кровотечения из носа, кишечника и лёгких, а также появление на коже петехий и экхимозов.

У 40% больных развивается пневмония, сопровождающаяся кашлем, фарингитом и хрипами в лёгких.

У 80% больных между 4-м и 7-м днём болезни появляется желтуха, свидетельствующая о неблагоприятном исходе; при отсутствии желтухи лептоспироз никогда не приводит к летальному исходу. При этом наблюдается увеличение печени, но не селезёнки.

В моче обнаруживают альбумин и жёлчные пигменты. Кал не обесцвечен.

В крови отмечается лейкоцитоз до $10,0\text{--}30,0 \cdot 10^9/\text{мм}^3$ с относительным увеличением количества полиморфноядерных клеток. Может выявляться глубокая тромбоцитопения.

Токсическая, или иммунная, стадия заболевания начинается на 2-й неделе. Для неё характерна нормализация температуры тела, но без признаков улучшения состояния больного. Желтуха усиливается, прогрессирует поражение почек и миокарда. Сохраняются альбуминурия и повышение уровня мочевины в крови; олигурия может перейти в анурию. Смерть может наступить от почечной недостаточности. Заметное повышение уровня креатининфосфокиназы отражает развитие миозита.

Дилатация сердца и снижение артериального давления сопровождаются крайней слабостью. При этом могут наблюдаться транзиторные нарушения ритма сердца, на ЭКГ обнаруживается удлинение интервалов $P-R$ или $Q-T$ с изменением зубца T . Смерть может наступить от недостаточности кровообращения.

На этой стадии заболевания в моче обнаруживают лептоспиры, а в сыворотке крови — нарастание титра антител к ним.

Период выздоровления начинается с 3-й недели болезни. Об улучшении состояния больного свидетельствуют прояснение сознания, уменьшение выраженности желтухи, повышение артериального давления и увеличение объёма мочи со снижением уровня мочевины в крови. Альбуминурия исчезает медленно. При этом заболевании не наблюдается стойкого поражения печени и почек.

На 3-й неделе заболевания может наблюдаться подъём температуры тела (см. рис. 27-11), сопровождающийся мышечными болями. Такие рецидивы наблюдаются у 20% больных.

Степень тяжести лептоспироза может варьировать в широких пределах, начиная от лёгкой формы, которая клинически неотличима от гриппа, до истощающего фатального заболевания, сопровождающегося анурией.

Методы исследования

На 1-й неделе заболевания спирохеты обнаруживают в крови. К концу 1-й недели по мере повышения титра антител обнаружить их труднее. В более поздние сроки лептоспиры определяются в моче.

Диагностика на 1-й неделе заболевания

1. Спирохеты выявляются при микроскопии в тёмном поле; для этого используют толстый сухой мазок крови, который окрашивают на спирохеты.

2. Выполняют посев крови, однако результаты могут быть получены только через несколько дней.

3. Серологические тесты заключаются в количественном определении антител острой фазы и нарастания титров антител в дальнейшем.

4. Количество лейкоцитов увеличено, что позволяет отличить лептоспироз от вирусного гепатита.

5. Кровь больного вводят интраперитонеально морским свинкам, у которых через несколько дней развиваются желтуха и лихорадка, спирохеты обнаруживают в печени и других тканях.

Диагностика после 1-й недели

Лептоспиры можно обнаружить в моче от 10-го до 20-го дня заболевания. Заражение морских свинок может дать положительный результат, однако следует учитывать, что находящийся в моче возбудитель не всегда жизнеспособен.

Антитела появляются после 1-й недели и достигают максимального уровня на 4-й неделе. Они могут сохраняться в течение нескольких лет.

Для ускоренной серодиагностики успешно используют иммуноферментный метод определения специфических иммуноглобулинов класса М [2].

Реакция агглютинации с лептоспирозным антигеном обычно положительная, диагностический титр составляет 1:300 и выше. В реакции микроагглютинации используется взвесь тестируемых антигенов, представляющих все распространённые серотипы.

Аспирационная биопсия печени. Несмотря на возможность кровотечения, биопсию производить необходимо. При этом гистологические изменения неспецифичны для лептос-

пироза, однако Достаточно отличаются от таковых при остром вирусном гепатите. Часть полученного при биопсии материала можно использовать для посева.

Функциональные показатели печени не имеют диагностического значения. Отмечается повышение уровня билирубина в сыворотке, а также небольшое повышение активности ЩФ и трансаминаз.

Дифференциальный диагноз

На ранней стадии болезнь Вейля можно ошибочно принять за септицемическую бактериальную инфекцию или сыпной тиф. При появлении желтухи необходимо исключить вирусный гепатит (табл. 27-1). Важные диагностические признаки болезни Вейля – внезапное начало и альбуминурия.

Вызванную спирохетами желтуху можно диагностировать чаще, если у больных с желтухой неясной этиологии и лихорадкой исследовать кровь на агглютинины.

Таблица 27-1. Дифференциальная диагностика болезни Вейля и вирусного гепатита на 1-й неделе болезни

	Болезнь Вейля	Вирусный гепатит
Начало	Внезапное	Постепенное
Головная боль	Постоянная	Иногда
Мышечная боль	Сильная	Несильная
Инъекция сосудов конъюнктив	Есть	Нет
Слабость	Выраженная	Небольшая
Дезориентация	Часто	Редко
Геморрагический диатез	Часто	Редко
Тошнота и рвота	Есть	Есть
Дискомфорт в животе	Часто	Часто
Бронхит	Часто	Редко
Альбуминурия	Есть	Нет
Количество лейкоцитов	Нейтрофильный лейкоцитоз	Лейкопения с лимфоцитозом
Инокуляция крови больного морской свинке	Обнаруживаются спирохеты	Спирохеты не обнаруживаются

Прогноз

При болезни Вейля летальность составляет около 5%. Она зависит от выраженности желтухи, тяжести поражения почек и миокарда, обширности кровотечений. Как правило, смерть наступает от почечной недостаточности. У больных без желтухи, как и у больных моложе 30 лет, летальность незначительна. Поскольку во многих случаях при лёгком течении заболевание, вероятно, не распознаётся, общая смертность может быть значительно ниже.

Несмотря на то что на 3-й и 4-й неделях заболевания часто наблюдаются транзиторные рецидивы, больные выздоравливают полностью.

Профилактика

Эффективность профилактики специфической иммунной сывороткой подтверждена у лабораторных работников, контактировавших с возбудителем.

В областях производства, в которых наблюдается большая распространённость болезни Вейля, необходимо пользоваться защитной одеждой — резиновой обувью и перчатками, принимать соответствующие меры для уничтожения грызунов, избегать купания в непроточных водоёмах.

Лечение

При тяжёлом течении заболевания даже на поздних стадиях назначают пенициллин по 6 млн ЕД в сутки внутривенно в течение 7 дней. Такое лечение ведёт к сокращению срока пребывания больных в стационарах, уменьшает продолжительность лихорадки и рост уровня креатинина [3]. Пенициллин становится менее эффективным на 5-й день заболевания, т.е. в то время, когда, как правило, устанавливается диагноз и назначается лечение.

Прогноз улучшается при ранней диагностике, поддержании водного и электролитного баланса, гемодиализе, применении антибиотиков и поддержании нормального кровообращения.

Другие виды лептоспироза

Существует множество разновидностей лептоспир, патогенных для человека. Они отличаются друг от друга по антигенному составу и географическому распространению. Большинство из них вызывают менее тяжёлые заболевания, чем *Leptospirae icterohaemorrhagiae*. Например, заболевание, вызываемое *Leptospirae canicola*, характеризуется головной болью, менингитом и поражением конъюнктивы. Альбуминурия наблюдается у 40% больных, а желтуха — только у 18%. При этом заболевании часто наблюдается так называемый доброкачественный асептический менингит (обычно у молодых людей, которые близко контактируют с инфицированной собакой). Летальные исходы у людей не описаны.

Диагноз подтверждают так же, как и при болезни Вейля. С диагностической целью определяют титр антител. В большинстве случаев в спинномозговой жидкости обнаруживаются лимфоциты.

Возвратный тиф

Возвратный тиф вызывается спирохетами *Borrelia recurrentis*, переносчиками которых являются членистоногие. Заболевание распространено во всём мире, за исключением Новой Зеландии, Австралии и некоторых островов западной части Тихого океана.

Боррелии размножаются в печени, проникая в гепатоциты и вызывая очаговые некрозы. Перед наступлением кризиса микроорганизмы высвобождаются из гепатоцитов и поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы. Такой эффект обусловлен иммунокомпетентными лимфоцитами. Оставшиеся боррелии сохраняются в клетках печени, селезёнки, головного и костного мозга до следующего рецидива [2].

Клиническая картина [1]

Инкубационный период длится от 3 до 15 дней. Заболевание начинается остро с озноба, продолжительной лихорадки, головной боли, мышечных болей и глубокой слабости. Наблюдаются гиперемия лица, иногда с инъекцией сосудов конъюнктивы, и носовые кровотечения. При тяжёлом течении заболевания увеличиваются печень и селезёнка, отмечается болезненность, развивается желтуха, как при болезни Вейля. Иногда на туловище появляется сыпь. Может наблюдаться бронхит.

Такая клиническая картина сохраняется в течение 4–9 дней, затем температура тела снижается, что часто сопровождается развитием коллапса. Такой периферический коллапс может привести к летальному исходу, однако гораздо чаще симптомы

заболевания быстро исчезают, нормальная температура тела держится в течение приблизительно 1 нед, а затем у больного наступает рецидив. В дальнейшем до полного выздоровления могут наблюдаться второй и даже третий рецидивы, протекающие менее тяжело.

Диагностика

В редких случаях в толстых мазках крови обнаруживают спирохет. Применяют реакции агглютинации и связывания комплемента. Микроорганизмы можно выделить с помощью аспирации содержимого лимфатических узлов или из рассечённого места укуса.

Лечение

Для лечения возвратного тифа тетрациклины и стрептомицин более эффективны, чем пенициллин. Смертность составляет 5%.

Лаймская болезнь

Это заболевание вызывается спирохетами *Borrelia burgdorferi*, которые переносятся клещами [2]. Микроорганизмы вызывают развитие гепатита, сопровождающегося множественными митозами клеток печени [1]. Эффективно пероральное применение доксициклина.

Ку-лихорадка

В клинической картине этого риккетсиоза главное место занимают симптомы поражения лёгких. Однако в некоторых случаях у больных может наблюдаться выраженный гепатит, клиническая картина которого может имитировать безжелтушную форму вирусного гепатита [2, 3].

Наблюдается гранулематозный гепатит. Портальные зоны обильно инфильтрированы лимфоцитами; пограничная пластинка разрушена. Клетки Купфера гипертрофированы. В гранулеме наблюдается характерное кольцо фибриноидного некроза, окружённое лимфоцитами и гистиоцитами. В центре гранулёмы, имеющей вид «пончика», отсутствуют клеточные элементы (рис. 27-12). Диагноз основывается на обнаружении повышения титра комплементсвязывающих антител к *Coxiella burnetii* в течение 2–3 нед после инфицирования.

Пятнистая лихорадка скалистых гор

При этом риккетсиозе у больных иногда развиваются желтуха и повышение активности сывороточных ферментов. При гистологическом исследовании печени наблюдаются воспалительные изменения портальных зон с появлением больших мононуклеарных клеток. Некрозы гепатоцитов отсутствуют, однако отмечается выраженный фагоцитоз эритроцитов. При помощи иммунофлюоресцентной микроскопии можно обнаружить риккетсии в портальных зонах [1].

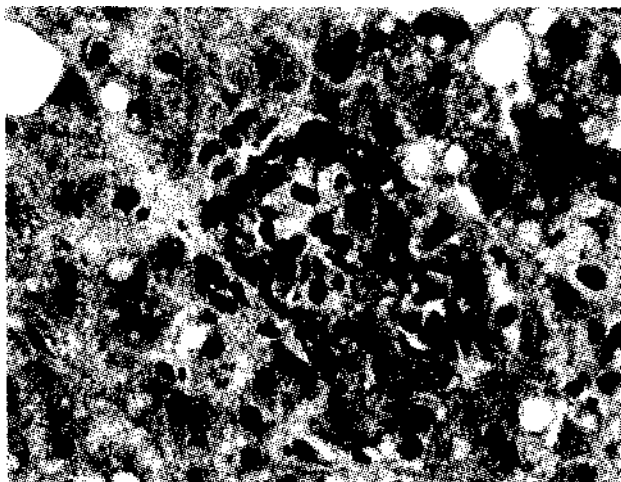


Рис. 27-12. При Ку-лихорадке в биоптате печени обнаруживают гранулёмы с фибриновыми кольцами и свободным центром, х350. **См. цветную иллюстрацию на с. 786.**

Шистосомоз (бильгарциоз)

Как правило, при шистосомозе поражение печени представляет собой осложнение кишечной формы заболевания, так как эмболы, состоящие из яиц шистосом, проникают в печень из кишечника через мезентериальные вены. Печень поражается при заражении *Schistosoma mansoni* и *S. japonicum*, в некоторых случаях — *S. haematobium*.

Шистосомозом страдают более двухсот миллионов людей в 74 странах. *S. japonicum* наиболее широко распространена в Японии, Китае, Индонезии и на Филиппинах. *S. mansoni* выявляется в Африке, на Среднем Востоке, Карибских островах и в Бразилии.

Патогенез

Яйца шистосом экскретируются с фекалиями во внешнюю среду. В воде из них образуется свободно плавающая личинка, которая заражает определённые виды улиток и превращается в них в церкарии с раздвоенным хвостом. Они вновь проникают в организм человека через кожу при контакте с заражённой водой. Паразиты проникают в капиллярное русло, откуда происходит их гематогенная диссеминация по всему организму. Они достигают мезентериальных капилляров, попадают во внутрипеченочную портальную систему, где быстро растут.

Степень и тяжесть хронического поражения печени коррелируют с интенсивностью и продолжительностью образования яиц и, следовательно, с количеством экскретируемых яиц. Половозрелые мужская и женская особи паразита могут существовать около 5 лет, откладывая в портальных венах от 300 до 3000 яиц ежедневно. По мере прогрессирования поражения печени количество яиц в кале может уменьшаться, это связано со старением половозрелых червей или с предшествующей терапией.

S. japonicum более патогенны, чем *S. mansoni*, чаще и быстрее приводят к поражению печени и селезёнки.

В печени яйца шистосом вызывают обструкцию ветвей воротной вены. Они накапливаются как в крупных ветвях, вызывая более массивную форму бильгарциозного фиброза печени, так и в мелких портальных трактах, вызывая мелкосетчатый диффузный фиброз.

Гранулематозное воспаление, вызванное яйцами шистосом, представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа в ответ на высвобождающиеся из яиц антигеномы. Важную роль в образовании гранулём играют Т-хелперы, относящиеся к типам Th0 и Th2 [15].

Развитие портального фиброза связано с наличием в большом количестве взрослых червей. Классический цирроз формируется вследствие распространения фиб-

розных волокон от гранулём. Откладывающийся при этом коллаген относится к I, III и V типам [3].

Ведущую роль в фиброгенезе могут играть цитокины, которые образуются в гранулёме, сформировавшейся вокруг яйца [10]. В результате лечения фиброз может медленно претерпевать обратное развитие [6].

В 85% случаев в утолщённых портальных трактах обнаруживают широкие неоднородные тонкостенные артериолы. Такие ангиоматозные изменения помогают дифференцировать поражение печени при шистосомозе и другие формы фиброза печени. Также диагностическое значение имеют остатки яиц гельминта. Проллиферативные процессы в жёлчных протоках незначительны или отсутствуют. Распространённость узловой регенерации печени и нарушение её архитектоники не достигают такого уровня, чтобы соответствовать термину «цирроз».

В тех регионах, где наблюдается сосуществование шистосомоза и вирусных гепатитов В и С, в печени больных может выявляться смешанная картина фиброза, обусловленного шистосомозом, и цирроза.

Увеличение селезёнки связано главным образом с развитием портальной гипертензии и гиперплазией ретикулоэндотелиальной ткани. В селезёнке обнаруживаются только единичные яйца шистосом. При этом образуются многочисленные портосистемные коллатерали.

Существует связь между бильгарциозом кишечника и остальных органов. У 50% больных с ректальным шистосомозом образуются гранулёмы в печени.

Клиническая картина

В развитии шистосомоза можно выделить три стадии. Стадия зуда начинается после проникновения церкарий через кожу. За ней следует стадия лихорадки, крапивницы и эозинофилии. Последняя, третья, стадия отложения яиц гельминта характеризуется поражением кишечника, мочевых путей и печени.

Печень и селезёнка становятся плотными, с гладкой поверхностью и легко пальпируются. В дальнейшем развиваются фиброз печени и (через годы после первоначальной инфекции) портальная гипертензия.

Наблюдается расширение вен пищевода. При этом возникают рецидивирующие кровотечения, которые, однако, редко бывают смертельными.

Печень уменьшается, селезёнка увеличивается. Расширенные вены на передней поверхности брюшной стенки и венозный шум над печенью свидетельствуют об обструкции воротной вены. При этом могут развиваться отёки и асцит. В крови наблюдаются лейкопения и анемия. На этой стадии в кале могут обнаруживаться отдельные паразиты.

Больные хорошо переносят потерю крови, для них нехарактерно развитие энцефалопатии. Это связано с тем, что функции клеток печени практически не страдают, несмотря на обширное портосистемное коллатеральное кровообращение.

Аспирационная биопсия печени (рис. 27-13) [5]. У 94% больных, в кале которых обнаруживаются яйца шистосом, в биоптате печени выявляются яйца гельминта или их остатки.

Морфологические проявления неспецифичны, однако биопсия печени позволяет обнаружить остатки яиц гельминта и исключить другие заболевания.

Диагностические тесты

В остром периоде заболевание можно диагностировать при исследовании кала. При длительном течении заболевания или при леченом заболевании в кале обнаруживается очень малое количество яиц. В биоптате слизистой оболочки прямой кишки, измельчённом в солевом растворе, можно обнаружить признаки даже легко протекающей или недавно пролеченной инфекции (рис. 27-14). У больных с портальной гипертензией процедура может осложниться кровотечением.

Серологические реакции позволяют выявить инфицирование в прошлом, не уточняя время. Отрицательные результаты иммуноферментного анализа (ИФА) позволяют

исключить шистосомоз. При этом результаты определения циркулирующих растворимых антигенов яиц гельминта коррелируют с количеством экскретируемых яиц [90].



Рис. 27-13. Гистологический препарат печени больного бильгарциозом. Яйцо *S. mansoni* находится в портальном тракте, в котором наблюдается гранулематозная реакция. Окраска гематоксилином и эозином, х64. **См. цветную иллюстрацию на с. 787.**

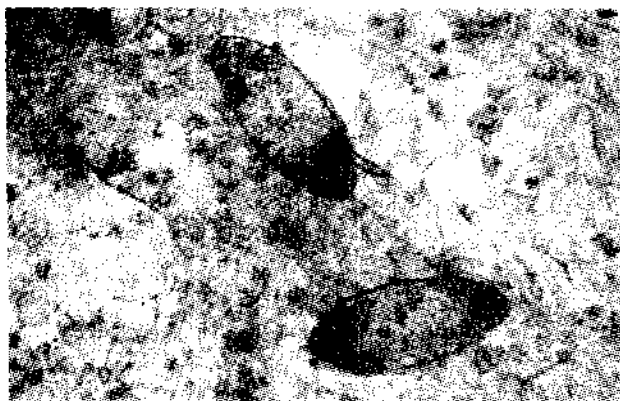


Рис. 27-14. Биоптат слизистой оболочки прямой кишки при шистосомозе, вызванном *S. mansoni*. В измельчённом препарате, фиксированном в глицерине, можно обнаружить яйца *S. mansoni*. **См. цветную иллюстрацию на с. 787.**

Проба с индикаторной полоской основывается на реакции гликоконъюгации с половозрелыми шистосомами [14].

При КТ в печени выявляются плотные тяжи, располагающиеся по ходу портальной вены от ворот печени до её края, более заметные при использовании контрастного вещества [6].

На *эхограмме* обнаруживается значительное утолщение портальных вен (рис. 27-15). Эти изменения можно использовать для оценки выраженности фиброза [1]. Печень, селезёнка, перипортальные и панкреатические лимфатические узлы диффузно увеличены без признаков портальной гипертензии.

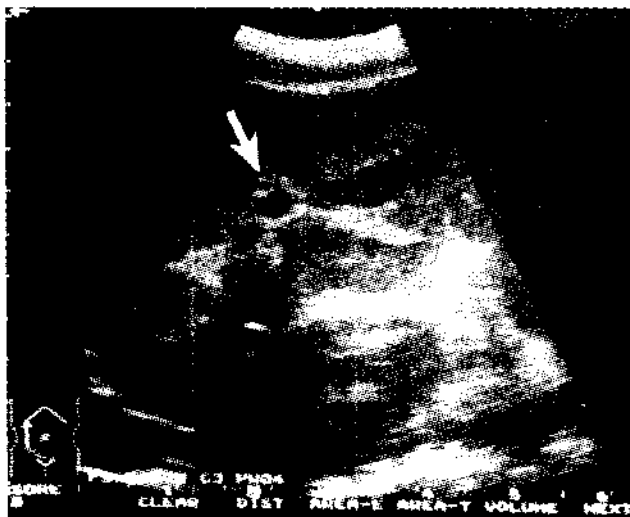


Рис. 27-15. Шистосомоз: на эхограмме видны усиленные портальные тракты и воротная вена со значительно утолщёнными стенками (указана стрелкой).

Портальная гипертензия

При шистосомозе развивается пресинуоидальная портальная гипертензия, вероятно, связанная с поражением портальной зоны. По мере того как кровоток через портальную систему снижается, кровоток через печёночные артерии возрастает, так что значительного снижения общего печёночного кровотока не происходит. В воротной вене наблюдается обратный ток крови [2].

На стадии развития кровотоков из расширенных вен гранулематозные реакции могут быть менее выраженными и доминирует картина фиброза.

Изменения биохимических показателей

Активность ЩФ может быть повышена. Наблюдающаяся гипоальбуминемия обусловлена плохим питанием или является следствием повторяющихся желудочно-кишечных кровотечений. Активность сывороточных трансаминаз нормальная.

Для оценки активности и степени выраженности фиброза исследуют уровень сывороточного пептида проколлагена типа III [13].

Лечение

Химиотерапия

При всех формах шистосомоза препаратом выбора является празиквантел, назначаемый в дозе 40–75 мг/кг однократно. У этого препарата мало побочных эффектов. В экспериментах на мышах с фиброзом печени, вызванным шистосомами, празиквантел снижал уровень информационной РНК основных белков, связанных с развитием фиброза [8].

Оксамнинин в дозе 20 мг/кг в сутки в течение 3 дней эффективен при шистосомозе, вызванном *S. mansoni*. Побочные эффекты: сонливость, головокружение и головная боль.

Профилактика шистосомоза заключается в распространении среди населения гигиенических навыков и в избегании купания в заражённых водоёмах. Уничтожать улиток очень сложно. Поголовное лечение празиквантелом всех инфицированных взрослых или детей уменьшает число носителей инфекции. Проводятся исследования эффективности такого подхода [4].

В прошлом использование нестерильных шприцев и игл для введения рвотного средства, содержащего винный камень, способствовало развитию вирусного гепатита В и С; такие случаи наблюдаются и сейчас.

Кровотечение из расширенных вен пищевода

При шистосомозе кровотечение из расширенных вен пищевода редко приводит к летальному исходу, обычно его можно остановить при помощи эндоскопической склеротерапии.

На более поздних стадиях для остановки кровотечений из расширенных вен пищевода применяется дистальное спленоренальное шунтирование. При этом продолжительность жизни больных увеличивается, а повторные кровотечения и энцефалопатия (4,4%) наблюдаются реже, чем при других хронических болезнях печени. Печёночная энцефалопатия чаще развивается после проксимального или дистального спленоренального шунтирования, чем при хирургической эзофагогастральной деваскуляризации [11]. Повторные кровотечения редки, чаще наблюдаются после деваскуляризации со спленэктомией, однако эта операция благодаря низкой летальности и частоте развития энцефалопатии является операцией выбора. К снижению давления в портальной системе приводит трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование с помощью стентов (ТВПШ). Однако при шистосомозе после ТВПШ часто наблюдается усугубление гипербилирубинемии.

Малярия

На *эритроцитарной стадии* паразит поглощается ретикулоэндотелиальными клетками печени. Поражение печени развивается вследствие токсемии и гипертермии [2].

На *преэритроцитарной* стадии (экзоэритроцитарной) в печени обнаруживаются шизогонии, которые не оказывают заметного действия на её функции. Гепатоциты поражаются при инвазии спорозоитов. Ядро паразита многократно делится, и в конце концов (за 6–12 дней в зависимости от вида возбудителя) формируется сферическое или неправильной формы тело, содержащее тысячи зрелых мерозоитов. Такие преэритроцитарные шизонты лопаются, мерозоиты высвобождаются в синусоиды и проникают в эритроциты. При четырёхдневной или доброкачественной трёхдневной малярии лишь отдельные мерозоиты вновь проникают в клетки печени, запуская таким образом новый экзоэритроцитарный или рецидивный цикл. При злокачественной трёхдневной малярии этого не происходит, поэтому при ней не бывает истинных рецидивов. До сих пор в печени людей обнаруживали только *Plasmodium falciparum* и *P. vivax*. У человека тканевая стадия малярии ограничивается только поражением печени.

Морфологические изменения

В печени наблюдается пролиферация клеток ретикулоэндотелиальной системы, как клеток Купфера, так и клеток зоны 3. В синусоидах выявляется очаговое накопление гистиоцитов с формированием специфического гранулематозного воспаления. В клетках Купфера обнаруживают коричневый малярийный пигмент (железо и гемофусцин). Малярийные паразиты не выявляются. Изменения гепатоцитов незначительны. Гепатоциты могут быть набухшими, с ядрами разного размера и формы, наблюдается увеличение количества митозов.

Описываемый при злокачественной малярии *{P.falciparum}* некроз зоны 3, вероятно, представляет собой посмертные изменения. В синусоидах могут выявляться скопления эритроцитов, содержащих паразитов.

Таким образом, в печени на возбудителя малярии реагируют преимущественно клетки ретикулоэндотелиальной системы; при этом возбудитель оказывает минимальное воздействие на гепатоциты. Фиброз печени не развивается. Широкая распространённость цирроза печени в эндемичных регионах может быть связана с другими действующими в них факторами.

Клиническая картина

Как правило, при малярии не наблюдается специфических проявлений поражения печени. В отдельных случаях при остром злокачественном течении малярии могут

развиться слабовыраженная желтуха, гепатомегалия и болезненность в области печени.

Нарушение функций печени

Повышение уровня билирубина в сыворотке крови больных малярией в редких случаях превышает 51 мкмоль/л (3 мг%). Наблюдается небольшое повышение активности сывороточных трансаминаз.

Пролиферация ретикулоэндотелиальной ткани сопровождается повышением концентрации глобулинов в сыворотке.

Кала-азар (лейшманиоз)

Лейшманиоз представляет собой поражение ретикулоэндотелиальной ткани. В печени наблюдаются перипортальная клеточная инфильтрация и скопления макрофагов, в которых можно обнаружить тельца Лейшмана-Донована (рис. 27-16), а также фиброз портальной зоны [1]. Клиническая картина сходна при американском, средиземноморском и азиатском типах заболевания [1].

При лейшманиозе наблюдаются лихорадка, спленомегалия, плотная болезненная печень, панцитопения, анемия и высокий уровень глобулинов в сыворотке. Результаты, полученные при исследовании аспирата костного мозга, обычно положительны.

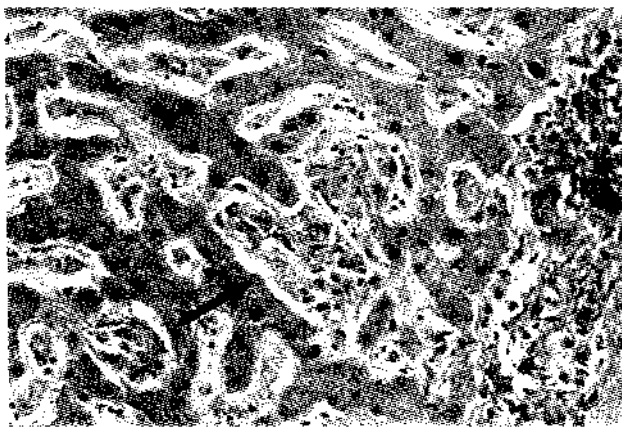


Рис. 27-16. Кала-азар. В биоптате печени видны увеличенные клетки Купфера (указано стрелкой) с тельцами Лейшмана-Донована, выполняющими просвет синусоидов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. См. цветную иллюстрацию на с. 787.

Эхинококкоз

Возбудителем эхинококкоза является цепень *Echinococcus granulosus* на стадии личинки или кисты, который паразитирует у собак. Промежуточные хозяева паразита — человек, овца и крупный рогатый скот.

Биологические особенности (рис. 27-17)

Инфицирование людей происходит при контакте с фекалиями собак, чаще в детском возрасте. Собаки заражаются, поедая внутренности овец с эхинококковыми кистами. Содержащиеся в кисте сколексы прикрепляются к стенке тонкой кишки собаки и вырастают во взрослых гении. Каждый червь откладывает в кишке 500 яиц. Инфицированные фекалии собак загрязняют траву, землю; яйца попадают в кишечник овец, свиней, верблюдов или человека, на шерсть собак. Человек может заразиться, глядя собаку, употребляя в пищу загрязнённые овощи.

Яйца имеют хитиновую оболочку, которая растворяется желудочным соком. Высвободившиеся яйца пробуравливают слизистую оболочку кишечника и через воротную вену попадают в печень, где развиваются в зрелую кисту. Большинство кист задерживается в печёночных синусоидах, поэтому 70% эхинококковых кист формируется в печени. Отдельные яйца проходят через печень и сердце и задерживаются в лёгочном капиллярном русле, что приводит к

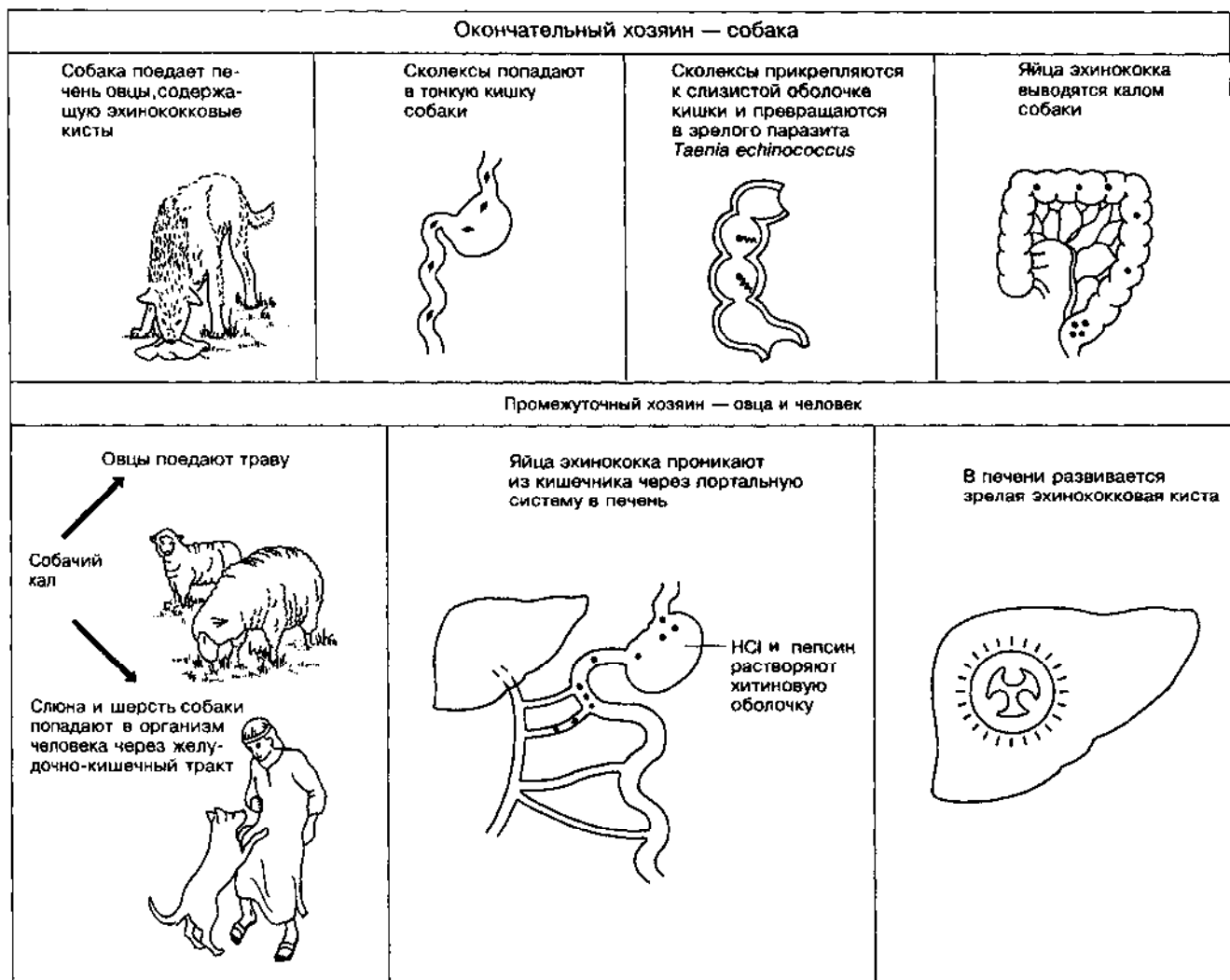


Рис. 27-17. Жизненный цикл эхинококка.

образованию лёгочных кист. При попадании яиц в большой круг кровообращения образуются кисты в селезёнке, головном и костном мозге.

Развитие эхинококковой кисты в печени

(рис. 27-18)

Из яйца медленно развивается зрелая киста, вызывающая в тканях хозяина клеточную реакцию, в которой можно выделить три зоны: периферический слой фибробластов, средний слой эндотелиальных клеток и внутреннюю зону круглых клеток и эозинофилов. Периферическая зона развивается из тканей хозяина, превращаясь в *адвентицию*, или *экстоцисту* (фиброзную оболочку), которая может кальцифицироваться. Средняя и внутренняя зоны гиалинизируются (*слоистая оболочка*, хитиновый слой). Изнутри кисту выстилает *герминативный слой*, дающий начало узлам на ножке, которые состоят из размножающихся клеток и выступают в просвет кисты как выводковые капсулы. Сколексы развиваются из выводковых капсул и в конце концов разгрызают их.

Ножка, прикрепляющая выводковую капсулу к герминативному слою, постепенно становится всё тоньше до тех пор, пока капсула не разрывается, высвобождая сколексы в наполняющую кисту жидкость. Под действием гравитации они оседают на дно кисты и образуют так называемый *эхинококковый песок*. После того как киста поедается собакой, цикл начинается снова.

Эхинококковая жидкость представляет собой транссудат сыворотки крови. Она содержит белки и обладает антигенными свойствами. При попадании её в кровеносную систему у больного могут развиваться эозинофилия или анафилактический шок.

Дочерние или даже внучатые кисты образуются при фрагментировании герминативного слоя. В связи с этим у взрослых больных большая часть кист состоит из нескольких пузырей.

Эндемичные регионы

Эхинококкоз широко распространён в странах, где разводят овец и собаки могут поедать их заражённые внутренности. К эндемичным регионам относятся Южная Австралия, Новая Зеландия, Африка, Южная Америка, Южная Европа, особенно Кипр, Греция и Испания, а также районы Среднего и Дальнего Востока. В Великобритании это заболевание встречается редко, за исключением некоторых районов Уэльса.

Расположение кист в печени

Обычно эхинококковые кисты располагаются в правой доле печени на её перед-нижней или зад-нижней поверхности. Если киста располагается на передней поверхности правой доли, рёберный край выступает вперёд, если на задней — диафрагма поднимается вверх. Если заболевание поражает левую долю печени, наблюдается взбухание в эпигастральной области.

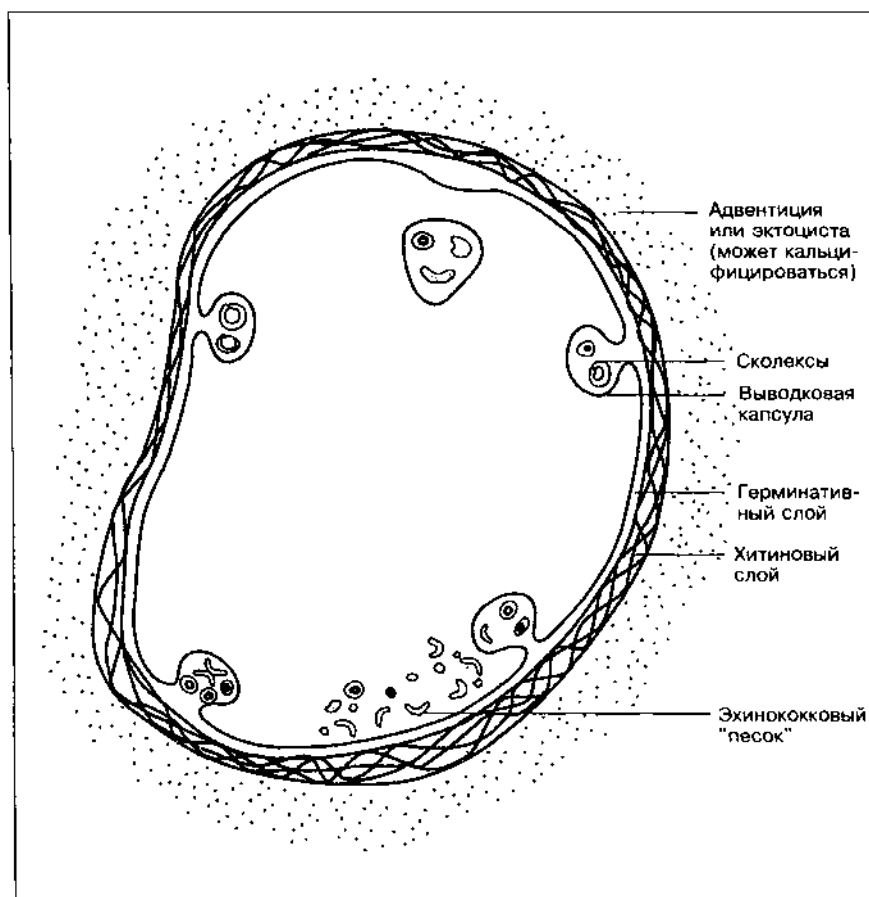


Рис. 27-18. Общее строение эхинококковой кисты.

Клиническая картина

Клиническая картина зависит от расположения кисты, стадии её развития, наличия живого или мертвого паразита.

Непоражённая часть печени гипертрофируется, в результате развивается гепатомегалия.

Неосложнённая эхинококковая киста может быть бессимптомной и обнаруживаться случайно при аутопсии. Её наличие можно предположить, если у пациента без явных признаков заболевания печени обнаруживается округлое гладкое опухолевидное образование в печёночной ткани. Единственной жалобой при этом могут быть тупая боль в правом верхнем квадранте живота и иногда чувство распирания в животе. В кисте создается большое давление, поэтому никогда не наблюдается симптом флюктуации.

Осложнения

Разрыв кисты. При эхинококкозе часто происходит перфорация кисты в брюшную полость с образованием множественных кист брюшной полости, нарушением проходимости кишечника и значительным увеличением живота.

Давление в кисте во много раз превышает давление жёлчи в жёлчных путях, поэтому часто наблюдается прорыв кисты в жёлчные пути. Это может привести к спонтанному излечению или развитию холестатической желтухи, сопровождающейся рецидивирующим холангитом.

Прорыв кисты в просвет толстой кишки ведёт к элиминации возбудителя через прямую кишку и вторичной инфекции.

Кисты могут прикрепляться к диафрагме и прорываться в лёгкое, что приводит к появлению в мокроте дочерних кист. Сдавление печёночных вен и прорыв кисты в их просвет приводят к развитию синдрома Бадда–Киари. За ним может последовать вторичное поражение лёгких.

Инфекция. Прорыв кисты в жёлчные протоки может сопровождаться вторичной инфекцией пиогенными микроорганизмами с развитием гнойного абсцесса; при этом паразит погибает. В отдельных случаях содержимое целой кисты подвергается асептическому некрозу и паразит также погибает. Образующиеся при этом аморфные жёлтые остатки необходимо отличать от гноя, возникающего при вторичной инфекции.

Другие органы. Кисты могут выявляться в лёгких, почках, селезёнке, головном или костном мозге, однако у человека такая обширная инвазия наблюдается редко; как правило, печень представляет собой единственный поражённый орган. В тех случаях, когда эхинококковые кисты обнаруживаются в других органах, имеется сопутствующее поражение печени.

Аллергия к эхинококку. В жидкости, содержащейся в эхинококковой кисте, находятся чужеродные белки, которые сенсибилизируют организм хозяина. Это может привести к развитию тяжёлого анафилактического шока, однако чаще наблюдается рецидивирующая уртикарная сыпь (крапивница).

Мембранозный гломерулит может быть связан с отложением эхинококковых антигенов в клубочках почек [10].

Диагноз

Серологические исследования

Эхинококковая жидкость содержит специфические антигены, попадание которых в организм сенсибилизирует больного; при этом образуются антитела.

Положительные результаты ИФА эхинококковой жидкости наблюдаются приблизительно в 85% случаев [3].

Все серологические реакции могут давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Результаты серологических реакций могут быть отрицательными, если эхинококковая жидкость не попадает в организм хозяина и отсутствуют сколексы, а также в случае гибели паразита.

Приблизительно у 30% больных в крови обнаруживается эозинофилия более 7%.

Рентгенологические изменения

Рентгенологические изменения включают высокое стояние и ограничение подвижности правого купола диафрагмы, гепатомегалию, кальцификацию. Кальций откладывается в эктоцисте, что на рентгенограмме проявляется как отчётливое круглое или овальное затемнение (рис. 27-19) или просто как отдельные затемнённые участки. При этом необходимо исключить кальцификацию в соседних тканях и органах, таких как надпочечники, почки, жёлчный пузырь, брюшина, диафрагма, рёберные хрящи и старые поддиафрагмальные абсцессы. Обнаруживаемые в эхинококковой кисте подвижные тела свидетельствуют о наличии дочерних кист. В инфицированных кистах, содержащих газ, может определяться уровень жидкости.

Эхинококковые кисты печени могут вызвать смещение желудка или печёночного изгиба ободочной кишки.

Характерные рентгенологические изменения могут обнаруживаться в лёгких, селезёнке, почках или костном мозге.

При помощи *селективной целиакографии* обнаруживают выпрямление и удлинение печёночных артерий с наличием аваскулярного участка.



Рис. 27-19. На рентгенограмме брюшной полости в печени видна кальцифицированная эхинококковая киста.

При *УЗИ* или *КТ* обнаруживаются одиночные или множественные кисты, которые могут быть одно-или многокамерными, тонко- и толстостенными (рис. 27-20–27-22). В табл. 27-2 приведена классификация обнаруживаемых при этом изменений [7]. Инфицированные кисты плохо различимы.

Таблица 27-2. Классификация ультразвуковых проявлений эхинококковых кист [7]

Тип	Описание
I	Собственно киста
II	Отслоившаяся мембрана
III	Волнообразные движения в полости кисты
Многокамерная киста	
IV	Сложное гетерогенное образование (мертвый паразит)
Кальцифицированное образование (мертвый паразит)	

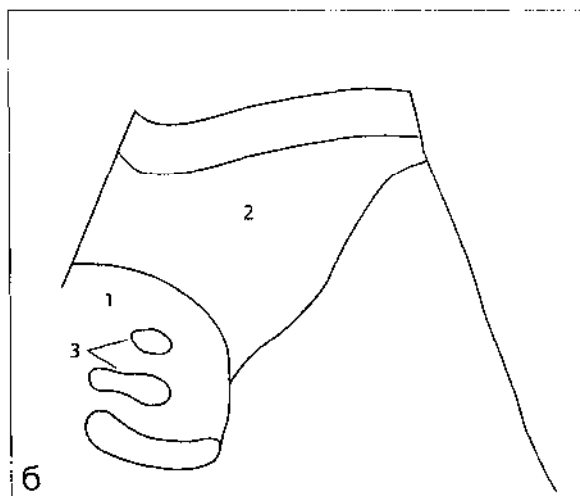


Рис. 27-20. На эхограмме печени видна эхинококковая киста (1) в правой доле печени (2). Внутри большой кисты можно увидеть дочерние кисты (3). а — эхограмма, б — схема.

При *MPT* можно обнаружить характерный интенсивный контур, дочерние кисты и расслоение оболочек кисты [141]. При помощи этого метода можно определить внутри- и внепеченочные разрывы кист.

При ЭРХПГ обнаруживают кисты желчных протоков (рис. 27-23 и 27-24).

Прогноз

Неосложнённый эхинококкоз печени имеет довольно благоприятный прогноз. Однако всегда имеется риск развития осложнений. Тяжёлым осложне-



Рис. 27-21. На компьютерной томограмме видна кальцифицированная эхинококковая киста (указана стрелкой) в квадратной доле печени (сканирование с контрастным усилением).

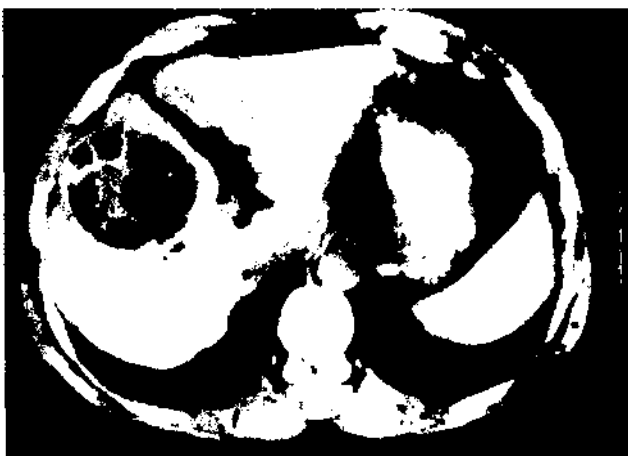


Рис. 27-22. Компьютерная томограмма печени. В правой доле печени видна эхинококковая киста с неравномерно кальцифицированной капсулой, полость которой содержит множество перегородок, образованных дочерними кистами (сканирование с контрастным усилением).



Рис. 27-23. При эндоскопической холангиографии обнаружена эхинококковая киста в общем жёлчном протоке.



Рис. 27-24. Четыре эхинококковые кисты (указаны стрелкой) были удалены хирургическим путём из общего жёлчного протока пациента, холангиограмма которого приведена на рис. 27-23. **См. цветную иллюстрацию на с. 787.**

нием являются разрывы кист в брюшную и плевральную полости. Прорыв кисты в жёлчные протоки не столь опасен, поскольку за жёлчными коликами может последовать спонтанное излечение. Это заболевание может привести к летальному исходу, однако в результате применения антибиотиков прогноз стал более благоприятным. Если предполагается хирургическое лечение, кальцификация кисты играет неблагоприятную роль, так как возникают трудности при ликвидации полости кисты.

Лечение

Необходимо предотвращать доступ собак к заражённым внутренностям животных, мыть руки после контакта с собаками [6], регулярно проводить дегельминтизацию собак в эндемичных районах.

Хирургическое лечение

Угроза разрыва и вторичного инфицирования кист столь велика, что, если их немного, они имеют крупные размеры и позволяет состояние пациента, необходимо хирургическое лечение.

Полностью удовлетворяющего всех оперативного доступа не существует, и такую операцию лучше выполнять квалифицированному специалисту. Цель операции заключается в полном удалении кисты и полной облитерации остаточной полости; при этом нельзя допустить загрязнения и инфицирования брюшной полости. Для того чтобы не разлить содержимое кисты, её удаляют полностью, вместе с эктоцистой.

Вначале производят аспирацию содержимого кисты через её наиболее поверхностный участок (определяется при помощи сканирования), для уничтожения сколексов в кисту вводят 90% этиловый спирт, 20% гипертонический раствор натрия хлорида или нитрата серебра, формалина. Введение этих растворов может осложниться развитием склерозирующего холангита, особенно в тех случаях, когда используется формалин [17].

Обычно производят цистэктомия с удалением герминативного и хитинового слоев с сохранением эктоцисты, развившейся из организма хозяина [13]. Оставшуюся после удаления эндоцисты паразита полость трудно облитерировать. Такую полость можно оставить открытой, с дренированием или без него, плотно закрыть её, предварительно наполнив гипертоническим раствором, или выполнить оментопластику.

Радикальная перицистэктомия включает удаление перицисты и характеризуется высокой летальностью.

Летальность при этих операциях составляет 2,2%, частота развития осложнений — 23,7% [13].

В отдельных случаях для удаления кисты производят гемигепатэктомию или сегментэктомию.

Рецидивы являются основным осложнением операций и обычно связаны с попаданием в организм эхинококковой жидкости. В дальнейшем проводят сканирование в динамике.

Для лечения холангита производят дренирование жёлчных путей, обычно эндоскопическое, в сочетании с папиллосфинктеротомией и удалением кисты. В других случаях может потребоваться хирургическое дренирование жёлчных путей. Лечение связано с большими техническими трудностями (рис. 27-23 и 27-24).

Прорыв эхинококковой кисты в брюшную полость

Содержимое кисты следует как можно быстрее удалить из брюшной полости отсосом и осушая тампонами. Однако сколексы, как правило, остаются в брюшной полости и образуют дочерние кисты, что обуславливает почти неизбежный рецидив заболевания.

При неотложной операции по удалению эхинококковых кист осложнения отмечаются часто и летальность высокая [16]. Необходима антибиотикотерапия.

Медикаментозное лечение

Мебендазол проникает через оболочку кисты и влияет на метаболизм глюкозы и функции микротрубочек паразита. Однако даже через 12 мес после лечения могут оставаться жизнеспособные кисты. Нередко наблюдаются рецидивы, и неизвестно, достигается ли нужная концентрация препарата в больших кистах.

Албендазол легко диффундирует через оболочку паразита [15] и более эффективен, чем мебендазол. При применении его в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 3 мес кисты становятся нежизнеспособными [8]. Албендазол можно применять в качестве начальной терапии неосложнённого эхинококкоза. При бессимптомных мелких кистах терапия может быть эффективной, однако большие кисты требуют хирургического лечения.

Аспирация

Формально аспирация противопоказана в связи с риском диссеминации и развития анафилактического шока. Однако производимая под контролем ультразвука аспирация иглой №22 диаметром 0,7 мм признана в настоящее время безопасной и используется как с диагностическими, так и с терапевтическими целями. Аспирированную жидкость можно окрасить для выявления фрагментов хитиновой оболочки, крючьев и сколексов [9]. Достаточно безопасна и эффективна транспечёночная аспирация с введением в полость кисты 95% этилового спирта или гипертонического раствора натрия хлорида под прикрытием албендазола [1].

При этом киста должна быть однокамерной (тип I или II Гарби) [7]. Жидкость не должна быть окрашена жёлчью, так как снижение давления в кисте может препятствовать закрытию жёлчной фистулы. Такую процедуру в основном назначают больным, которые отказываются от операции или которым она противопоказана.

Чрескожное дренирование с албендазолом в большей степени приводит к уменьшению размеров кисты, чем изолированное применение албендазола или выполнение аспирации [12].

Множественный эхинококкоз (альвеолярный эхинококкоз, альвеококкоз)

Это заболевание распространено в северном полушарии. Промежуточными хозяевами паразита являются грызуны, а окончательными – лисицы. Личинка значительно увеличивается в размерах, вызывая некроз печени и выраженную гранулематозную реакцию. Заболевание можно диагностировать при помощи полимеразной цепной реакции [11]. Альвеококкоз по течению напоминает локальную злокачественную опухоль. Паразит проникает в ткань печени и жёлчные протоки, печёночные вены, нижнюю полую вену и диафрагму. Антибиотикотерапия эффективна, но не излечивает полностью [2]. Без полного хирургического удаления поражённой ткани заболевание приводит к летальному исходу [18]. При альвеококкозе может потребоваться трансплантация печени [4].

Аскаридоз

Аскаридоз особенно распространён на Дальнем Востоке, в Индии и Южной Африке. Яйца круглых червей *Ascaris lumbricoides* попадают в печень при ретроградном токе жёлчи в жёлчных протоках. Они вызывают развитие иммунной реакции, поэтому яйца, гигантские клетки и гранулёмы оказываются окружёнными плотным эозинофильным инфильтратом (рис. 27–25). Длина взрослых червей достигают 10–20 см, в отдельных случаях они могут поселяться в общем жёлчном протоке, вызывая частичную обструкцию жёлчного протока и развитие холангиогенного абсцесса [2]. Аскариды могут послужить ядром для внутрипеченочного камнеобразования [4]. Осложнением являются жёлчные колики.

При обзорной рентгенографии брюшной полости можно обнаружить кальцифицированных паразитов.

Клиническая картина складывается из симптомов острого холецистита, острого холангита, жёлчной колики, острого панкреатита и, в редких случаях, абсцесса печени [2].

При УЗИ выявляются длинные линейные эхо-генные структуры с характерными движениями. Метод используют для наблюдения за миграцией червей. УЗИ не позволяет диагностировать аскаридоз двенадцатиперстной кишки.



Рис. 27-25. На срезе видны мертвые аскариды во внутривенном кровеносном сосуде в портальной зоне. Наблюдается реакция окружающей паразитов фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, х40.

При ЭРХПГ аскариды выглядят как линейные дефекты наполнения (рис. 27-26). Можно наблюдать перемещение паразитов из двенадцатиперстной кишки в жёлчный проток и обратно [1].

Лечение осуществляется при помощи ЭРХПГ с эндоскопическим удалением паразитов в сочетании с папиллосфинктеротомией или без неё [3]. При неудаче необходимо провести хирургическое лечение.

При применении цитрата пиперазина, мебендазола или албендазола аскариды, как правило, погибают, однако в жёлчных протоках они сохраняются. Часто наблюдается повторная инвазия.



Рис. 27-26. Аскаридоз. При эндоскопической холангиографии выявлены линейные дефекты наполнения в жёлчных протоках, вызванные аскаридами (указаны стрелками).

Стронгилоидоз

Возбудитель стронгилоидоза — *Strongyloides stercoralis* — кишечная нематода, являющаяся геогельминтом, широко распространён в тропических странах. Заболевание обычно протекает бессимптомно, однако может наблюдаться обструкция жёлчных путей [1]. Для лечения успешно применяется тиабендазол.

Трихинеллёз

Заболевание развивается при употреблении в пищу сырой инфицированной свинины. В дальнейшем наблюдается диссеминация личинок *Trichinella spiralis* по всему организму.

При гистологическом исследовании печени в синусоидах могут обнаруживаться личинки трихинелл и жировая дистрофия печени [1].

Диагностика представляет трудности, за исключением случаев развития эпидемии. Обнаружение эозинофилии позволяет предполагать диагноз. Боли в мышцах и их болезненность могут послужить основанием для выполнения биопсии мышц.

Лечение. При обструкции жёлчных путей показана ЭРХПГ. Лечение малорезультативно. В стадии миграции может оказаться эффективным применение мебендазола, однако в более позднем периоде его эффективность сомнительна.

Токсокароз (висцеральные мигрирующие личинки)

Возбудителями заболевания являются паразиты *Toxocara canis* и *Toxocara mystax*. Переносчиками служат собаки и кошки. На второй стадии развития у человека наблюдается поражение печени с образованием гранулём [1]. Заболевание сопровождается гепатомегалией, рецидивирующей пневмонией, эозинофилией и гипергаммаглобулинемией. Результаты иммунофлюоресцентного анализа сыворотки положительны.

Для лечения заболевания возможно применение диэтилкарбамазина или тиабендазола.

Трематодозы печени

Заражение происходит при попадании цист паразита с пищей в организм человека. В двенадцатиперстной кишке образуются личинки, которые постепенно достигают жёлчных протоков. Вероятно, трематоды проникают в печень через перитонеальную оболочку и через паренхиму поступают в жёлчные протоки. Во время фазы миграции наблюдаются лихорадка и эозинофилия. После того как паразиты достигают жёлчных протоков, они могут вызвать их обструкцию, осложняющуюся гнойным холангитом.

Clonorchis sinensis

Китайская печёночная трематода обнаруживается главным образом в Восточной Азии и может персистировать в организме в течение многих лет после того, как человек переехал в другую страну. Трематоды сохраняются в жёлчных путях в течение десятилетий. Цисты попадают в организм человека при употреблении плохо обработанной или сырой речной рыбы. В двенадцатиперстной кишке под действием трипсина оболочка цисты разрушается, и личинка мигрирует из двенадцатиперстной кишки в периферические внутripечёночные жёлчные протоки, где созревает до половозрелого червя. В неосложнённых случаях патологические изменения ограничиваются жёлчными протоками, где образуется большое количество аденом; со временем нарастает фиброз [4]. Серьёзным осложнением является холангиокарцинома [7].

Клиническая картина зависит от количества трематод, продолжительности инвазии и осложнений. При тяжёлой инвазии у пациента развиваются слабость, дискомфорт в эпигастральной области и диарея, уменьшается масса тела. Желтуха возникает в результате обструкции паразитами внутри-печёночных жёлчных протоков или воспаления. Инфекция сопровождается лихорадкой, ознобом и болями в животе. При холангиокарциноме наблюдаются прогрессирующая желтуха и зуд кожи.

Диагностика основывается на обнаружении яиц в кале или аспирированной жёлчи больного. Наблюдаются эозинофилия и повышение активности ЩФ.

При **ЭРХПГ** обнаруживают продольные дефекты наполнения с притупленными концами [5] одинакового размера, меняющие местоположение.

При **УЗИ** и **КТ** наблюдаются изменения, связанные с наличием трематод в расширенных жёлчных протоках, перидуктальные изменения без признаков внепечёночной обструкции жёлчных путей [1, 5].

Результаты лечения празиквантелом неудовлетворительные; после применения би-тионола могут развиваться рецидивы заболевания. Применяемый в ветеринарии для лечения фасциолёза триклабендазол был использован для лечения больных, страдающих хроническим фасциолёзом, с обнадеживающими результатами.

Fasciola hepatica

Эта распространённая овечья трематода обнаруживается главным образом в Средней и Западной Европе и на Карибских островах. В Англии наблюдается высокий уровень заражения животных этими паразитами: 30–90% всех овец и крупного рогатого скота выделяют яйца. Сырая тёплая погода летом способствует заражению, когда увеличивается популяция улиток *Lymnaea trunculata* — промежуточного хозяина трематод. В улитках из цист развиваются церкарии, которые сохраняются на травянистых растениях. Люди обычно заражаются, употребляя контаминированный водяной кресс-салат.

В острой стадии заболевания наблюдается холангит, сопровождающийся лихорадкой, болью в правом верхнем квадранте живота и гепатомегалией. В крови обнаруживаются выраженная эозинофилия и повышение активности ЩФ. Клиническая картина может имитировать холедохолитиаз.

При **ЭРХПГ** в жёлчных протоках наблюдаются несколько линейных или округлых дефектов наполнения неправильной формы или сегментарный стеноз воспалительного характера. Возможна аспирация паразитов [6].

При **биопсии печени** выявляется инфильтрация портальных трактов гистиоцитами, эозинофилами и полиморфноядерными клетками. В отдельных случаях можно выявить гранулёмы и яйца гельминта.

Диагноз предполагается на основании клинической картины поражения жёлчных путей, сопровождающегося эозинофилией, и подтверждается обнаружением яиц гельминта в кале. Однако они могут не обнаруживаться в течение 12 нед после инфицирования, пока паразит не достигнет половой зрелости. Позднее они исчезают.

Выявление с помощью ИФА циркулирующих антител к экскреторно-секреторным антигенам *Fasciola hepatica* позволяет подтвердить диагноз [2].

При *КТ* в печени выявляются периферические дефекты наполнения, вызванные мигрирующими трематодами, иногда имеющие форму полумесяца (рис. 27-27) [8].

Лечение трематодозов печени проводят празиквантелом, битионолом или албендазолом.

Лечение внутрипеченочных камней затруднено. На них не действуют препараты, растворяющие жёлчные камни. Пациентам группы высокого риска может потребоваться проведение эндоскопической



Рис. 27-27. *Fasciola hepatica*: на стадии миграции паразита при КТ печени видны множественные, в том числе линейные, дефекты наполнения по периферии печени.

папиллосфинктеротомии. Для лечения обструкции жёлчных протоков можно использовать эндопротезы, которые устанавливают эндоскопическим или чреспечёночным путём [9]. Иногда необходима хирургическая операция.

Рецидивирующий гнойный холангит

Заболевание широко распространено в Юго-Восточной Азии. Его этиология неясна, однако оно может быть вызвано *Clonorchis* или кишечной микрофлорой. Рецидивирующая бактериальная инфекция приводит к образованию жёлчных камней и формированию стриктур. Для лечения применяются антибиотики, назначаемые после эндоскопического или хирургического дренирования жёлчных путей [2, 3, 6].

Перигепатит

Перигепатит представляет собой перитонит верхнего отдела брюшной полости, связанный с мочепополовой инфекцией, особенно вызванной *Chlamydia trachomatis* и, реже, *Neisseria gonorrhoeae* [2]. Это заболевание наблюдается у молодых женщин, живущих активной половой жизнью, и имитирует поражение жёлчных путей. Перигепатит диагностируется при лапароскопии. На поверхности печени обнаруживают белые бляшки, мелкие геморрагические пятна и спайки в виде «скрипичных струн».

При КТ также могут обнаруживаться спайки в виде «скрипичных струн» (рис. 27-28) [1]. Проводится лечение тетрациклином.

Поражение печени и жёлчных путей при СПИДе

Вероятно, **ВИЧ** не оказывает прямого воздействия на печень. Однако у лиц, страдающих иммунодефицитом, развивается много различных заболеваний, которые создают запутанную картину. Пато



Рис. 27-28. При КТ печени больного с хламидийным пери-гепатитом видны спайки между печенью и передней брюшной стенкой в виде «скрипичных струн» (указаны стрелкой) и асцит.

логические изменения наблюдаются во всех частях гепатобилиарной системы. Поражение печени может быть обусловлено несколькими патологическими процессами (табл. 27-3). Поражение печени, наблюдающееся при СПИДе у гомосексуалистов, наркоманов или лиц, заразившихся при переливании крови и её компонентов, довольно сходно, за исключением частоты выявления маркёров вирусного гепатита В и С.

При СПИДе поражение печени представляет собой одно из проявлений диссеминированной инфекции; изолированное вовлечение печени наблюдается редко. Более чем у двух третей больных наблюдается гепатомегалия, у 80% -- изменение функциональных печёночных проб. В большинстве случаев посев крови может оказаться более информативным, чем биопсия печени.

Гистологическая картина печени редко бывает нормальной. Обычно обнаруживают крупнокапельное ожирение гепатоцитов, слабовыраженную портальную и перипортальную лимфоцитарную инфильтрацию [18]. В отдельных случаях клетки Купфера содержат железо; могут наблюдаться очаговые некрозы. Количество лимфоцитов уменьшено. Биопсия печени особенно эффективна для диагностики гранулёматоза, вызванного *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium intracellulare*. Могут выявляться признаки вирусного гепатита В или С [6]. Несмотря на большую распространённость, поражение печени не определяет прогноз (осложнения и смертность вследствие болезни печени) [24]. Как правило, поражение печени представляет собой одно из проявлений диссеминированной инфекции или неопластического процесса. Лечение обычно неэффективно, за исключением инфекции, вызванной *M. tuberculosis* и поражения жёлчных путей, связанного со СПИДом, при котором можно уменьшить их обструкцию.

Таблица 27-3. Изменения печени и жёлчных путей при СПИДе

Неспецифические Гепатомегалия Биохимические Гистологические: жировая дистрофия воспалительная инфильтрация портальных трактов отложение железа в клетках Купфера уменьшение количества лимфоцитов **Инфекционные**

Mycobacterium avium intracellulare *Mycobacterium tuberculosis* Цитомегаловирус* Вирус простого герпеса Вирус Эпштейна—Барр *Cryptococcus neoformans** Гистоплазмоз *Candida albicans** Кокцидиомикоз *Microsporidia** Токсоплазмоз Бактериальный пелиоз Гепатит В

Нарушение ответа на введение вакцины и противовирусную терапию

Фульминантный (редко)

Гепатит С

Опухоли

Ходжкинская и неходжкинская лимфомы

Саркома Капоши (редко)

Гепатотоксичные препараты

Сульфаниламиды

Антибиотики

Изониазид

Противогрибковые препараты

Транквилизаторы

Аналоги нуклеозидов

* Сопровождаются поражением жёлчных путей.

Высокая активность ЩФ служит показанием для проведения УЗИ или КТ (рис. 27-29). При расширении жёлчных протоков для подтверждения обструкции жёлчных путей необходимо провести ЭРХПГ. У больных с очаговым поражением печени необходимо произвести прицельную биопсию печени. Если очаговое поражение паренхимы печени или изменение жёлчных протоков отсутствует, следует произвести биопсию печени, чтобы исключить микобактериальную инфекцию [4].

У больных с преимущественным повышением активности сывороточных трансаминаз следует



Рис. 27-29. Ведение больного СПИДом при поражении печени и жёлчных путей.

предположить гепатотоксическую реакцию на лекарственные вещества и отметить терапию. Может потребоваться биопсия печени.

Инфекции

Поражение печени вызывается главным образом условно-патогенными микроорганизмами и представляет собой одно из проявлений генерализованной инфекции. У больных с гепатомегалией, лихорадкой и изменёнными биохимическими показателями биопсия печени в 25% случаев позволяет определить причину заболевания.

Наиболее часто диагностируют поражение, вызванное *Mycobacterium avium intracellulare*. Обнаруживают незрелые гранулёмы без лимфоцитов, гигантских клеток или казеозного некроза в центре. В клетках Купффера или скоплениях пенистых гистиоцитов обнаруживаются кислотоустойчивые бактерии (рис. 27-30 и 27-31). Если при биопсии печени выявляют *M. avium intracellulare*, средняя продолжительность жизни составляет в среднем только 69 дней. Поражение печени *Mycobacterium tuberculosis* приводит к развитию гранулём и представляет собой одно из проявлений милиарного туберкулёза [6].

Поражение печени цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса обычно представляет собой одно из проявлений диссеминированного заболевания. При этом в печени выявляют гранулёмы. Диагноз подтверждают обнаружением больших внутриядерных и малых цитоплазматических включений в клетках Купффера, эпителиальных клетках жёлчных протоков и иногда в гепатоцитах.

Вирус Эпштейна–Барр может вызвать гепатит, особенно у детей [8]. Иногда может наблюдаться выраженный холестаз.

В редких случаях наблюдается гепатит, вызванный *Pneumocystis carinii* [22].

Поражение печени грибами, как правило, представляет собой одно из проявлений диссеминированного заболевания и включает инфекции *Cryptococcus neoformans*; при этом в печени можно обнаружить дрожжевые клетки (рис. 27-32) [2]. Вовлечение печени возможно и при кандидозе, вызванном *Candida albicans*, гистоплазмозе (рис. 27-33) и кокцидиоидозе [27]. У больных с низким уровнем CD4 под действием криптоспоридий может развиваться поражение жёлчных путей с летальным исходом в течение 1 года [28].

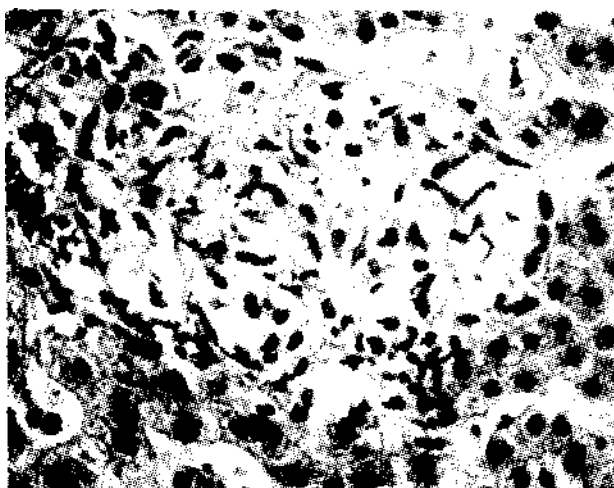


Рис. 27-30. Гранулёма в печени больного СПИДом с небольшим содержанием клеточных элементов. Окраска гематоксилином и эозином, х220. См. цветную иллюстрацию на с. 788.

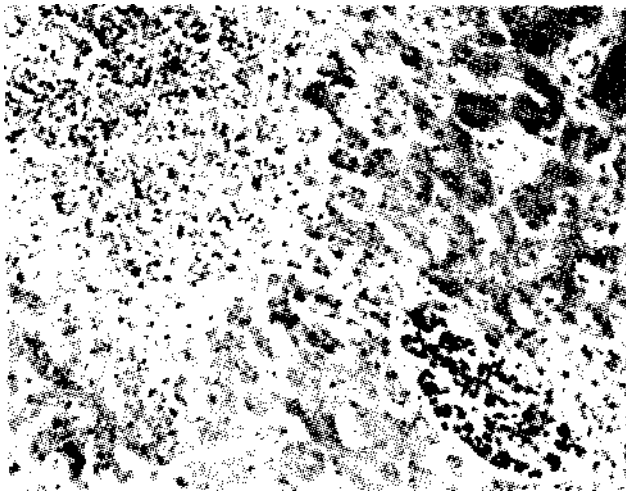


Рис. 27-31. При окраске образца ткани печени того же пациента (см. рис. 27-30) на кислотоустойчивые бактерии видны две гранулёмы, содержащие большое количество окрасившихся в красный цвет бактерий (*Mycobacterium avium intracellulare*). **См. цветную иллюстрацию на с. 788.**

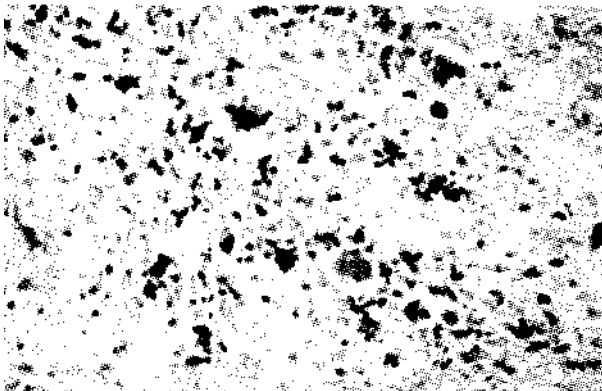


Рис. 27-32. Криптококковый гепатит у больного СПИДом. Многие дрожжевые клетки *Cryptococcus neoformans* окрашены в чёрный цвет. Окраска метенаминовым серебром, х350. **См. цветную иллюстрацию на с. 788.**

Гепатит, вызванный простейшими рода *Microsporidia*, диагностируют только при электронной микроскопии.

Поражения жёлчных путей

Поражения жёлчных путей представлены внутри- и внепеченочным склерозирующим холангитом [5], папиллярным стенозом и бескаменным холециститом.

Обычно возбудителями являются криптоспоридии (рис. 27-34), цитомегаловирус (рис. 27-35) или микроспоридии [3, 23]. Вероятно, возбудитель поражает эндотелий сосудов, вызывая ишемический васкулит и повреждение жёлчных протоков. Механизм развития заболевания напоминает изменения после трансплантации печени. Микроорганизмы можно обнаружить в стенке жёлчного пузыря и в жёлчи.

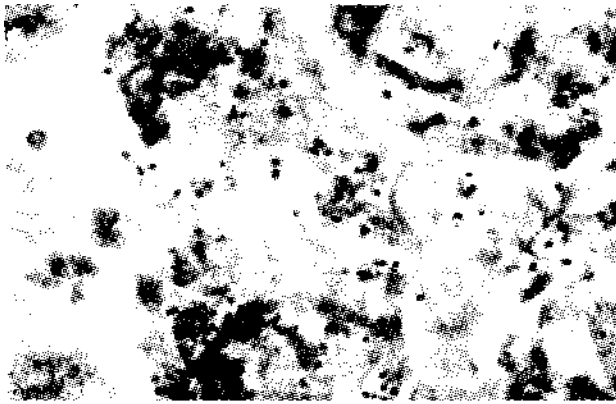


Рис. 27-33. Гепатит, вызванный гистоплазмой, у больного СПИДом. Многие внутриклеточные формы *Histoplasma capsulatum* окрашены в красный цвет. ШИК-реакция с обработкой диастазой, х500. **См. цветную иллюстрацию на с. 788.**

Отмечаются болезненность при пальпации и приступообразные боли в верхней части живота, холестатические изменения функциональных проб печени при нормальном уровне билирубина в сыворотке. Заболевание может манифестировать холестазом или острым бактериальным холангитом.

При УЗИ и КТ обнаруживаются дилатация жёлчных путей и утолщение стенки жёлчных протоков и/или жёлчного пузыря. Дефекты наполнения в



Рис. 27-34. Криптоспоридиоз жёлчного пузыря у больного СПИДом. Окраска гематоксилином и эозином, х160. **См. цветную иллюстрацию на с. 789.**



Рис. 27-35. Ампулярный стеноз и склерозирующий холангит, вызванные цитомегаловирусной инфекцией у больного СПИДом.

тканях, прилежащих к жёлчным протокам, имитируют опухолевые метастазы [14].

На эхограмме можно обнаружить экзогенный узел в дистальном отделе общего жёлчного протока, вероятно, отёчный большой сосочек двенадцатиперстной кишки [7].

При ЭРХПГ обнаруживают неравномерно расширенный общий жёлчный проток с папиллярным стенозом. Для успешного выделения возбудителя рекомендуются многократная биопсия (дуоденальная и папиллярная) и исследование жёлчи [3].

Прогноз и лечение. В целом прогноз у больных с поражением печени и жёлчных путей такой же, как и у контрольной группы больных (средняя продолжительность жизни составляет 7,5 мес) [11]. Только 14% больных живут дольше 1 года [3].

Для лечения папиллярного стеноза производится эндоскопическая папиллосфинктеротомия, приводящая к исчезновению болей. Могут потребоваться баллонная дилатация и установка стента.

Бескаменный холецистит может быть вызван цитомегаловирусом или криптоспориями. Он может быть гангренозным. На эхограмме обнаруживаются утолщение стенки жёлчного пузыря, воздух в его просвете и слой жидкости вокруг него (рис. 27-36) [1].

Бактериальный ангиоматоз и пелиоз

Дилатация и нарушение структуры синусоидов, а также пелиоз печени, вероятно, обусловлены поражением эндотелиальных клеток.

Пелиоз может сопутствовать кожному бактериальному ангиоматозу, при котором из пораженных участков кожи и печени больных выделяют грамотрицательные бактерии рода *Rochalimaea* [16, 25]. Наблюдается выраженная гепатомегалия. Анемия может быть обусловлена секвестрацией крови в поражённых участках [12].

Эффективно лечение эритромицином.



Рис. 27-36. Поражение жёлчных путей криптоспоридиями у больного СПИДом. На эхограмме видно выраженное утолщение стенки жёлчного пузыря (указано стрелкой) и жёлчных протоков.

Связь с коинфекцией вирусами гепатита В и С

У мужчин-гомосексуалистов или наркоманов, страдающих СПИДом, приблизительно в 80% случаев обнаруживаются маркёры инфекции HBV, перенесённой в прошлом или имеющейся в настоящий момент. У HBsAg-положительных больных часто выявляют HBeAg, несмотря на минимальную выраженность биохимических и гистологических признаков воспаления. Несмотря на тяжёлый иммунодефицит, может наблюдаться анти-HBe-сероконверсия [15]. В некоторых регионах обнаруживается HDV [26]. Такие больные плохо реагируют на вакцинацию против гепатита В [13] и на противовирусную терапию [21].

У больных, зараженных ВИЧ, которые одновременно являются носителями HCV, наблюдается тенденция к развитию хронического гепатита или даже фульминантной формы заболевания. Печёночная недостаточность наблюдалась у 9% больных гемофилией, инфицированных ВИЧ и HCV, по сравнению с ВИЧ-инфицированными больными без коинфекции, у которых она не наблюдалась [9]. Вероятность передачи инфекции детям от матерей, заражённых ВИЧ и HCV, велика.

Лекарственное поражение печени

Больные СПИДом получают много потенциально гепатотоксичных препаратов, включая сульфаниламиды, антибиотики, противогрибковые препараты и транквилизаторы. Триметоприм-сульфаметоксазол наиболее часто вызывает гранулематозный гепатит и желтуху [17]. Лечение ретровирусной инфекции аналогами нуклеозидов может привести к развитию гепатомегалии и стеатоза [11]. Многообразие лекарственного воздействия на больных, страдающих СПИДом, у которых наблюдаются лихорадка и изменение функциональных проб печени, приводит к сложным диагностическим проблемам.

Опухоли

При саркоме Капоши часто поражается печень, однако диагноз обычно устанавливают при аутопсии, реже — при биопсии. Макроскопически опухоль представляет собой красно-коричневый мягкий узел. Микроскопически обнаруживают множественные участки пролиферации сосудистого эндотелия с плеоморфными веретенообразными клетками и эритроциты вне сосудистого русла (рис. 27-37). Течение обычно бессимптомное.

При УЗИ обнаруживаются гиперэхогенные мелкие узелки и плотные периферические участки в виде полос. При КТ выявляются участки низкой плотности, усиливающиеся после контрастирования [20].

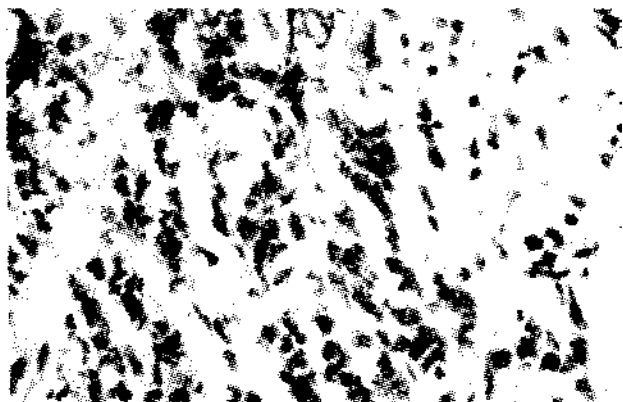


Рис. 27-37. Саркома Капоши у больного СПИДом. Портальные зоны расширены и заполнены веретенообразными опухолевыми клетками, которые образуют сосудистые щели. Окраска гематоксилином и эозином, х150. **См. цветную иллюстрацию на с. 789.**

Неходжкинская лимфома

В-клеточная лимфома обычно представлена метастазами, однако может быть и первичной (рис. 27-38) [19]. Опухоль может оказаться первым проявлением СПИДа при отсутствии симптомов, но может наблюдаться у больных со СПИД-ассоциированным комплексом или у больных с развёрнутыми проявлениями СПИДа. У больных с неходжкинской лимфомой наблюдаются лихорадка, уменьшение массы тела, боли в животе, потливость по ночам, повышение активности сывороточных трансаминаз и особенно ЩФ. Обширное поражение печени проявляется желтухой и зудом.

При УЗИ и КТ обнаруживаются большие, обычно множественные плотные объёмные образования. Прицельная биопсия печени позволяет установить диагноз.

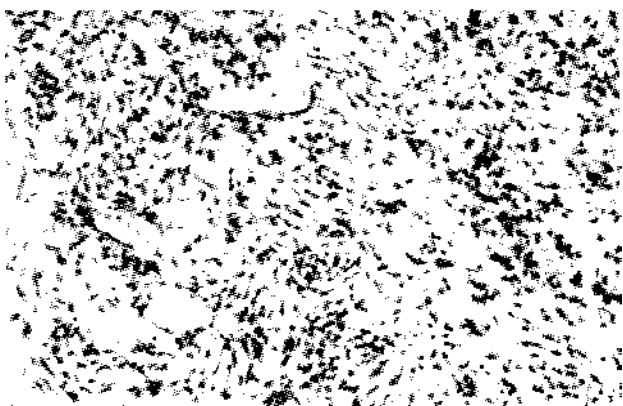


Рис. 27-38. В-клеточная лимфома у больного СПИДом. Синусоиды инфильтрированы большими плеоморфными лимфоидными клетками. Окраска гематоксилином и эозином, х350. **См. цветную иллюстрацию на с. 789.**

Продолжительность жизни больных короткая, ответ на химиотерапию недостаточный.

Бактериальная пневмония

Развитие желтухи нехарактерно для пневмонии. Часто желтуха осложняет течение пневмонии у африканцев, возможно вследствие гемолиза, обусловленного дефицитом Г-6-ФД [6]. Желтуха также обусловлена поражением печени и холестазом,

В биоптате печени обнаруживают неспецифические изменения, при электронной микроскопии — холестаз. Отмечаются признаки токсического поражения печени. В острой фазе пневмонии в печени наблюдается увеличение количества липоцитов, накапливающих жиры.

Септицемия и септический шок

У больных с тяжёлой инфекцией, септицемией, токсическим шоком и эндотоксемией нередко наблюдается нарушение функции печени, включая умеренное повышение активности ЩФ, сывороточных трансаминаз и уровня жёлчных кислот в сыворотке [1, 5]. В двух третях случаев наблюдается желтуха, что может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

При гистологическом исследовании печени обнаруживают неспецифический гепатит, сопровождающийся среднезональным и периферическим некрозом. Может наблюдаться выраженный холестаз, в тяжёлых случаях со сгущением жёлчи внутри расширенных и пролиферирующих портальных и перипортальных жёлчных протоков [2]. Посевы ткани печени стерильны.

В развитии поражения печени играют роль многие факторы. Определённое значение имеет снижение печёночного кровотока. Холангиолярные повреждения могут быть связаны с нарушением обмена воды и электролитов в канальцах, с эндотоксемией, действием стафилококкового эндотоксина [4] или с нарушением функций сосудов, снабжающих кровью жёлчные пути, в результате развития шока [1]. Фактор некроза опухоли α участвует в развитии холестаза, вызванного эндотоксинами [7]. Эндотоксин препятствует транспорту жёлчных кислот [3].

Желтуха, связанная с внепеченочными инфекционными заболеваниями, носит функциональный характер и проходит при эффективном лечении инфекции.

Глава 28. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Опухоли печени могут быть доброкачественными и злокачественными (табл. 28-1). Доброкачественные опухоли развиваются редко, обычно не проявляются клинически и обнаруживаются случайно. Злокачественные опухоли печени встречаются чаще, причём частота метастатических опухолей в 30 раз превышает частоту первичных.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Ежегодно в мире от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) погибают 1 250 000 человек. Среди опухолей, поражающих человека, ГЦК стоит на седьмом месте. Распространённость опухоли зависит от географической зоны (табл. 28-2). Наиболее часто ГЦК встречается у жителей стран Африки и Азии, у которых она почти всегда развивается на фоне цирроза печени. В странах Юго-Восточной Азии ГЦК — вторая по распространённости злокачественная опухоль. Частота случаев заболевания возрастает и в западных странах, что, вероятно, связано с распространённостью вирусного гепатита В и С, который является наиболее частой причиной развития ГЦК.

Экспериментальный рак печени

Известно множество канцерогенов, которые могут вызывать в эксперименте опухоли у животных, однако их роль в развитии опухолей у человека не установлена. К таким канцерогенам относятся *p*-диметиламиноазобензол (жёлтая краска), нитрозамины, афлатоксин и алкалоиды крестовника.

Процесс канцерогенеза с момента инициации до прогрессии и развития клинических проявлений имеет много стадий. Канцероген связывается с ДНК ковалентными связями. Развитие рака зависит от способности клеток хозяина к репарации ДНК или от толерантности к канцерогенезу.

Связь с циррозом печени

Цирроз независимо от этиологии может рассматриваться как предраковое состояние. Узловая гиперплазия при этом прогрессирует в рак. *Дисплазия* гепатоцитов, которая проявляется увеличением их размеров, ядерным полиморфизмом и наличием многоядерных клеток, поражает группы клеток или целые узлы и может представлять собой промежуточную стадию развития опухоли [4]. Дисплазию обнаруживают у 60% больных с ГЦК на фоне цирроза печени и лишь у 10% больных с ГЦК без цирроза. При циррозе с высокой пролиферативной активностью гепатоцитов отмечается более высокий риск развития рака печени [8]. Кроме того, канцерогенез может быть связан с генетическим дефектом определённого клона клеток [1].

Таблица 28-1. Первичные опухоли печени

	Доброкачественные	Злокачественные
Гепатоцеллюлярные	Аденома	ГЦК Фиброламеллярная карцинома Гепатобластома
Билиарные	Аденома Цистаденома Папилломатоз	Холангиокарцинома Смешанная гепатохолангиоцеллюлярная карцинома Цистаденокарцинома
Мезодермальные	Гемангиома	Ангиосаркома (гемангиоэндотелиома) Эпителиоидная гемангиоэндотелиома Саркома
Прочие	Мезенхимальная гамартома Липома Фиброма	

Таблица 28-2. Распространённость первичного рака печени в мире

Географическая зона	Частота на 100000 мужчин в год
Группа 1	
Мозамбик	98,2
Китай	17,0
Южная Африка	14,2
Гавайи	7,2
Нигерия	5,9
Сингапур	5,5
Уганда	5,5

Группа 2	
Япония	4,6
Дания	3,4
Группа 3	
Англия и Уэльс	3,0
США	2,7
Чили	2,6
Швеция	2,6
Исландия	2,5
Ямайка	2,3
Пуэрто-Рико	2,1
Колумбия	2,0
Югославия	1,9

В одном из исследований, включавшем 1073 больных с ГЦК, у 658 (61,3%) был выявлен также цирроз печени. Однако у 30% больных африканцев с ГЦК, ассоциированной с гепатитом **В**, цирроз печени отсутствовал. В Великобритании приблизительно у 30% больных ГЦК протекала без цирроза; продолжительность жизни в этой группе больных была сравнительно высокой.

Имеются значительные географические различия в частоте рака среди больных циррозом печени. Особенно высока частота этого сочетания в Южной Африке и Индии, где рак развивается более чем у 30% больных циррозом печени, в то время как в Индии, Великобритании и Северной Америке частота сочетания цирроза и рака печени составляет приблизительно 10–20%.

Связь с вирусами

При вирусном поражении печени ГЦК развивается на фоне хронического гепатита и цирроза (рис. 28-1). Почти у всех больных с вирусассоциированной ГЦК имеется сопутствующий цирроз. Некроз и усиленная митотическая активность гепатоцитов способствуют развитию узлов регенерации, что при определённых условиях приводит к дисплазии гепатоцитов и развитию рака [159]. Хотя в большинстве случаев раку предшествуют узловая регенерация и цирроз, опухоль может возникнуть и без сопутствующего цирроза. В таких случаях по аналогии с хроническим гепатитом сурков (вызываемым близким к вирусу гепатита В представителем семейства гепаднавирусов) необходимым условием развития рака являются некроз и воспаление [126].

Связь с вирусом гепатита В

По данным мировой статистики, распространённость носительства HBV коррелирует с заболеваемостью ГЦК [9,10,142]. Наибольшая частота развития ГЦК отмечается в странах с наибольшим количеством носителей HBV [40]. Показано, что риск возникновения ГЦК у носителей HBV выше, чем в популяции [10]. В развитии ГЦК доказана этиологическая роль и других представителей семейства гепаднавирусов, например вируса гепатита сурков [130]. В ткани ГЦК обнаруживается HBV-ДНК.

Канцерогенез — многостадийный процесс, в котором играет роль как вирус, так и организм хозяина [46,141]. Конечный результат этого процесса — дезорганизация и перестройка ДНК гепатоцитов (рис. 28-2). При гепатите В вирус интегрируется в хромосомную ДНК хозяина, однако молекулярный механизм канцерогенного эффекта HBV остаётся неясным. Интеграция сопровождается

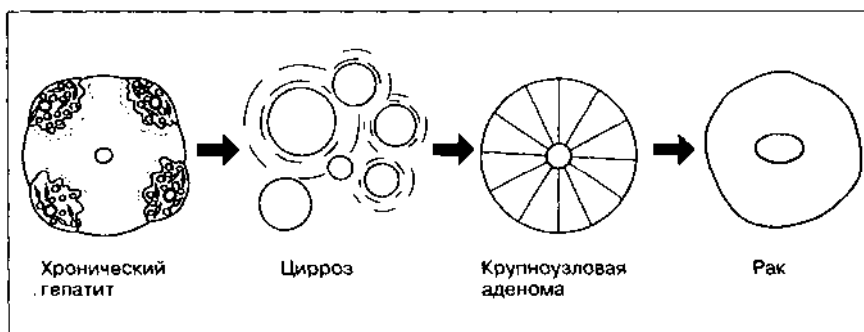


Рис. 28-1. Стадии развития ГЦК при хроническом гепатите через трансформацию в цирроз и образование крупных узлов-регенератов. См. также цветную иллюстрацию на с. 790.

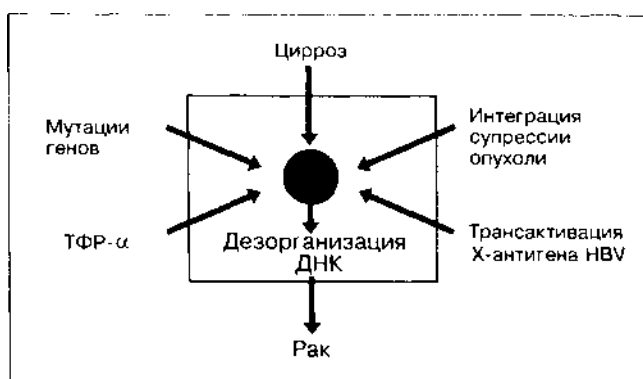


Рис. 28-2. Факторы, способствующие развитию ГЦК [141].

хромосомными делециями и транслокациями, которые влияют на рост и дифференцировку клеток (*инсерционный мутагенез*). Однако делеции не соответствуют участкам встраивания вирусной ДНК, а в 15% случаев рака последовательности вирусного генома в опухолевой ткани не обнаруживаются [46]. Показано, что встраивание HBV-ДНК в геном хозяина не сопровождается ни повышенной экспрессией какого-либо определённого протоонкогена, ни делециями специфического участка генома, несущего потенциальный антионкоген [46]. Характер интеграции в геном клеток хозяина непостоянен, и вирусный геном у разных больных может интегрироваться в различные участки ДНК опухолевых клеток.

Х-антиген HBV считается трансактиватором, повышающим скорость транскрипции онкогенов [36].

Пре-S-белок оболочки HBV может накапливаться в достаточных для развития опухоли токсических количествах. Повышенное образование пре-S-белка HBV у трансгенных мышей приводит к тяжёлому воспалению печени и регенерации с последующим развитием опухолей [25]. Нарушенная регуляция экспрессии белков оболочки HBV может быть следствием интеграции в ДНК клеток хозяина.

Интеграция HBV-ДНК приводит к транслокации генов-супрессоров опухоли на хромосоме 17. Таким образом, гены супрессии опухоли, например онкоген p53 на хромосоме 17, могут играть важную роль в HBV-зависимом гепатоканцерогенезе [65,101]. Трансформирующий фактор роста α (ТФР-α) усиленно экспрессируется у 80% больных с ГЦК. Возможно, он играет роль кофактора [64]. Гистохимические исследования показывают, что ТФР-α локализуется в тех же гепатоцитах, что и HBsAg, но отсутствует в опухолевых клетках.

Наибольшее значение в качестве предракового состояния имеет хронический гепатит В с исходом в цирроз. HBV приводит к развитию рака посредством интеграции, трансактивации, мутаций генов супрессии опухолей и повышения уровня ТФР-α.

У носителей HBsAg, инфицированных HDV, ГЦК встречается реже, возможно, вследствие подавляющего действия на HDV.

Связь с вирусом гепатита С

Имеется чёткая зависимость между частотой инфицирования HCV и распространённостью ГЦК. В Японии у большинства больных с ГЦК в сыворотке выявляют анти-HCV-антитела и приблизительно в половине случаев имеются сведения о гемотрансфузиях в анамнезе [ИЗ]. Чёткая корреляция между частотой выявления ГЦК и HCV наблюдается также в Италии [33], Испании [16], Южной Африке [83] и США. Значение HCV в развитии ГЦК невелико в регионах, эндемичных по HBV-инфекции, например в Гонконге [93]. На результаты эпидемиологических исследований повлияло внедрение в практику более точных, чем тесты I поколения, методов диагностики HCV-инфекции. Так, частота HCV-инфекции при ГЦК в Южной Африке составляла не 46,1%, а 19,5% [20]. В США у 43% больных с ГЦК (HBsAg-отрицательных) выявляют анти-HCV с помощью тест-систем II поколения или HCV-RN K в сыворотке крови и печени [95]. HCV, по-видимому, играет более важную этиологическую роль в развитии ГЦК, чем HBV. Частота ГЦК среди больных с анти-HCV в 4 раза выше, чем у носителей HBsAg. Развитие ГЦК при HCV-инфекции не зависит от генотипа вируса [158].

Низкая частота ГЦК, обусловленной HCV, в США по сравнению с Японией связана с возрастом больных. ГЦК развивается лишь через 10–29 лет после инфицирования [84]. В Японии HCV-инфицирование происходило, вероятно, преимущественно в раннем детском возрасте при инъекциях с использованием нестерильных шприцев. Американцы же инфицировались главным образом во взрослом возрасте (наркомания, гемотрансфузия), и ГЦК не успевала развиться на протяжении их жизни.

В отличие от HBV HCV является РНК-содержащим вирусом, не имеет фермента обратной транскриптазы и не способен интегрироваться в геном клеток хозяина. Процесс развития ГЦК неясен; по-видимому, он происходит на фоне цирротической трансформации печени [44,143]. Однако в опухолях и окружающей печёночной ткани этих больных можно обнаружить геном HCV [50].

Возможно взаимодействие HBV и HCV в развитии ГЦК, так как у больных с ко-инфекцией HCV и HBV (HBsAg-положительных) ГЦК развивается чаще, чем у больных с наличием только анти-HCV [33].

Носители HCV, так же как и носители HBV, должны регулярно обследоваться на наличие ГЦК с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и определения уровня α -фетопротейна (α -ФП) в сыворотке крови.

Связь с употреблением алкоголя

В Северной Европе и Северной Америке риск развития первичной ГЦК в 4 раза выше среди больных алкоголизмом, особенно пожилого возраста [59]. У них всегда обнаруживаются признаки цирроза, а алкоголь сам по себе не является печёночным канцерогеном.

Алкоголь может быть коканцерогеном HBV. У больных с алкогольным циррозом, осложнённым ГЦК, часто выявляют маркёры гепатита В. Стимулируемая алкоголем индукция ферментов может усиливать превращение коканцерогенов в канцерогены. Алкоголь также может стимулировать канцерогенез вследствие угнетения иммунитета. Алкоголь замедляет алкилирование ДНК, опосредуемое канцерогенами.

При ГЦК у больных с алкогольным циррозом иногда обнаруживают встроенную в ДНК перерождённых гепатоцитов HBV-ДНК. Однако ГЦК может развиваться у страдающих алкоголизмом и при отсутствии HBV-инфекции (текущей или перенесённой ранее).

Микотоксины

Наибольшее значение из микотоксинов имеет *афлатоксин*, вырабатываемый плесневым грибом *Aspergillus flavus* [41]. Он даёт выраженный канцерогенный эффект у радужной форели, мышей, морских свинок и обезьян. Имеются межвидовые различия в чув-

ствительности к канцерогенному действию афлатоксина. Афлатоксин и другие токсичные вещества, содержащиеся в плесени, легко могут попасть в продукты питания, в частности в земляные орехи (арахис) и зерновые культуры, особенно при их хранении в тропических условиях.

В различных районах Африки отмечена положительная корреляция между содержанием в пище афлатоксина и частотой возникновения ГЦК (табл. 28-3) [98]. Афлатоксин может действовать как коканцероген при вирусном гепатите В.

Исследования, проведенные в Мозамбике, Южной Африке и Китае, выявили мутации p53 — гена супрессии опухолей, что было связано с повышенным содержанием афлатоксина в пищевых продуктах [30]. В Великобритании, где вероятность попадания афлатоксина в продукты низка, у больных со злокачественными опухолями печени эти мутации встречались редко.

Расовая принадлежность и пол

Доказательств роли генетической предрасположенности к развитию ГЦК нет.

Во всем мире ГЦК встречается у мужчин в 3 раза чаще, чем у женщин. Это можно отчасти объяснить большей частотой носительства HBV у мужчин. Возможно усиление экспрессии рецепторов андрогенов и подавление рецепторов эстрогенов на опухолевых клетках. [115]. Биологическое значение этого явления неизвестно.

Лечение половыми гормонами

Лечение описано в главе 18.

Роль других факторов

ГЦК редко осложняет течение аутоиммунного хронического гепатита и цирроза печени [19].

Таблица 28-3. Потребление афлатоксина и частота ГЦК

Страна	Местность	Потребление афлатоксина, нг/кг в сутки	Частота ГЦК на 100 тыс. человек в год
Кения	Высокогорье	3,5	1,2
Таиланд	Город Сонкла	5,0	2,0
Свазиленд	Степь (высоко над уровнем моря)	5,1	2,2
Кения	Горы средней высоты	5,9	2,5
Свазиленд	Степь (средняя высота над уровнем моря)	8,9	3,8
Кения	Низкие горы	10,0	4,0
Свазиленд	Возвышенность Лебомбо	15,4	4,3
Таиланд	Город Ратбури	45,6	6,0
Свазиленд	Степь (низко над уровнем моря)	43,1	9,2
Мозамбик	Город Иньямбане	222,4	13,0

При болезни Вильсона и первичном билиарном циррозе ГЦК наблюдается также очень редко [169].

ГЦК— частая причина смерти больных с гемохроматозом. Она часто встречается при дефиците α_1 -антитрипсина, гликогенозе типа I и поздней кожной порфирии.

ГЦК может быть осложнением массивной иммунодепрессивной терапии у больных с трансплантированной почкой.

Клонорхоз может осложниться ГЦК и холангиоцеллюлярной карциномой.

Связь между шистосомозом и раком печени не установлена.

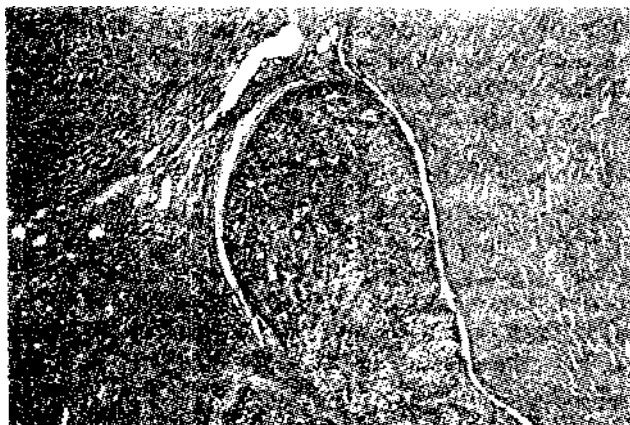


Рис. 28-3. Цирроз печени и ГЦК минимальных размеров. Печень была резецирована. Окраска гематоксилином и эозином, х60. **См. также цветную иллюстрацию на с. 790.**

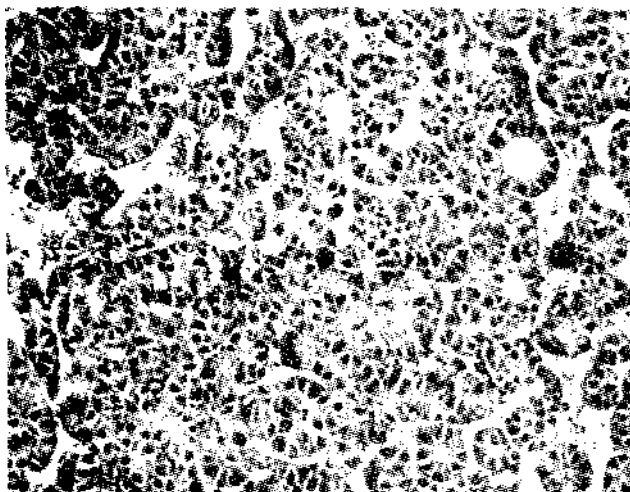


Рис. 28-4. ГЦК. Опухолевые клетки меньшего размера, чем нормальные гепатоциты, имеют зернистую цитоплазму и большие гиперхромные ядра. Видны митозы, а также атипичные гигантские клетки. Строма не выражена, между опухолевыми клетками — очаги кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином, х90. **См. также цветную иллюстрацию на с. 790.**

В Африке и Японии ГЦК сочетается с мембранозной обструкцией нижней поллой вены [144].

Заключение

Вирусы гепатита В и С при участии ряда кофакторов играют наиболее важную роль в развитии ГЦК во всём мире. Однако в районах с низкой частотой носительства вирусов причиной опухоли могут быть другие факторы [175]. В этих случаях механизм канцерогенеза и, в частности, значение цирроза печени в развитии опухоли остаются неясными.

Морфологическая картина

Обычно опухоль белого цвета, иногда окрашена жёлчью и может содержать очаги кровоизлияний и некроза. Крупные внутрипеченочные ветви воротной и печёночной вен часто тромбированы и содержат опухолевые массы. Выделяют 3 формы ГЦК: экспансивную (или нодулярную — в виде больших узлов с чёткими границами), массивную (или инфильтративную) и мультифокальную (или диффузную) [118]. При нодулярной форме ГЦК чаще развивается в не поражённой циррозом печени; при этом в Японии наблюдаются инкапсулированные опухоли. На Западе и в странах Африки в большинстве случаев ГЦК представлена массивной и диффузной формами [121].

Гепатоцеллюлярная карцинома (рис. 28-3 и 28-4)

Клетки напоминают нормальные гепатоциты и располагаются в виде компактных пальцевидных отростков или солидных трабекул. Сходство опухоли с нормальной печёночной тканью бывает выражено в разной степени. Клетки опухоли иногда секретируют жёлчь и содержат гликоген. Межклеточная строма отсутствует, и опухолевые клетки выстилают заполненные кровью пространства.

Клетки опухоли обычно меньшего размера, чем нормальные гепатоциты; они имеют полигональную форму и зернистую цитоплазму. Иногда обнаруживаются атипические гигантские клетки. Цитоплазма обычно эозинофильна, с повышением степени злокачественности она становится базофильной. Ядра гиперхромные, разных размеров. Иногда встречаются преимущественно эозинофильные опухоли. В центре опухоли часто отмечаются очаги некроза. Ранним признаком является инфильтрация перипортальных лимфатических сосудов опухолевыми клетками. Приблизительно у 15% больных обычно при высокой концентрации α -ФП в сыворотке обнаруживают ШИК-положительные резистентные к диастазе глобулярные включения, которые могут представлять собой вырабатываемые гепатоцитами гликопротеины.

В опухоли часто выявляются также α_1 -антитрипсин и α -ФП.

По степени малигнизации опухоли печени могут соответствовать всему диапазону — от доброкачественных узлов регенерации до злокачественной опухоли. Дисплазия гепатоцитов занимает промежуточное положение [4]. Особенно велика вероятность малигнизации при наличии дисплазированных гепатоцитов малых размеров. Увеличение плотности ядер опухолевых клеток в 1,3 раза и более по сравнению с плотностью ядер нормальных гепатоцитов свидетельствует о высокодифференцированной ГЦК [НО].

Данные электронной микроскопии. В цитоплазме клеток ГЦК человека содержится глиалин [79]. К цитоплазматическим включениям относят филаментные тельца и аутофагические вакуоли.

Светлоклеточная ГЦК

Опухолевые клетки при этой форме ГЦК имеют не окрашивающуюся, часто пенистую цитоплазму. В занимающей большой объём цитоплазме обнаруживают липиды, а иногда и гликоген. Опухоль часто сопровождается гипогликемией и гиперхолестеринемией; прогноз может быть различным [133].

ГЦК с гигантскими клетками

При этой редкой форме ГЦК в некоторых участках опухоли выявляют скопления гигантских клеток, напоминающих остеокласты, которые окружены мононуклеарными клетками [63]. В других участках опухоль имеет типичную для ГЦК гистологическую картину.

Распространение опухоли

Внутрипеченочное. Метастазы могут поражать всю печень или ограничиваться одной долей. Метастазирование обычно происходит гематогенным путём, так как клетки опухоли примыкают к сосудистым пространствам. Возможно также лимфогенное метастазирование и непосредственное прорастание в здоровую ткань.

Внепеченочное. Опухоль может прорасти в мелкие и крупные ветви воротной и печёночных вен, а также в полую вену. Метастазы ГЦК можно обнаружить и в варикозно-расширенных венах пищевода, даже если они склерозированы. Именно этим путём может произойти метастазирование в лёгкие. Эти метастазы обычно имеют небольшие размеры [5]. Опухолевые эмболы могут привести к тромбозу лёгочных артерий. Системное распространение может приводить к появлению метастазов в любом участке тела, особенно в костях. Часто поражаются регионарные лимфатические узлы в воротах печени, а также цепочки лимфатических узлов средостения и шеи.

Поражение опухолью брюшины приводит к геморрагическому асциту. Это осложнение может быть признаком терминальной стадии заболевания.

Гистологические признаки метастазов. Метастазы напоминают по строению первичную опухоль, могут обнаруживаться даже признаки образования жёлчи. Однако иногда клетки первичной опухоли и метастазов могут значительно различаться. Наличие жёлчи или гликогена в клетках метастазов указывает на то, что первичная опухоль имеет печёночное происхождение.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания довольно полиморфна. Течение болезни может быть бессимптомным; при этом у больных выявляются лишь признаки цирроза печени. Опухоль может быть диагностирована случайно (см. раздел, посвящённый профилактическому обследованию). Однако клинические проявления могут быть настолько яркими, а печёночная недостаточность — столь выраженной, что клиническая картина напоминает таковую при абсцессе печени. Спектр проявлений укладывается между этими двумя крайними клиническими формами заболевания.

Возраст. ГЦК может развиваться в любом возрасте. Среди китайцев и представителей народности банту часто заболевают лица моложе 40 лет. В странах с умеренным климатом возраст больных с ГЦК обычно старше 40 лет.

Пол. Мужчины заболевают в 4–6 раз чаще, чем женщины.

Сопутствующий цирроз. Необходимо своевременно диагностировать цирроз печени. ГЦК можно заподозрить у больного циррозом при ухудшении состояния или появлении болей в правом подреберье, а также появлении пальпируемой опухоли, исходящей из печени. ГЦК необходимо исключить и в тех случаях, когда отсутствует улучшение при адекватном лечении асцита, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода или прекомы у больного циррозом печени.

Быстрое ухудшение состояния у больного с гемохроматозом или хроническим заболеванием печени с наличием в сыворотке HBsAg или анти-HCV-антител свидетельствует о возможном развитии ГЦК.

Больные жалуются на слабость и чувство дискомфорта и давления в верхних отделах живота. Отмечается уменьшение массы тела. Температура редко превышает 38 °С.

Боль часто наблюдается у больных с ГЦК, однако лишь в редких случаях она бывает интенсивной.

Обычно это тупая постоянная боль в эпигастральной области, правом подреберье или спине. Интенсивная боль свидетельствует о перигепатите или поражении диафрагмы.

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта при ГЦК наблюдается часто. Оно проявляется отсутствием аппетита, метеоризмом и запорами. Первым симптомом заболевания может быть диарея, которая обусловлена холестазом или выработкой опухолью активных веществ, например простагландинов.

Одышка — поздний симптом, вызванный большими размерами опухоли, которая давит на диафрагму или прорастает в неё, либо метастазами в лёгкие.

Желтуха редко бывает интенсивной и, как правило, не зависит от размеров опухоли. В редких случаях опухоль может иметь вид полипа на ножке, располагаться внутри жёлчного протока и вызывать механическую желтуху [161]. Опухоль может прорасти в общий жёлчный проток [24]. При этом в просвете протока можно обнаружить опухолевые массы, а непосредственной причиной смерти может стать гемобилия.

Иногда в результате некроза центральной части опухоли появляются лихорадка и лейкоцитоз; при этом клиническая картина напоминает таковую при абсцессе печени [119].

Печень увеличивается в размерах не только в направлении вниз, в брюшную полость, но также и в направлении грудной полости. В правом подреберье удаётся пропальпировать исходящее из печени плотное опухолевидное образование с неровной поверхностью. При поражении левой доли опухоль пальпируется в эпигастриальной области. Иногда пальпируются несколько опухолевых узлов. Болезненность может быть настолько выраженной, что затрудняет пальпацию.

Над опухолью в результате перигепатита иногда может выслушиваться шум трения. Артериальный шум над опухолью (рис. 28-5) [29] — следствие расширения артериальной сети, снабжающей опухоль кровью. При отсутствии острого алкогольного гепатита этот шум свидетельствует о ГЦК.

Асцит обнаруживают приблизительно у половины больных. Асцитическая жидкость содержит много белка. Могут выявляться злокачественные клетки, однако интерпретация их в перитонеальной жидкости затруднена. Возможно повышение активности ЛДГ и уровня карциноэмбрионального антигена в асцитической жидкости. Она может окрашиваться кровью. Разрыв опухоли приводит к *гемоперитонеуму*. Последний может развиваться постепенно или проявляться картиной острого живота с выраженным болевым синдромом [105]. Прогноз у таких больных очень плохой.

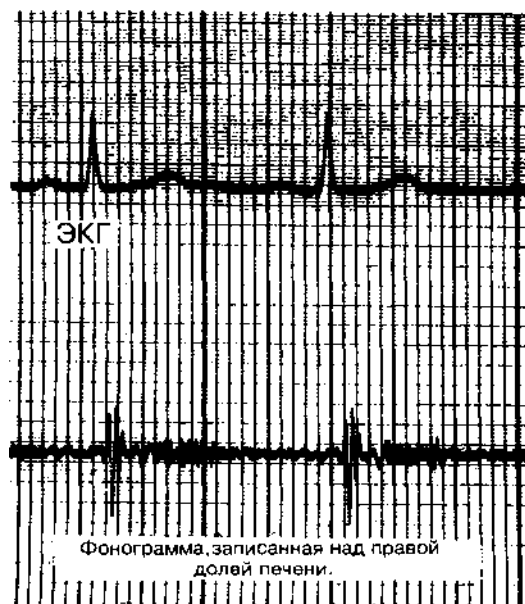


Рис. 28-5. ГЦК правой доли печени. При фонографии правой доли зарегистрирован систолический шум [29].

Тромбоз воротной вены усугубляет асцит. Может развиваться *окклюзия печёчных вен*. Возможно прорастание опухоли в правое предсердие и венозные сплетения пищевода [5].

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода — частое и, как правило, смертельное осложнение. Невозможность остановить кровотечение из варикозно-расширенных вен у больного циррозом печени часто обуславливается ГЦК, прорастающей в воротную вену.

Клинические проявления метастазов

Метастазы могут обнаруживаться *в лимфатических узлах*, особенно правых надключичных, которые при этом удаётся пропальпировать [82]. *Метастазирование в лёгкие* может сопровождаться появлением плеврального выпота. Массивная эмболия лёгочной артерии вызывает одышку и лёгочную гипертензию [170]. Возможно развитие тяжёлого артериопульмонального шунтирования [137]. *Костные метастазы* обычно обнаруживаются в рёбрах и позвоночнике. *Метастатическое поражение головного мозга* проявляется симптомами опухоли мозга (см. рис. 28-16).

Системные проявления ГЦК

Выраженные эндокринные расстройства при гепатобластоме у детей наблюдаются чаще, чем при ГЦК у взрослых.

Возможна болезненная *гинекомастия* [156], связанная с повышенной секрецией эстрогенов.

Причиной *гиперкальциемии* иногда является псевдогиперпаратиреоз. Опухоль может содержать вещество, напоминающее паратиреоидный гормон (ПТГ); при этом уровень ПТГ в сыворотке повышен. Эмболизация печёночной артерии может оказаться эффективной [6].

Гипогликемия встречается у 30% больных. Она может быть вызвана чрезвычайно быстрым ростом опухоли, обычно недифференцированной, что сопровождается повышением потребности в глюкозе. Изредка гипогликемия развивается у больных с медленно прогрессирующей опухолью. При этом активность в опухоли Г-6-фазы и фосфоорилазы снижена или отсутствует, в то время как содержание гликогена в опухоли и прилегающей к ней ткани повышается. Это свидетельствует о том, что гипогликемия обусловлена приобретённым нарушением обмена гликогена с повышенным его накоплением. У таких больных чрезвычайно трудно нормализовать уровень глюкозы в крови даже при употреблении пищи с большим содержанием углеводов.

У больных с тяжёлой рецидивирующей гипогликемией содержание инсулиноподобного фактора роста с высокой молекулярной массой (ИПФР-II) в опухолевой ткани в 10–20 раз превышает его содержание в нормальной печени [139]. Это также может способствовать развитию гипогликемии.

Гиперлипидемия редко наблюдается у больных с ГЦК, однако приблизительно у трети больных, находящихся на низкохолестериновой диете, уровень холестерина в сыворотке повышен. У одного больного гиперлипидемия и гиперхолестеринемия были обусловлены образованием аномального р-липопротеина.

Гипертиреоз может быть обусловлен неадекватной продукцией тиреотропного гормона [61].

Псевдопорфирия со значительным повышением концентрации порфобилиногена в моче и сыворотке — следствие выработки опухолью порфиринов [125].

Биохимические изменения

Биохимические изменения могут не отличаться от таковых при циррозе печени. Значительно повышена активность ЩФ и сывороточных трансаминаз.

При электрофорезе белков сыворотки отмечается повышение уровня γ и α_2 -фракций глобулинов. Редкой находкой является сывороточный макроглобулин миеломного типа.

Серологические маркёры

α -Фетопроtein сыворотки

α -ФП — белок, содержащийся в норме в сыворотке крови плода. Через 10 нед после рождения его концентрация не превышает 20 нг/мл и сохраняется на этом уровне у взрослого человека на протяжении всей жизни. У части больных с ГЦК обнаруживается прогрессирующее увеличение концентрации α -ФП, хотя в ряде случаев уровень его остаётся нормальным [160]. Обнаружение повышенного уровня α -ФП при первом обследовании больного циррозом печени свидетельствует о высокой вероятности развития ГЦК при последующем наблюдении [32]. Группу высокого риска развития ГЦК представляют больные циррозом печени, обусловленным HBV- или HCV-инфекцией, у которых уровень α -ФП в сыворотке превышает 20 нг/мл либо транзиторно повышается до 100 нг/мл и выше [116]. У больных с повторными повышениями уровня α -ФП до 100 нг/мл и более частота развития ГЦК за 5-летний период наблюдения составляет 36% [116].

Незначительное повышение уровня α -ФП часто встречается при остром и хроническом гепатитах и циррозе печени, что может вызвать трудности в диагностике.

Уровень α -ФП обычно коррелирует с размерами опухоли, однако возможны и исключения. Тем не менее существует тесная связь между временным промежутком, в течение которого отмечается двукратное повышение уровня α -ФП, и периодом увеличения размеров опухоли в 2 раза. После резекции, а также после трансплантации печени уровень α -ФП снижается. Сохранение слегка повышенного уровня α -ФП указывает на неполное удаление опухоли, а его прогрессирующее повышение — на быстрый её рост. Для оценки эффективности проводимой терапии целесообразно определение уровня α -ФП в динамике.

Строение циркулирующего α -ФП у больных с ГЦК отличается от такового при циррозе печени. Исследование фракций α -ФП играет важную роль в дифференциальной диагностике ГЦК и цирроза печени, а также для прогноза развития ГЦК [138].

При фиброламмеллярном и холангиоцеллюлярном раке уровень α -ФП обычно не превышает норму. При гепатобластоме он может быть очень высоким.

Уровень *карциноэмбрионального антигена особенно* высок при метастатическом поражении печени. Ввиду своей неспецифичности этот показатель не играет существенной роли в диагностике ГЦК. Повышение концентрации в сыворотке *α_1 -антитрипсина и кислого α -гликопротеина* также является неспецифическим признаком.

Повышение концентрации *сывороточного ферритина* при ГЦК скорее обусловлено его выработкой опухолью, чем некрозом печени. Повышение уровня ферритина наблюдается при любом активном печёочно-клеточном поражении и не обязательно свидетельствует о ГЦК.

Дес- γ -карбоксипротромбин (дес- γ -КПТ) — витамин К-зависимый предшественник протромбина, синтезируемый нормальными гепатоцитами, а также клетками ГЦК [166].

Повышение уровня этого фактора до 100 нг/мл и более свидетельствует о возможной ГЦК. При хроническом гепатите, циррозе и метастатическом поражении печени уровень дес- γ -КПТ нормальный. Специфичность этого показателя выше, чем α -ФП, однако чувствительность недостаточна при диагностике опухолей небольшого размера.

Уровень *сывороточной α -L-фукозидазы* при ГЦК повышен, однако механизм этого повышения неясен [157]. Определение уровня этого фермента можно использовать в ранней диагностике ГЦК у больных циррозом печени.

Гематологические изменения

Количество лейкоцитов обычно превышает $10 \cdot 10^9/\text{л}$; 80% составляют нейтрофилы. Иногда наблюдается эозинофилия. Возможно увеличение количества тромбоцитов, что нехарактерно для неосложнённого цирроза печени.

Количество эритроцитов обычно нормальное, анемия выражена слабо. У 1% больных наблюдается эритроцитоз, вероятно обусловленный повышенной продукцией опухолью эритропоэтина. Концентрация эритропоэтинов в сыворотке может быть повышенной даже при нормальных показателях гемоглобина и гематокрита.

Возможно нарушение функции *свёртывающей системы крови*. Фибринолитическая активность снижается. Это обусловлено выделением опухолью в сосудистое русло инги-

битора фибринолиза. Возможно, этим объясняется повышение уровня фибриногена в сыворотке.

Дисфибриногемия отражает возврат к фетальной форме фибриногена [53]. Матово-стекловидные клетки при ГЦК могут содержать и вырабатывать фибриноген [154].

Маркёры вирусов гепатита

Должно быть проведено исследование маркёров HBV и HCV. Исключают гепатит В и С (рис.28-6).

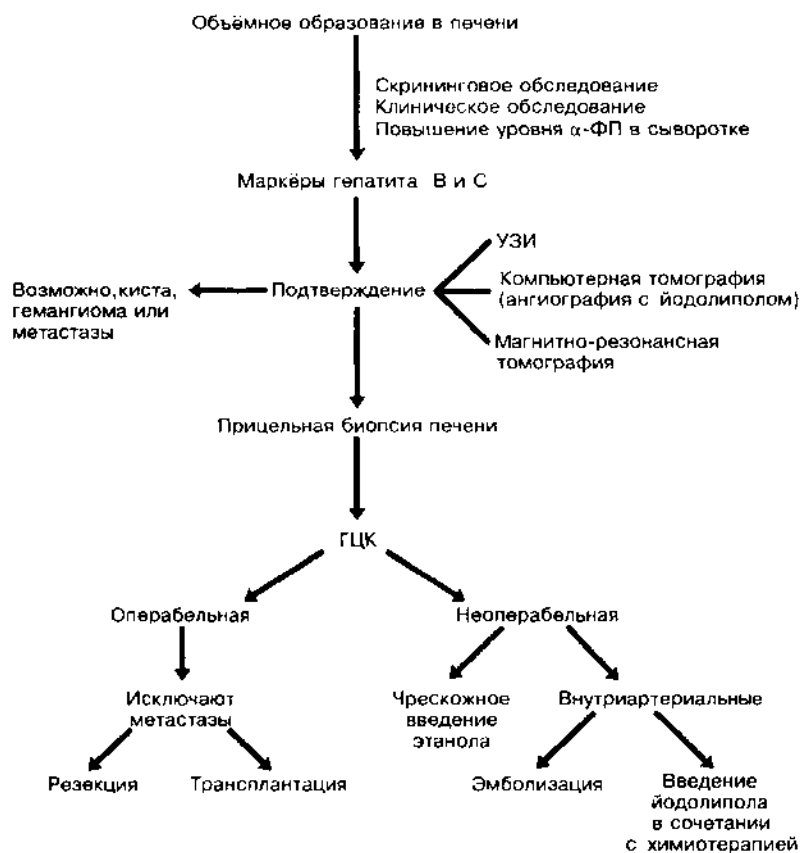


Рис. 28-6. Тактика ведения больного циррозом печени при обнаружении ГЦК.

Локализация опухоли

Обзорная рентгенография может обнаружить кальцификаты (рис. 28-7).

Сканирование печени

Изотопное сканирование выявляет опухоли диаметром более 3 см в виде дефекта наполнения.

При *УЗИ* эхогенность печени может быть как повышенной, так и пониженной. Опухоль гипоехогенна, с нечёткими контурами и неоднородными эхосигналами. Диагноз можно подтвердить прицельной биопсией. Чувствительность и специфичность метода довольно высоки. Ложноположительные результаты исследования при циррозе обусловлены повышенной эхогенностью крупных узлов. УЗИ представляет особую цен-

ность при проведении скринингового обследования, оно позволяет обнаружить очаги поражения диаметром менее 2 см (рис. 28-8).

При *компьютерной томографии (КТ) ГЦК* выглядит в виде очага пониженной плотности (рис. 28-9) [152]. КТ часто не позволяет определить размеры и количество опухолей, особенно при наличии цирроза [103]. Важно провести также исследование с контрастированием [124]. Картина при ГЦК мозаична, видны множественные узлы с разной степенью ослабления сигнала и чётко очерченные перегородки, разделяющие опухолевую массу. Опухоль может быть инкапсулированной. Часто отмечается жировая дистрофия печени. Возможны инфильтрация воротной вены и наличие артериопортальных шунтов.

Йодолипол, введённый в печёночную артерию, выводится из здоровой ткани, но остаётся почти постоянно в опухоли, благодаря чему на компьютерных томограммах, полученных через 2 нед после введения контрастного вещества, можно выявить даже мелкие опухолевые очаги диаметром до 2-3 мм (рис. 28-10-28-12). При фокальной модулярной гиперплазии Йодолипол также задерживается, но в отличие от ГЦК он выводится из гиперплазированных узлов в течение 3 нед [85].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) [135] позволяет получить несколько более чёткие изображения при очаговой патологии, чем КТ. Этот метод особенно ценен при наличии сопутствующей жировой дистрофии печени. На T1-взвешенных изображениях опухоль имеет вид образования нормальной плотности, окаймлённого пояском пониженной интенсивности. T2-взвешенные изображения отчётливо выявляют различие в плотности нормальной ткани печени и опухоли, а также прорастание опухоли сосудов и сателлитные очаги.

Внутривенное введение йодсодержащего (соль гадолиния) или магнийсодержащего контрастного вещества (Mnd PDP) повышает эффективность выявления ГЦК [104]. Введение супермагнитного оксида железа при исследовании в T2-режиме безопасно и повышает эффективность исследования [131].



Рис. 28-7. Первичный рак печени. На обзорной рентгенограмме живота видны кальцификаты (картина поражения напоминает лучи солнца).

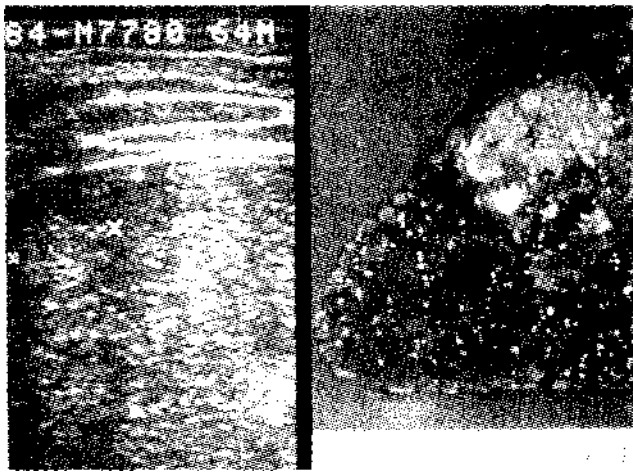


Рис. 28-8. На ультразвуковой сканограмме видна ГЦК небольших размеров (обозначена двумя крестиками). Печень была резецирована; макропрепарат представлен на фотографии. **См. также цветную иллюстрацию на с. 791.**

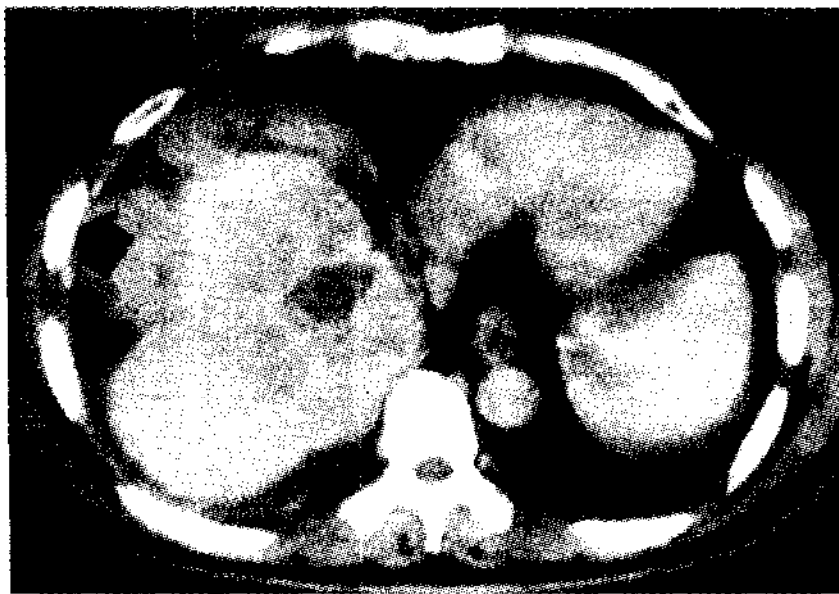


Рис. 28-9. Компьютерная томограмма больного с ГЦК. Видно прорастание опухоли капсулы (указано стрелкой). Имеется асцит.



Рис. 28-10. Компьютерная томограмма с контрастным усилением. Виден очаг пониженной плотности в правой доле печени (указан стрелкой).

Ангиография печени

Ангиография позволяет выявить рак печени, установить его локализацию, резектабельность, а также контролировать эффективность лечения. Опухоль снабжается кровью из печёночной артерии, поэтому её можно обнаружить с помощью селективной артериографии с введением контрастного вещества в чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию (см. рис. 28-12 и 28-13). Суперселективная инфузионная ангиография особенно ценна для выявления малых опухолей. Селективная дигитальная субтракционная ангиография с внутриартериальным введением контрастного вещества позволяет выявить опухоли диаметром 2 см и менее, которые со временем превращаются из изоваскулярных в гипervasкулярные [69].

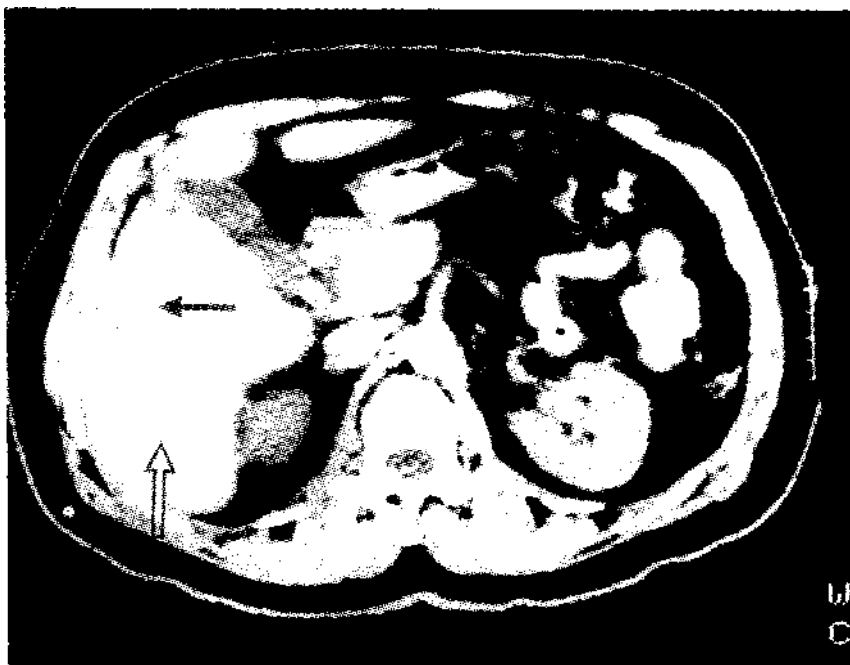


Рис. 28-11. Компьютерная томограмма с пероральным контрастированием, полученная у того же больного (см. рис. 28-10) через 9 дней после введения в печёночную артерию йодлипола. Видна задержка препарата в опухоли правой доли (указано стрелкой), дорзальнее виден, возможно, ещё один опухолевый узел (указан незакрашенной стрелкой).

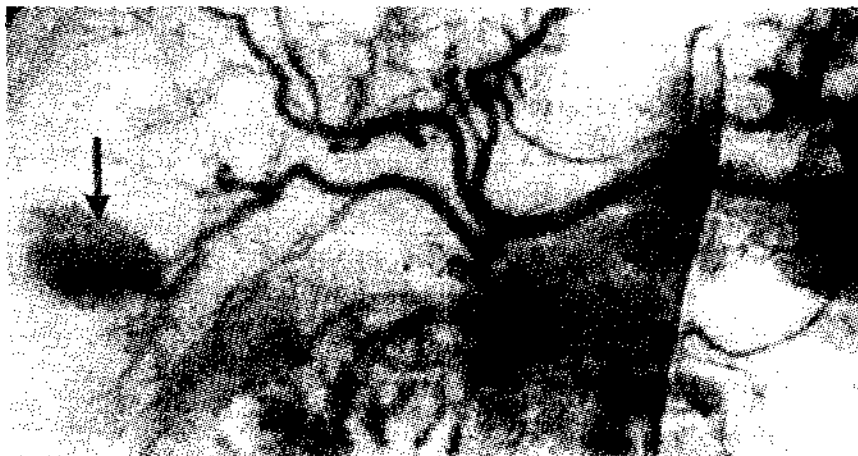


Рис. 28-12. Селективная артериограмма печени больного, компьютерные томограммы которого представлены на рис. 28-10 и 28-11, подтверждает наличие опухоли в правой доле (указана стрелкой).

Компьютерная артериопортография выявляет снижение портального кровотока в опухолевом узле [68].

Дифференциальная диагностика ГЦК и узлов-регенератов при циррозе печени представляет определённые трудности. Результаты ангиографии могут зависеть от анатомического строения опухоли. Сосудистый рисунок её имеет причудливый характер, отмечаются очаговые скопления контрастного вещества, растяжение и смещение сосудов, которые могут быть склерозированными, фрагментированными, иметь неравномерный просвет (рис. 28-14). Часто встречаются артериовенозные шунты, через которые может ретроградно контрастироваться воротная вена. При прорастании опухоли воротная вена может быть деформирована.

Допплеровское УЗИ выявляет внутрисосудистое распространение опухоли. Прорастание воротной вены подтверждается наличием артериальной волны в портальном кровотоке, распространяющейся в гепатофугальном направлении [120,127]. Максимальная скорость кровотока во время систолы повышена, значительное повышение её отмечается при наличии артериовенозного шунта или прорастании опухоли в воротную вену [114]. Допплеровское УЗИ позволяет провести дифференциальную диагностику с гемангиомой.

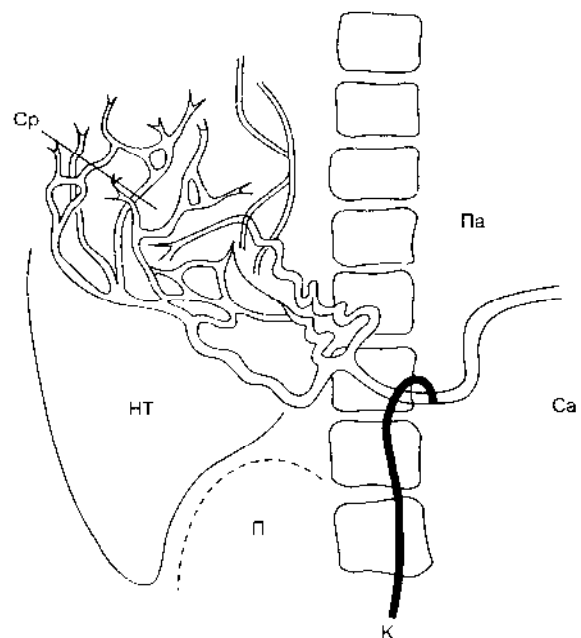


Рис. 28-13. Селективная артериограмма печени. Видны катетер в чревном стволе (К), селезёночная (Ca) и печёночная (Па) артерии. Опухоль имеет патологический сосудистый рисунок (Cr). Нормальная ткань печени (HT) чётко не контрастируется. П — контрастированная почечная лоханка.

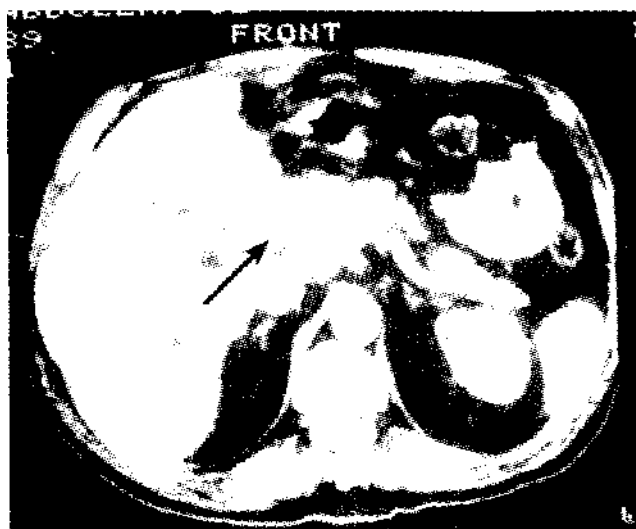


Рис. 28-14. Компьютерная томограмма с контрастным усилением. Опухоль прорастает в контрастированную печёночную артерию (указана стрелкой), что служит противопоказанием к резекции или трансплантации печени.

Пункционная биопсия печени

При обнаружении небольших очаговых поражений методом УЗИ или КТ необходимо гистологически верифицировать диагноз. Биопсию печени следует по возможности проводить под визуальным контролем (см. главу 3). Существует возможность распространения опухоли по ходу иглы, однако это осложнение встречается редко.

Цитологическое исследование материала, получаемого при аспирационной биопсии тонкой иглой N22, позволяет диагностировать опухоли с низкой и умеренной степенью дифференцировки (рис. 28-15). Однако выявить высокодифференцированный рак печени с помощью цитологического исследования нелегко.

Скрининговое обследование

Бессимптомная ГЦК малых размеров у больных циррозом печени может быть диагностирована при скрининговом обследовании групп высокого риска или выявлена случайно при применении визуализационных методов диагностики при исследовании печени, удалённой во время трансплантации (см. рис. 28-6.). Ранняя диагностика ГЦК важна, так как увеличивает вероятность благоприятных результатов после резекции или трансплантации печени. Годичная выживаемость нелеченых больных с компенсированным циррозом печени (группа А по системе критериев Чайлда) и бессимптомным течением ГЦК составляет 90% , в то время как аналогичный показатель у больных с клиническими проявлениями заболевания – лишь 40% [34]. Успех лечения зависит от скорости роста опухоли. Терапия более эффективна у японцев, у которых опухоль растёт медленнее, чем у жителей стран Южной Африки.

Скрининг показан среди больных с высоким риском развития ГЦК. К ним относят мужчин старше 40 лет с наличием HBsAg или анти-HCV-антител в сыворотке, а также страдающих хроническими заболеваниями печени, особенно циррозом с крупными узлами регенерации. УЗИ – более чувствительный метод исследования, чем КТ. Обычно после них выполняют прицельную аспирационную биопсию печени тонкой иглой. Следует также получить образцы из неопухолевой ткани для выявления сопутствующего цирроза и определения его активности.

Каждые 4–6 мес определяют уровень α -ФП в сыворотке, особенно если он исходно был повышен, а также при обнаружении крупных узлов регенерации. Нормальный уровень α -ФП в сыворотке не исключает наличие ГЦК [34].

Ценность такого скрининга различна в зависимости от страны, в которой он проводится. Так, в Японии, где ГЦК благодаря медленному росту имеет небольшие размеры и часто инкапсулирована, значение скрининга велико. В то же время практическая ценность его минимальна в странах Южной Африки, где ГЦК характеризуется быстрым ростом и высокой злокачественностью. Европейские страны в этом отношении занимают промежуточное положение [33]. Проведение профилактического обследования населения зависит от уровня развития экономики страны. В Японии такие процедуры, как УЗИ и определение уровня α -ФП, широкодоступны и проводятся бесплатно. Однако в большинстве других стран мира таких возможностей нет. Прогноз при ГЦК настолько плохой, что там, где стоимость обследования является существенным фактором, отмечается сдержанное отношение к скрининговому обследованию, так как не существует твёрдой уверенности в том, что оно поможет снизить смертность при этом заболевании.

Прогноз и факторы риска

Прогноз при ГЦК обычно крайне неблагоприятный. Промежуток времени между инфицированием HBV или HCV и развитием опухоли колеблется от нескольких лет до многих десятилетий [32].

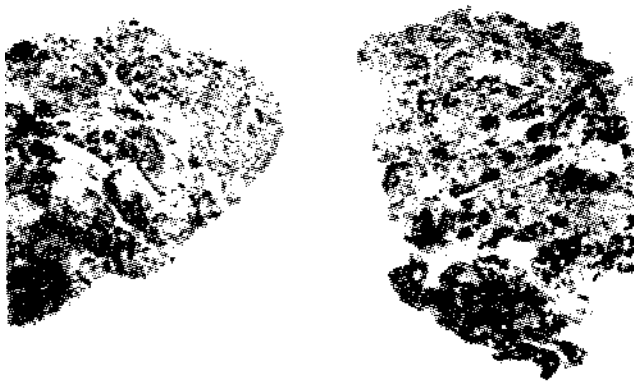


Рис. 28-15. Аспирационная биопсия тонкой иглой под ультразвуковым контролем выявила скопление клеток ГЦК. См. также цветную иллюстрацию на с. 791.

Скорость роста опухоли может быть различной и коррелирует с выживаемостью. В Италии у больных с бессимптомно протекающей ГЦК время увеличения объёма опухоли в 2 раза колебалось от 1 до 19 мес, составляя в среднем 6 мес [32, 34]. У африканцев опухоль характеризуется более быстрым ростом. Причины этого феномена точно не установлены; возможно, он предопределён генетически либо обусловлен нарушением питания, попаданием в пищу афлатоксина или поздней диагностикой, связанной с частой сменой местожительства у южноафриканских шахтёров.

При небольших опухолях (диаметром менее 3 см в диаметре) годовая выживаемость составляет 90,7%, 2-летняя — 55% и 3-летняя — 12,8%. При массивной инфильтративной форме рака прогноз хуже, чем при узловой. Наличие неповреждённой капсулы — благоприятный признак. Хотя цирроз печени является основным фактором риска развития ГЦК, особенно склонны к малигнизации крупные узлы регенерации (диаметром не менее 1 см) и гипоехогенные узлы-регенераты [47, 162].

Существует корреляция между тяжестью заболевания печени и риском развития ГЦК [22, 69]. Больные с ГЦК моложе 45 лет живут дольше пожилых больных. Инфильтрация опухолью более 50% печени, снижение уровня альбумина в сыворотке до 3 г% и менее и повышение уровня билирубина сыворотки являются грозными признаками [118].

Риск развития ГЦК выше у больных, в сыворотке крови которых обнаруживаются HBsAg или анти-HCV.

Сочетание факторов имеет значение в увеличении риска развития цирроза печени. Считалось, что в эндемичных районах риск трансформации гепатита в цирроз печени и развития ГЦК повышался при инфицировании одновременно HBV и HCV. Это мнение основывалось главным образом на использовании тестов первого поколения. В исследовании специфических вирусных маркёров (HCV-РНК и HBV-ДНК), проведённом в Испании, было показано, что только у 9 из 63 больных с ГЦК имела место коинфекция HBV и HCV [134]. В США коинфекция HCV и HBV была выявлена у 15% больных с ГЦК [95]. Данные литературы, касающиеся влияния алкоголя на развитие ГЦК у больных циррозом печени (обусловленном HCV-инфекцией), разноречивы: либо это влияние минимально, либо употребление алкоголя увеличивает риск развития ГЦК.

Метастазы в лёгкие снижают выживаемость больных.

Лечение

Необходимо определение точной локализации опухоли, особенно при планировании хирургического вмешательства. Методом выбора являются КТ, а также сочетание её с ангиографией. КТ можно комбинировать с контрастированием печёночной артерии йодолиполом, что позволяет обнаруживать 96% опухолей. Однако этот метод усложняет диагностику и не всегда необходим.

Единственный радикальный метод лечения ГЦК — хирургический, который заключается в резекции или трансплантации печени.

Резекция печени

После резекции печени синтез ДНК в клетках печени усиливается, оставшиеся гепатоциты увеличиваются в размерах (*гипертрофия*), учащаются митозы (*гиперплазия*). Человек может выжить после удаления 90% неизменённой печени.

Операбельность при ГЦК невелика и колеблется от 3 до 30%. Успех резекции зависит от размера опухоли (диаметром не более 5 см), её локализации, особенно по отношению к крупным сосудам, наличия прорастания в сосуды, наличия капсулы, других опухолевых узлов и их количества (табл. 28-4, 28-5). При множественных опухолевых узлах отмечаются высокая частота рецидивов и низкая выживаемость [67, 69].

Цирроз не является абсолютным противопоказанием для проведения резекции печени, но обуславливает более высокую операционную летальность и большую частоту послеоперационных осложнений [45]. Операционная летальность при наличии цирроза достигает 23% (при отсутствии цирроза она составляет менее 3%). Операция противопоказана больным группы С по Чайлду и при желтухе. При рассмотрении показаний к резекции печени учитывают также возраст и общее состояние больных.

Для поиска отдалённых метастазов выполняют рентгенографию грудной клетки, КТ или МРТ головы (рис. 28-16), а также изотопную сцинтиграфию костей.

Изучение сегментарного строения печени улучшило результаты её резекции. Ультразвуковой контроль в ходе операции также способствовал повышению её эффективности [74]. Левую долю относительно легко резецировать. Резекцию правой доли выполнить сложнее. При небольших опухолях можно ограничиться сегментэктомией, более крупные опухоли требуют удаления трёх сегментов или целой доли. В этих случаях важно, чтобы функция печени была адекватной. Послеоперационный прогноз лучше, если резекция выполнена в

Таблица 28-4. Результаты резекции печени при ГЦК

Страна	Автор	Количество больных	Операционная или госпитальная летальность, %	Годичная выживаемость, %	Резектабельность опухоли, %
Африка Великобритания	Kew Dunk	46	—	—	5,0 6,5
Франция	Bismuth	270	15,0	66,0	12,9
США*	Lim	86	36,0	22,7	22,0
Гонконг	Lee	935	20,0	45,0	17,6
Япония	Okuda	2411	27,5	33,5	11,9
Китай	Li	9	11,4	58,6	9
Тайвань	Lees	9	6	84,0	9

* Американцы китайского происхождения.

Таблица 28-5. Факторы, определяющие успех резекции печени при ГЦК

Размер менее 5 см Поражение одной доли Наличие капсулы
Отсутствие прорастания в сосуды Начальные стадии цирроза

Относительно молодой возраст и хорошее общее состояние больных

пределах здоровой ткани печени, отсутствуют опухолевые тромбы в печёночной или воротной вене и нет видимых внутripеченочных метастазов [155].

Вероятность рецидива ГЦК в оставшейся ткани печени в течение 2 лет составляет 57%. В Испании продолжительность жизни при ГЦК увеличилась с 12,4 мес в контрольной группе нелеченых больных до 27,1 мес после резекции печени; в случаях, когда размер опухоли не превышал 5 см, продолжительность жизни была ещё больше [18]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что выживаемость в течение 1 года после резекции печени составляет 55–80%, а 5-летняя выживаемость – 25–39%.

Трансплантация печени

Результаты трансплантации печени обычно неудовлетворительные (см. главу 35). Если больной выживает после операции, часто наблюдаются рецидивы и метастазы, чему способствует проводимая с целью профилактики отторжения трансплантата иммунодепрессивная терапия. Трансплантацию выполняют в случаях, когда резекция невозможна: при тяжёлом циррозе, множественных и крупных опухолевых узлах с поражением обеих долей печени и центрально расположенных опухолях. Неудивительно, что состояние больных после трансплантации печени хуже, чем после её резекции; после резекции трансплантацию печени выполнять не следует. Трансплантация эффективна при одиночных небольших (диаметром не более 5 см) нерезектабельных опухолях и наличии не более трёх опухолевых узлов (диаметром не более 3 см). Общая 4-летняя выживаемость составляет 75%, а выживаемость больных без рецидивов – 83%. Результаты трансплантации значительно хуже у HBsAg-положительных больных [28]. При циррозе печени прогноз плохой [48].

Наилучших результатов удаётся достичь у больных, у которых ГЦК была выявлена при профилактическом обследовании или после трансплантации, произведённой по другим показаниям. С 1963 г. трансплантация печени по поводу ГЦК была выполнена более чем у 300 больных [45]. Годичная и 5-летняя выживаемость при этом составляли соответственно 42–71 и 20–45%. Частота рецидивов довольно высока и достигает 65%. Она зависит от размеров опухоли. При опухолях диаметром менее 5 см продолжительность жизни составляет 55 ± 8 мес, в то время как при более крупных опухолях – 24 ± 6 мес [174].

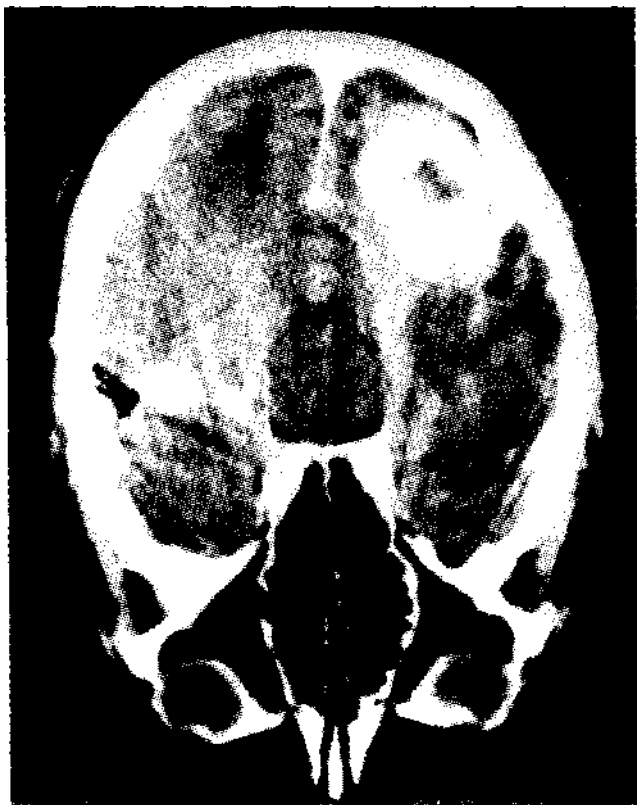


Рис. 28-16. Магнитно-резонансная томограмма головы больного с ГЦК. Виден крупный метастаз в затылочной доле мозга.

Системная химиотерапия

Препаратом выбора является митоксантрон, который вводят внутривенно каждые 3 нед. Однако положительные результаты отмечаются лишь у 27,3% больных [39].

Артериальная эмболизация

Катетеризация печёночной артерии через бедренную артерию и чревный ствол позволяет эмболизировать питающие опухоль сосуды, а введение через катетер химиотерапевтических препаратов создаёт их высокие концентрации в опухоли. Однако метод эмболизации недостаточно эффективен из-за развития артериальных коллатералей.

Эмболизацию используют при нерезектабельных опухолях, рецидивах опухоли, а в некоторых случаях — как предварительный этап перед выполнением резекции [111]. Этот метод можно использовать в качестве экстренного мероприятия при внутрибрюшном кровотечении, вызванном разрывом опухоли [117].

Процедуру эмболизации выполняют под местной или общей анестезией и под «прикрытием» антибактериальной терапии. Воротная вена должна быть проходимой. Ветвь печёночной артерии, питающую опухоль, эмболизуют желатиновой пеной. Иногда дополнительно вводят лекарственные препараты, например доксорубицин, митомицин или цисплатин (рис. 28-17 и 28-18) [68]. Опухоль подвергается полному или частичному некрозу. Эмболизация желатиновыми кубиками в сочетании с введением стальной спирали несколько улучшает показатели выживаемости, но для окончательной оценки метода необходимо проведение проспективных контролируемых исследований [17].

К побочным эффектам эмболизации печёночной артерии относятся боль (может быть интенсивной), лихорадка, тошнота, энцефалопатия, асцит и значительное повы-

шение активности сывороточных трансаминаз. Из других осложнений следует назвать формирование абсцесса и эмболизацию артерий, питающих здоровую ткань.

Введение в артерии опухоли микрокапсул митомицина С позволяет достичь положительных результатов в 43% случаев [7].

Стеклянные микросферы с иттрием-90 можно применять в качестве сильного внутреннего источника облучения опухоли, если не происходит вне-печёночного венозного шунтирования крови [173].

ГЦК нечувствительна к лучевой терапии.

Результаты эмболизации неоднозначны. У одних больных она не даёт существенного эффекта, у других позволяет продлить жизнь. Прогноз зависит от формы опухоли, её размеров, прорастания в воротную вену, наличия асцита и желтухи [172]. Опухоли, не имеющие капсулы, устойчивы к эмболизации [164]. Этот метод лечения наиболее эффективен при *карциноидных опухолях печени*, при которых удаётся достичь значительного клинического улучшения и уменьшения их размеров (рис. 28-19 и 28-20) [106].

Йодированное масло

Йодолипол, представляющий собой йодированное масло макового семени, сохраняется в опухоли в течение 7 сут и более после введения его в печёночную артерию, но не задерживается в здоровой ткани (см. рис. 28-11). Йодолипол применяют для диагностики опухолей очень малых размеров. Степень контрастирования опухоли и его продолжительность — важный прогностический фактор [107]. Йодолипол используют для избирательной доставки в опухоль липофильных цитостатиков — эпирубицина [76], цисплатина [77] или ^{131}I -йодолипола [57]. Эти препараты увеличивают продолжительность жизни больных, при этом существенной разницы в эффективности между ними нет. Препараты можно повторно вводить через 3–6 мес. Такая терапия эффективна при небольших опухолях [137].

Артериальная эмболизация йодолиполом в сочетании с химиопрепаратом может служить адъювантной терапией после резекции печени [72]. Несмотря на улучшение состояния больных, метод не позволяет уменьшить частоту рецидивов и продлить жизнь больных [55].

К сожалению, жизнеспособные опухолевые клетки часто остаются внутри опухоли и в окружающей её ткани, поэтому полное излечение невозможно [86].

Чрескожная инъекция этилового спирта

Лечить небольшие (диаметром не более 5 см) опухолевые узлы, если их не более трёх, можно чрескожным введением в них неразведённого спирта под визуальным контролем при УЗИ или КТ (табл. 28-6). Такое лечение можно проводить амбулаторно. Препарат вводят 2 раза в неделю по 2–12 мл. Курс лечения включает от 3 до 15 процедур. При больших опухолях возможно однократное введение 57 мл спирта под общей анестезией. Однако при далеко зашедшем циррозе печени такое лечение не рекомендуется [96]. Спирт вызывает тромбоз артерий, питающих опухоль, её ишемию и коагуляционный некроз опухолевой ткани. Метод применяют только при инкапсулированных опухолях. В редких случаях отмечается полный некроз опухоли. Эффективность лечения контролируют с помощью МРТ [146].

Этанол можно вводить перед предстоящей резекцией печени, а при рецидивах опухоли введение можно повторять. Алкоголизацию применяют при наличии множественных опухолевых очагов, а также для остановки кровотечения при разрыве

Таблица 28-6. Чрескожные инъекции этанола при ГЦК

Опухоли диаметром не более 5 см
Не более трёх опухолевых очагов

Местная анестезия

Визуальный контроль с помощью УЗИ или КТ

Введение 2–12 мл неразведённого этанола

Побочные эффекты



Рис. 28-17. Селективная ангиограмма печени. Обнаружена крупная ГЦК в правой доле.



Рис. 28-18. Артериограмма того же больного (см. рис. 28-17) после эмболизации артерий опухоли желатиновой пеной.



Рис. 28-19. Целиакограмма больного с первичной карциноидной опухолью подвздошной кишки с симптомами поражения печени. Видны множественные метастазы в печень [139].



Рис. 28-20. Ангиограмма того же больного (см. рис. 28-19) после селективной эмболизации печёночной артерии, произведённой для подавления системных эффектов опухоли.

опухоли [27]. Побочные эффекты аналогичны наблюдающимся после эмболизации. Трёхлетняя выживаемость у больных циррозом печени группы А по Чайлду составляет 71%, у больных группы В — 41% [96].

Применение меченых антител

Радиоизотоп, связанный с моноклональными антителами к антигенам на поверхности опухолевой клетки, вводят внутривенно или в печёночную артерию. Конъюгируя с такими антителами, противоопухолевые средства, например ^{131}I -ферритин, можно избирательно доставить их в опухолевую ткань. В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффективности такого метода лечения [78].

Иммунотерапия

Рост опухоли может быть обусловлен неспособностью организма хозяина обеспечивать иммунный ответ, достаточный для лизиса значительного количества опухолевых клеток. Стимуляция иммунного ответа аутологичными лимфокинактированными клетками-киллерами в сочетании с интерлейкином-2 [122] вызывает лизис опухоли. Лечение хорошо переносится, но его эффективность пока не доказана.

Применение гормональных препаратов

Экспериментальными исследованиями показано, что мужские и женские половые гормоны влияют на химически индуцированные карциномы. У больных ГЦК на поверхности опухолевых клеток имеются рецепторы эстрогенов и андрогенов [115]. Имеется сообщение о том, что тамоксифен (10 мг

2 раза в сутки) значительно повышает выживаемость больных с ГЦК [23], однако дальнейшие исследования не подтвердили этого [22].

Заключение

ГЦК остаётся неизлечимым заболеванием. В большом исследовании, включавшем 123 больных с I стадией ГЦК, обычно сочетавшейся с циррозом печени, все методы лечения повышали выживаемость (рис. 28-21) [15]. Однако результаты резекции, трансплантации печени и артериальной масляной эмболизации оказались примерно одинаковыми. Для окончательной оценки эффективности современных методов лечения необходимы проспективные контролируемые клинические исследования.

Фиброламеллярная карцинома печени

Фиброламеллярная карцинома печени встречается у детей и молодых людей (5–35 лет) независимо от пола [35]. К начальным проявлениям заболевания относятся пальпируемая опухоль в правом подреберье, иногда боль. Не наблюдается связи развития опухоли с приёмом половых гормонов. Цирротические изменения в печени отсутствуют.

Гистологически обнаруживают скопления крупных полигональных, интенсивно окрашивающихся эозинофильных опухолевых клеток, перемежающихся полосами зрелой фиброзной ткани (рис. 28-22). В цитоплазме клеток можно видеть бледные включения – отложения внутриклеточного фибриногена. Иногда фиброзная строма отсутствует.

Электронно-микроскопическое исследование выявляет скопления митохондрий и толстых плотных, параллельно расположенных полос коллагена в цитоплазме. Опухолевые клетки относят к

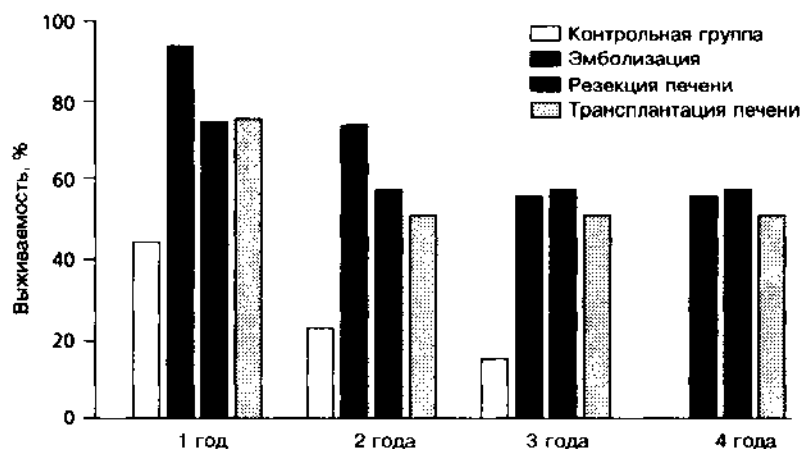


Рис. 28-21. Выживаемость больных с I стадией ГЦК после лечения [15].

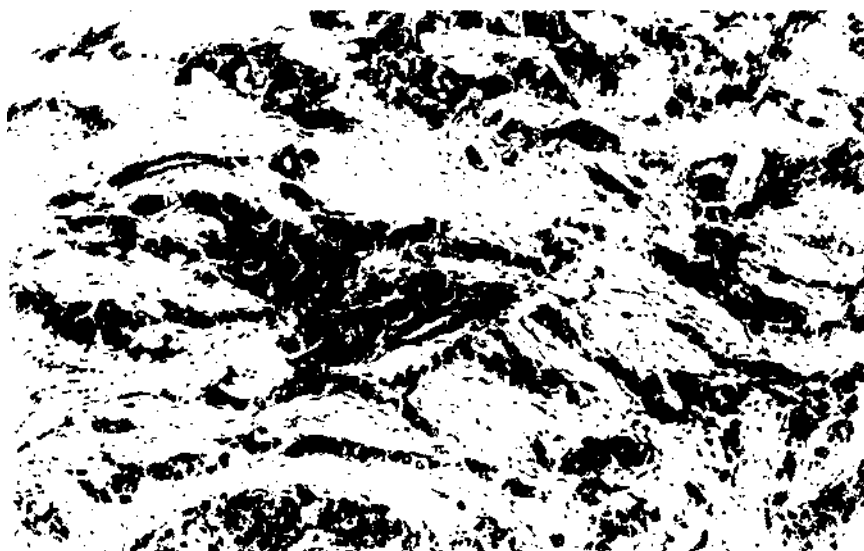


Рис. 28-22. Фиброламеллярная карцинома. Скопления эозинофильных клеток перемежаются полосами зрелой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, x275.

онкоцитам. В гепатоцитах выявляется избыточное количество медьсодержащего белка, который вырабатывается предположительно опухолевыми клетками [91].

Уровень α -ФП в сыворотке нормальный. Вследствие псевдогиперпаратиреоза уровень кальция в сыворотке может быть повышен. Возможно также повышение уровня белка, связывающего витамин B12, и нейротензина.

При УЗИ выявляют гиперэхогенные гомогенные очаги. На компьютерных томограммах фиброламеллярная карцинома имеет вид образования пониженной плотности; интенсивность сигнала от опухоли значительно увеличивается при контрастировании. Может отмечаться кальцификация.

При МРТ в T1-режиме сигналы от опухоли и неизменённой ткани печени имеют одинаковую интенсивность, на T2-взвешенных изображениях интенсивность сигнала от опухоли снижена.

Прогноз при фиброламеллярной карциноме лучше, чем при других формах рака печени (продолжительность жизни 32–62 мес), хотя опухоль может метастазировать в регионарные лимфатические узлы.

Лечение заключается в резекции или трансплантации печени [129,148].

Гепатобластома

Эта редкая опухоль поражает детей до 4-летнего возраста независимо от пола; исключительно редко она развивается у детей старшего возраста и взрослых [54]. Первые симптомы гепатобластомы – быстрое увеличение объёма живота, сопровождающееся анорексией, снижением активности ребёнка, лихорадкой и в редких случаях желтухой. К проявлениям гепатобластомы относятся также ускоренное половое созревание вследствие секреции опухолью эктопического гонадотропина, цистатионурия, гемигипертрофия и аденомы почек. Уровень α -ФП в сыворотке значительно повышен. Визуализационные методы исследования выявляют объёмное образование в печени, смещение от нормального положения прилежащих органов, иногда очаги кальцификации. На ангиограммах печени можно видеть признаки первичного рака печени – диффузное полнокровие опухоли, которое сохраняется и в венозной фазе, обильная васкуляризация её, очаги скопления контрастного вещества и нечёткость контуров.

Гистологические признаки гепатобластомы являются отражением стадий эмбрионального развития печени, поэтому иногда отмечаются тератоидные изменения. Обычно гепатобластома представляет собой опухоль фетального типа с эмбриональными клетками в ацинусах, псевдорозетками или папиллярными структурами [57]. Синусоиды содержат кроветворные клетки. При смешанном эпителиально-мезенхимальном типе опухоли обнаруживают примитивную мезенхиму, остеοидную и изредка хрящевую ткань, рабдомиобласты или эпидермоидные очаги [56].

Установлена связь между семейным аденоматозным полипозом толстой кишки и гепатобластомой [37]. Возможны также другие сочетания; на хромосоме 11 выделен ген, который ассоциирован с гепатобластомой и другими эмбриональными опухолями. Цитогенетические исследования выявили хромосомные аномалии [37].

Если удаётся выполнить резекцию печени, то прогноз обычно лучше, чем при ГЦК; 36% больных живут 5 лет и более.

Описаны также случаи трансплантации печени.

Внутрипеченочная холангиокарцинома

К этиологическим факторам холангиокарциномы относят клонорхоз, первичный склерозирующий холангит, поликистоз, приём анаболических стероидов и введение торотраста.

Опухоль плотная, белесоватого цвета. Она имеет железистое строение и происходит из эпителия внутрипеченочных жёлчных протоков. Опухолевые клетки напоминают эпителий жёлчных протоков; иногда они образуют папиллярные структуры. Секреция жёлчи отсутствует. В отличие от ГЦК почти не образуются капилляры (рис. 28–23). Гистологически внутрипеченочную холангиокарциному невозможно отличить от метастазов аденокарциномы.

Кератин служит маркером билиарного эпителия и обнаруживается в 90% случаев холангиокарциномы [52].

Опухоль чаще встречается у пожилых людей. В клинической картине, которая напоминает таковую при других злокачественных опухолях печени, доминирует желтуха. Повышения уровня α -ФП в сыворотке не наблюдается.

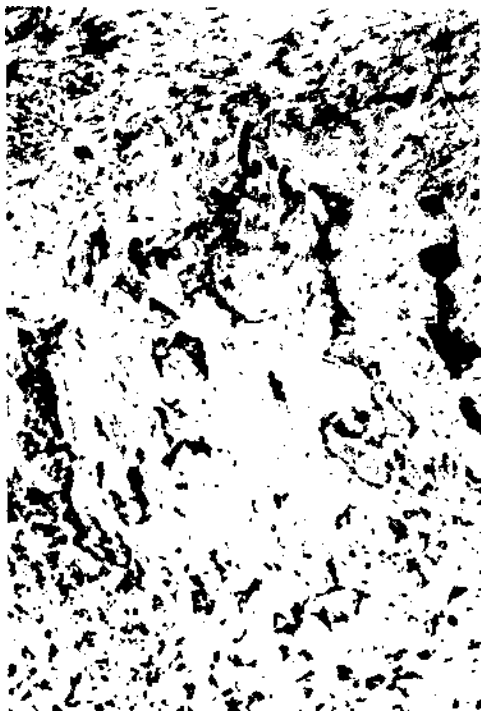


Рис. 28-23. Холангиокарцинома. Опухолевые клетки имеют цилиндрическую форму и организованы в трубчатые структуры, напоминающие жёлчные протоки. Строма плотная, фиброзная и не содержит сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, х90.

КТ выявляет объёмное образование с низким коэффициентом поглощения, иногда с очагами кальцификации. Опухоль обычно слабоваскуляризована [132]. На ангиограммах и магнитно-резонансных томограммах отмечается плотное «обхватывание» опухоли сосудами.

Результаты лечения неудовлетворительные. Опухоль не поддаётся химиотерапии.

Гепатохолангиоцеллюлярная карцинома

При этом типе первичного рака печени наблюдаются признаки как ГЦК, так и холангиокарциномы [52]. У некоторых больных могут одновременно развиваться оба типа рака. Иногда в опухолевой ткани содержатся переходные формы между ГЦК и холангиокарциномой, а в ряде случаев выявляется также фиброламеллярная карцинома.

В 29% случаев в опухолевых клетках обнаруживают а-ФП, а в 52% случаев — кератиновые маркёры эпителия жёлчных протоков.

Клиническая картина аналогична картине при ГЦК. У части больных цирроз печени может отсутствовать.

Цистаденокарцинома

Цистаденокарцинома — редкая опухоль, которая встречается у взрослых, чаще у женщин. Клинически она проявляется чувством тяжести и болями в животе, уменьшением массы тела.

Опухоль имеет большие размеры, поликистозное строение, чаще локализуется в правой доле печени, содержит окрашенную жёлчью слизь. Гистологически кисты выстланы злокачественными эпителиальными клетками, образующими папиллярную складчатость, и имеют плотную фиброзную строму [168]. Цистаденокарцинома может развиться в результате малигнизации доброкачественной цистаденомы или даже врождённой кисты.

При визуализационных методах исследования выявляют объёмное образование, обычно больших размеров, имеющее кистозное строение.

Прогноз более благоприятный, чем при холангиоцеллюлярной карциноме; продолжительность жизни после резекции печени может достигать 5 лет. Некоторым больным выполняют трансплантацию печени.

Ангиосаркома (гемангиоэндотелиома)

Ангиосаркома печени — редкая, очень злокачественная опухоль, которую трудно отдифференцировать от ГЦК [97]. Печень увеличена в размерах, содержит множество узлов, напоминающих кавернозную гемангиому. Ангиосаркому относят к группе заболеваний, протекающих с повреждением синусоидального барьера, в которую входят также пелиоз печени и дилатация синусов. Эти три состояния могут быть связаны с токсическим действием винилхлорида, мышьяка, торотраста и анаболических стероидов [43]. Ангиосаркома может осложнить течение нейрофиброматоза [88].

При *гистологическом исследовании* опухоли выявляют заполненные кровью кавернозные синусы, которые выстланы злокачественными анаплазированными эндотелиальными клетками. Эти клетки отчасти могут напоминать клетки эпителия сосудов на самых ранних стадиях развития в эмбриогенезе. Высокодифференцированные опухоли напоминают пелиоз печени.

Отчётливо видны гигантские клетки, солидные саркоматозные очаги и внутрисинусоидное распространение опухоли с прорастанием её в ветви воротной и печёночных вен. В прилежащих к опухоли участках печёночной ткани отмечаются пролиферация жёлчных протоков и гипертрофия выстилающих синусоиды клеток.

Опухолевые клетки могут экспрессировать антиген, ассоциированный с фактором свёртывания VIII, являющийся маркёром эндотелиальных клеток.

Ангиосаркома печени развивается у людей старшего возраста. Она проявляется симптомами печёочно-клеточного заболевания печени, уменьшением массы тела и лихорадкой, сопровождается быстрым ухудшением состояния больного, развитием кахексии, геморрагического асцита; смерть наступает в течение 2 лет с момента появления первых симптомов.

Над печенью иногда выслушивается шум. Возможно разрушение тромбоцитов опухолью и развитие ДВС-синдрома. Иногда болезнь принимает затяжное течение с развитием асцита и гепатомегалии на протяжении многих лет [26].

Сканирование выявляет множественные дефекты ткани печени (рис. 28-24). Отмечается высокое стояние правого купола диафрагмы.

Прогноз плохой; лишь в исключительно редких случаях опухоль чувствительна к лучевой терапии.

Торотраст

Торотраст представляет собой коллоидный раствор диоксида радиоактивного тория, который является источником в основном α -излучения и имеет $T_{1/2}$ $1,3 \cdot 10^6$ лет. Раньше торотраст использовали как контрастное вещество. Спустя годы после внутрисосудистого введения препарата развивались опухоли печени. Развитие ГЦК или холангиокарциномы [136] наблюдается после латентного периода, составляющего 20 лет, а развитие гемангиоэндотелиомы — через 15 лет. При обзорной рентгенографии брюшной полости изотоп постоянно выявляется в печени и селезёнке, что подтверждается авторадииографическим исследованием печёночной ткани. Для количественного определения радиоактивности всего тория в организме больного можно провести радиоизотопное сканирование всего тела. Торотраст может вызвать цирроз печени без развития опухоли.

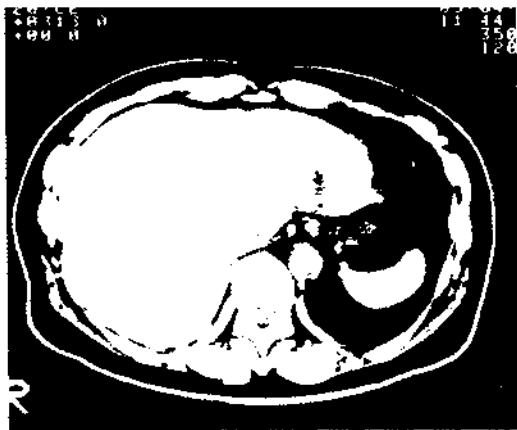


Рис. 28-24. Гемангиоэндотелиома. На компьютерных томограммах видны множественные опухолевые узлы

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (70)

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома — редкая опухоль, которая встречается у взрослых, преимущественно у женщин. Она характеризуется медленным ростом и низкой степенью злокачественности, но иногда имеет быстро прогрессирующее течение. Клинически она может проявиться чувством давления в эпигастральной области и болями в животе, желтухой или гемоперитонеумом.

При *гистологическом исследовании* клетки опухоли представляют собой дендритические и эпителиоидные клетки, которые инфильтрируют синусоиды и внутрипеченочные вены независимо от их диаметра. Отмечаются воспаление, склероз и кальцификация матрикса.

Диагностическое значение имеет обнаружение гистохимическим методом маркёров эндотелия (антиген, ассоциированный с фактором VIII, и лектины: UEA-1).

При УЗИ, КТ и МРТ выявляют сливающиеся опухолевые узлы, расположенные по периферии печени, и ретракцию капсулы вследствие фиброза [102]. На компьютерных томограммах опухоль характеризуется низким поглощением излучения с ободком дополнительного ослабления сигнала по периферии (ободок гиперемии). При МРТ выявляют множественные очаги, окружённые ободком с низкой интенсивностью сигнала. На T2-взвешенных томограммах эти ободки выглядят яркими из-за усиления сигнала.

Прогноз лучше, чем при ангиосаркоме, но возможно метастазирование. Лечение заключается в резекции или трансплантации печени [80,100].

Недифференцированная саркома печени

Это чрезвычайно редкая опухоль, которую при гистологическом исследовании дифференцируют с анаплазированной ГЦК, ангиосаркомой или эпителиоидной гемангиоэндотелиомой. Необходимо исключить метастазирование саркомы соседних органов: органов грудной клетки, диафрагмы или забрюшинного пространства.

Опухоль обычно поражает детей (см. главу 24) [94], однако может наблюдаться и у взрослых [49].

При гистологическом исследовании выявляют типичную для саркомы картину. Отмечается равномерное распределение окрашенных ретикулиновых волокон.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются лихорадка и наличие пальпируемой опухоли в правом подреберье. Возможно развитие гипогликемии. Течение заболевания быстро прогрессирующее, продолжительность жизни не превышает 2 мес.

Визуализационные методы исследования выявляют солидное образование с кистозными очагами. Возможны кальцификация и прорастание в правое предсердие и ниж-

нюю полую вену. Степень васкуляризации опухоли на ангиограммах зависит от её кистозной трансформации.

Химиотерапия неэффективна, в редких случаях удаётся трансплантировать печень.

Доброкачественные опухоли печени

Аденома

Аденома печени — очень редкая опухоль [9]. Клинически она может проявиться пальпируемым образованием в правом верхнем квадранте живота или внутрибрюшным кровотечением. Риск развития аденомы печени повышен у людей, которым проводится терапия половыми гормонами (см. главу 18), и у беременных женщин.

Холангиома (аденома внутриспеченочных жёлчных протоков)

Это очень редкая простая опухоль, происходящая из внутриспеченочных жёлчных протоков. По структуре она напоминает цистаденому, и её следует дифференцировать с простой кистой или поликистозом печени. Описан также смешанный тип опухоли с пролиферацией как жёлчных протоков, так и гепатоцитов.

Цистаденома внутриспеченочных жёлчных протоков

Опухоль обычно крупных размеров и поражает правую долю печени. Она может иметь ножку. Кисты содержат светло-жёлтую или коричневатую слизистую жидкость.

Цистаденома наблюдается преимущественно у женщин среднего возраста. Она проявляется наличием пальпируемой опухоли в верхних отделах живота и болью. В редких случаях отмечается обструкция жёлчных протоков.

Опухоль дифференцируют с поликистозом и простой кистой.

У части больных оказывается возможным выполнить резекцию печени.

Папилломатоз внутриспеченочных жёлчных протоков

Заболевание рассмотрено в главе 34.

Гемангиома

Гемангиома — самая частая доброкачественная опухоль печени. Её обнаруживают в 5% аутопсий. Более широкое применение методов сканирования печени способствует улучшению диагностики этой опухоли. Гемангиомы обычно одиночные и имеют небольшие размеры, но иногда они бывают крупными и множественными.

Обычно гемангиома располагается субкапсулярно, под диафрагмальной поверхностью правой доли печени и иногда имеет ножку. На разрезе она имеет округлую или клиновидную форму, тёмно-красный цвет и напоминает медовые соты; фиброзная капсула опухоли может содержать очаги кальцификации. При гистологическом исследовании выявляют сеть разветвлённых сообщающихся пространств, содержащих эритроциты. На опухолевых клетках может экспрессироваться фактор VIII свёртывания крови.

Ячейки опухоли выстланы плоскими эндотелиальными клетками и содержат небольшое количество соединительной ткани, хотя в некоторых случаях оно может быть значительным.

Клиническая картина. У большинства больных гемангиома протекает бессимптомно и диагностируется случайно. При гигантских гемангиомах (диаметром более 4 см) их часто удаётся пропальпировать; вследствие тромбоза опухоли могут возникать боли.

Возможны симптомы сдавления опухолью прилежащих к ней органов. Изредка над гемангиомой выслушивается сосудистый шум.

Визуализационные методы исследования [14]

На обзорных рентгенограммах можно увидеть обызвествленную капсулу.

УЗИ выявляет солитарное экзогенное образование с гладкими, хорошо очерченными контурами (см. рис. 5-3). Характерно усиление акустического сигнала при прохождении его через кровь, находящуюся в кавернозных синусах [14].

При КТ с контрастированием отмечается скопление контрастного вещества в венозном русле опухоли в виде лужиц (рис. 28-25). Оно диффундирует из периферических отделов к центру, и через 30-60 мин затемнение приобретает гомогенный характер. При динамической КТ после внутривенного струйного введения контрастного вещества видны глобулярные участки затемнения [128]. Может обнаруживаться кальцификация, являющаяся следствием предшествовавшего кровотечения или образования тромба.

На магнитно-резонансных томограммах опухоль выглядит как участок высокой интенсивности сигнала. Время релаксации T2 превышает 8 мс (рис. 28-26). МРТ особенно ценна в диагностике гемангиом небольших размеров [71].

Однофотонная эмиссионная КТ с мечеными ^{99m}Tc эритроцитами выявляет длительное сохранение радиоактивности над опухолью, обусловленное задержкой в ней крови [12].

Ангиография показана лишь в тех случаях, когда с помощью КТ не удаётся подтвердить диагноз. Опухоль смещает крупные печёочные артерии в одну сторону. Они не увеличены, суживаются, как обычно, по мере отхождения ветвей. Заполненные контрастным веществом кавернозные пространства опухоли имеют форму кольца или полукольца вследствие фиброза центральных участков. В гемангиомах контрастное вещество может задерживаться до 18с.

Пункционная биопсия печени (прицельная). Биопсия печени тонкой иглой обычно безопасна [163], однако необходимость в ней отсутствует в связи с достаточной информативностью визуализационных методов исследования.

Лечение обычно не требуется, так как опухоль не увеличивается в размерах и клинические симптомы не нарастают [109]. Возможность разрыва опухоли не является показанием к хирургическому вмешательству. При выраженном болевом синдроме или быстром росте опухоли прибегают к резекции печени, которая обычно заключается в лобэктомии или сегментэктомии [11,145].

Мезенхимальная гамартома [38]

Мезенхимальная гамартома обычно встречается у детей в возрасте до 2 лет, но иногда наблюдается и у взрослых. Опухоль имеет вид массивного кистозного образования в правой доле печени [87]. Она происходит из ткани портальной зоны и состоит из гепатоцитов, билиарного эпителия, мезенхимальных элементов и кистозных образований. В ней могут обнаруживаться очаги внекостномозгового кроветворения. Опухоль, по-видимому, снабжается кровью из единственного аномального сосуда, что служит причиной ранних ишемических изменений в ней с развитием стромальных кист [92].

Лечение заключается в резекции печени, но в некоторых случаях прибегают к аспирации содержимого опухоли с последующим наблюдением за больным.

Паранеопластическая гепатопатия

Рак почки без метастазов в печень может осложняться гепато- и спленомегалией, холестазом, лихорадкой, уменьшением массы тела, повышением уровня глобулинов и активности ЩФ в сыворотке [153]. Биопсия печени выявляет неспецифическую клеточную инфильтрацию. Такая симптоматика описана также при саркомах мягких тканей, протекающих без метастазов в печень [140]. После иссечения опухоли изменения в печени подвергаются обратному развитию. Механизм этих изменений неизвестен.

Метастазы в печень

Печень — наиболее частая локализация гематогенных метастазов опухолей независимо от того, дренируется ли первичная опухоль системой воротной вены или другими венами большого круга кровообращения. Метастазы в печень выявляют примерно у трети больных раком, причём при раке желудка, молочной железы, лёгких и толстой кишки они наблюдаются у половины больных. Следующими по частоте метастазирования в печень являются рак пищевода, поджелудочной железы и меланома. Метастазы в печень рака предстательной железы и яичника наблюдаются чрезвычайно редко.

Патогенез

Инвазия печени путём прорастания в неё злокачественных опухолей соседних органов, ретроградного метастазирования по лимфатическим путям и распространения по ходу кровеносных сосудов относительно редка.

Портальные эмболы попадают в печень из злокачественных опухолей органов бассейна воротной



Рис. 28-25. Компьютерная томограмма. Видна гигантская доброкачественная гемангиома в правой доле печени. Несколько сравнительно небольших гемангиом имеется в левой доле. Опухоли полностью заполнились контрастным веществом через 1 ч после его внутривенного введения.



Рис. 28-26. Магнитно-резонансная томограмма с длительным T2 (время эхосигнала). Виден очень яркий очаг поражения. Этот признак характерен для гемангиомы и обусловлен обилием сосудистых пространств и замедленным кровотоком.

вены. Иногда первичные опухоли матки и яичников, почек, предстательной железы или мочевого пузыря могут поражать соседние ткани, кровь из которых оттекает в систему воротной вены, что может приводить к эмболическим метастазам в печень; однако метастазы в печень из этих органов крайне редки.

Метастатическое обсеменение через печёночную артерию, которое, по-видимому, происходит часто, трудно установить гистологически, так как картина при этом такая же, как при внутрипечёночном метастазировании.

Макроскопическая картина

Степень поражения печени может быть различной. Возможно выявление только микроскопически 1–2 узлов или значительно увеличенной печени, «нафаршированной» метастазами. Нередко масса печени достигает 5000 г. Описан случай, когда масса печени, поражённой метастазами, составляла 21 500 г. Метастазы обычно имеют белый цвет и чёткие границы. Консистенция опухоли зависит от соотношения объёма опухолевых клеток и фиброзной стромы. Иногда отмечаются размягчение центральной части опухоли, её некроз и геморрагическое пропитывание. Центральный некроз метастатических узлов — следствие недостаточного кровоснабжения; он приводит к появлению втяжений на поверхности печени. Над расположенными по периферии метастатическими узлами нередко развивается перигепатит. Узлы иногда окружены зоной венозной гиперемии. Часто наблюдается инвазия в воротную вену. Артерии редко поражаются опухолевыми тромбами, хотя могут быть окружены злокачественной тканью.

Клетки опухоли быстро метастазируют с вовлечением обширных участков печени как по околососудистым лимфатическим путям, так и вдоль ветвей воротной вены.

Результаты ангиографии свидетельствуют о том, что в отличие от ГЦК артериальное кровоснабжение метастазов печени выражено слабо. Это особенно характерно для метастазов первичных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Гистологическое исследование

Метастазы печени могут иметь такое же гистологическое строение, как и первичная опухоль. Однако это не является правилом; нередко первичный очаг представляет собой высокодифференцированную опухоль, в то время как её метастазы в печень могут быть настолько слабодифференцированными, что с помощью гистологического исследования невозможно установить их происхождение (рис. 28-27).

Клиническая картина

Клиническая картина может складываться из симптомов метастазов в печень и симптомов первичной опухоли.

Больные жалуются на недомогание, повышенную утомляемость и уменьшение массы тела. Чувство распираания и тяжести в верхних отделах живота обусловлено увеличением размеров печени. Иногда возможна острая или приступообразная боль в животе, которая имитирует жёлчную колику. Возможны лихорадка и потливость.

В случаях значительного уменьшения массы тела больные выглядят истощёнными, отмечается увеличение живота. Печень может иметь нормальные размеры, но иногда увеличивается настолько, что в верхних отделах живота просматриваются её контуры. Узлы метастазов имеют плотную консистенцию, иногда с пупкообразными втяжениями на поверхности. Над ними может выслушиваться шум трения. Из-за слабого кровоснабжения артериальный шум отсутствует. Часто встречается спленомегалия, даже при нормальной проходимости воротной вены. Желтуха незначительно выражена либо отсутствует. Интенсивная желтуха свидетельствует об инвазии в крупные жёлчные протоки.

Отёк нижних конечностей и расширение вен передней стенки живота свидетельствуют о сдавлении нижней полой вены поражённой печенью.

Могут поражаться надключичные лимфатические узлы справа.

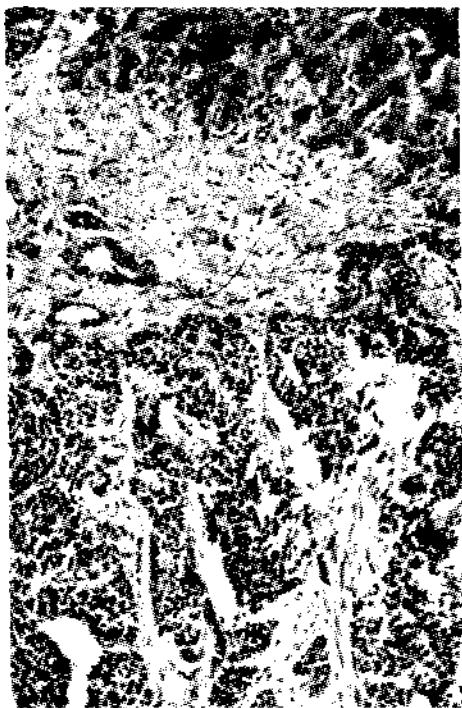


Рис. 28-27. Анаплазированный метастатический рак печени. Опухоль состоит из пластов недифференцированных злокачественных клеток. Выше видны нормальные клетки печени. У больного имелась небольшая первичная опухоль бронха, не выявленная при рентгенографии грудной клетки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 110$.

Плевральный выпот наряду с некоторыми другими местными симптомами может указывать на метастазы в лёгкие или наличие в лёгком первичной опухоли.

Развитие асцита отражает вовлечение в процесс брюшины, а в некоторых случаях — тромбоз воротной вены. Вследствие тромбоза воротной вены и портальной гипертензии может развиваться кровотечение. Редким осложнением метастазов в печень рака молочной железы, толстой кишки или мелкоклеточного рака лёгкого является развитие механической желтухи [73 j].

Метастазы — наиболее частая причина истинного увеличения печени.

Гипогликемия — редкий симптом метастазов в печень. Первичной опухолью при этом обычно является саркома. В редких случаях массивная опухолевая инфильтрация и инфаркты паренхимы печени могут приводить к фульминантной печёночной недостаточности [60].

Если *злокачественные карциноидные опухоли* тонкой кишки и бронхов сопровождаются вазомоторными расстройствами и стенозом бронха, то в печени всегда выявляются множественные метастазы.

Обесцвечивание кала происходит лишь при полной обструкции жёлчного протока. При локализации первичной опухоли в пищеварительном тракте анализ кала на скрытую кровь может быть положительным.

Лабораторные исследования

Биохимические показатели

Даже при больших размерах печени её функция может сохраниться. Сдавление относительно небольших внутрипеченочных жёлчных протоков может не сопровождаться желтухой. Отток жёлчи при этом может осуществляться через непоражённые протоки. Повышение уровня билирубина в сыворотке выше 2 мг% (34 мкмоль/л) свидетельствует о нарушении проходимости крупных жёлчных протоков в области ворот печени.

К биохимическим критериям поражения печени метастазами относятся повышение активности ЩФ или ЛДГ. Возможно повышение активности сывороточных трансаминаз. Если концентрация билирубина в сыворотке, а также активность ЩФ, ЛДГ и трансаминаз в пределах нормы, вероятность отсутствия метастазов составляет 98% [75].

Концентрация *альбумина в сыворотке* нормальная или несколько снижена. Уровень *сывороточных глобулинов* может повышаться, иногда значительно. Электрофорез может выявить повышение содержания α_2 - или γ -глобулинов.

У части больных в сыворотке обнаруживают *карциноэмбриональный антиген*.

В *асцитической жидкости* повышено содержание белка, иногда присутствует карциноэмбриональный антиген; активность ЛДГ в 3 раза превышает таковую в сыворотке.

Гематологические изменения

Довольно часто встречается нейтрофильный лейкоцитоз, иногда количество лейкоцитов увеличивается до $40-50 \cdot 10^9/\text{л}$. Возможна лёгкая анемия.

Пункционная биопсия печени

Диагностическая значимость биопсии печени повышается при выполнении её под визуальным контролем при УЗИ, КТ или перитонеоскопии. Опухолевая ткань имеет характерный белый цвет и рыхлую консистенцию. Если не удаётся получить столбик опухолевой ткани, следует исследовать любой стусток крови или детрит на наличие опухолевых клеток. Даже если опухолевые клетки не удалось аспирировать, выявление пролиферирующих и патологических жёлчных протоков и нейтрофилов в отёчных портальных трактах, а также очаговой дилатации синусоидов свидетельствует о наличии метастазов в смежных участках [51].

Гистологическое исследование препаратов не всегда позволяет установить локализацию первичной опухоли, особенно при выраженной анаплазии метастазов (см. рис. 28-27). Цитологическое исследование аспирированной жидкости и отпечатков препаратов, полученных при биопсии, может несколько повысить диагностическую ценность метода.

Гистохимическое окрашивание особо важно при цитологическом исследовании и малых размерах полученного образца ткани. Моноклональные антитела, в частности НЕРРА1, которые реагируют с гепатоцитами, но не с эпителием жёлчных протоков и непаренхиматозными клетками печени, позволяют отличить первичный рак печени от метастатического [167].

Вероятность выявления метастазов при пункционной биопсии печени выше при значительной массе опухоли, больших размерах печени и наличии пальпируемых узлов.

Рентгенологическое исследование

Обзорная рентгенография живота выявляет увеличение размеров печени. Диафрагма может быть приподнята и иметь неровные контуры. Изредка наблюдается *кальцификация* первичного рака или гемангиомы и метастазов рака толстой кишки, молочной, щитовидной желез и бронхов.

Рентгенография грудной клетки может выявить сопутствующие метастазы в лёгкие.

Рентгеноконтрастное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с барием позволяет визуализировать варикозно-расширенные вены пищевода, смещение желудка влево и ригидность малой кривизны. *Ирригоскопия* выявляет опущение печёночного угла и поперечной ободочной кишки.

Сканирование

Сканирование обычно позволяет выявить очаги поражения диаметром более 2 см. Важно установить размеры опухолевых узлов, их количество и локализацию, что необходимо для оценки возможности резекции печени и осуществления наблюдения за больным [8].

УЗИ — простой, эффективный метод диагностики, не требующий больших затрат. Метастазы при УЗИ выглядят как экзогенные очаги. Для диагностики метастазов в печень особенно эффективно интраоперационное УЗИ.

При АГ метастазы имеют вид очагов с низким поглощением облучения (рис. 28-28). Метастазы из толстой кишки обычно имеют крупный бессосудистый центр с накоплением контрастного вещества по периферии в виде кольца. Приблизительно у 29% больных, которым произведена резекция толстой кишки по поводу рака, при КТ обнаруживают скрытые метастазы в печень. Отсроченное накопление контрастного вещества повышает частоту выявления метастазов. Применяют также КТ с контрастированием йодолиполом.

МРТ в T1-режиме — лучший метод выявления метастазов рака толстой кишки в печень [165]. T2-взвешенные изображения выявляют отёк прилежащей к очагам метастазов участков ткани печени (рис. 28-29) [90].

МРТ с введением оксида железа или гадолиния имеет большую чувствительность [58]. Дуплексное цветное доплеровское УЗИ выявляет менее выраженный застой в воротной вене, чем при циррозе печени и портальной гипертензии [89].

Диагностические трудности

У больного с диагностированной первичной опухолью и подозрением на метастазирование в печень подтвердить наличие метастазов на основании клинических данных, как правило, не представляется возможным. На возможное метастатическое поражение печени указывают повышение уровня билирубина в сыворотке, активности сывороточных трансаминаз и ЩФ. Для подтверждения диагноза выполняют аспирационную биопсию печени, сканирование и перитонеоскопию.

Другой диагностической проблемой, имеющей, как правило, чисто научный интерес, является неизвестная локализация первичной опухоли при диагностированном метастатическом поражении печени. Первичной опухолью может оказаться рак молочной железы, рак щитовидной железы и рак лёгкого. Положительные результаты исследования кала на скрытую кровь свидетельствуют о локализации опухоли в желудочно-кишечном тракте. Указания в анамнезе на удалённые кожные опухоли и наличие nevus позволяют предполагать меланому. Подозрение на рак тела поджелудочной железы диктует необходимость выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Обычно по результатам пункционной биопсии печени можно установить лока-

лизацию первичной опухоли. Однако иногда биопсия позволяет выявить лишь сквамозные, скirrosные, цилиндрические или анаплазированные клетки, но локализация первичного очага остаётся неизвестной.

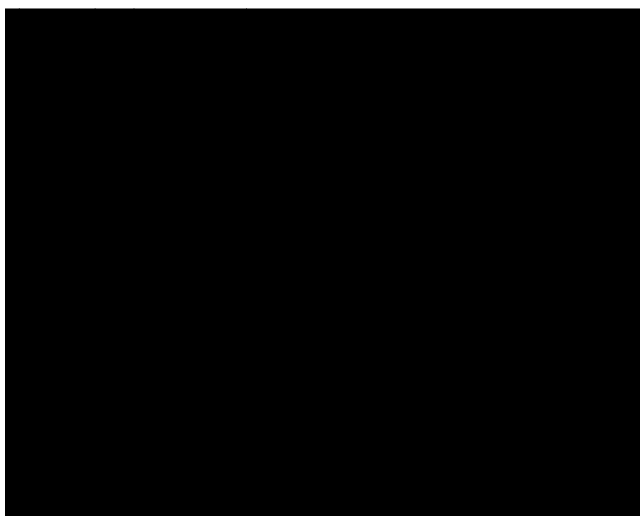


Рис. 28-28. Компьютерная томограмма печени. Видны распространённые метастазы. Первичная опухоль локализуется в толстой кишке. Биопсийная игла введена в один из метастазов.



Рис. 28-29. Магнитно-резонансная томограмма печени. Видны множественные метастазы в обеих долях, особенно по ходу печёночной вены (указаны стрелками).

Прогноз

Прогноз зависит от локализации первичной опухоли и степени её злокачественности. В целом больные умирают в течение года после выявления метастазов в печень. Сравнительно более благоприятный прогноз отмечается при опухолях прямой и толстой кишки. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами в печень после резекции толстой кишки составляет 12 ± 8 мес.

Лечение

Результаты лечения остаются неудовлетворительными. У больных с более благоприятным прогнозом без лечения (например, у больных раком прямой кишки с мета-

стазами в печень) он улучшается при проведении специфического лечения. Большинство опубликованных результатов получено в неконтролируемых исследованиях. Тем не менее лечение следует проводить во всех случаях, чтобы не лишать надежды больных и их родственников. Выбирают тот метод лечения, который в наибольшей степени может замедлить рост опухоли при наименьших побочных эффектах.

Комбинированную терапию проводят 5-фторурацилом и митоксантроном в сочетании с метотрексатом и ломустинном. Она сопровождается тяжёлыми побочными эффектами, и результатов контролируемых исследований нет. Наилучшие результаты лечения наблюдаются при метастазах рака молочной железы.

Метастазы устойчивы к лучевой терапии. При карциноидном синдроме показано хирургическое вмешательство, которое связано с высоким риском. Метастатические узлы при этом довольно легко вылущиваются. По-видимому, эмболизация питающих опухолевые узлы ветвей печёночной артерии более предпочтительна. При метастазах других опухолей также прибегают к эмболизации артерий желатиновой пеной.

Введение химиопрепаратов в печёночную артерию

Первичные и вторичные опухоли печени снабжаются кровью в основном из печёночной артерии, хотя небольшая роль в этом отводится также воротной вене. Цитостатики можно прицельно вводить в опухоль посредством катетеризации печёночной артерии. Катетер обычно устанавливают в печёночной артерии, вводя его через гастродуоденальную артерию. Жёлчный пузырь удаляют. В качестве химиопрепарата используют обычно флоксуридин, 80–95 % которого поглощается при первом прохождении через печень. Его вводят с помощью имплантируемого инфузора постепенно ежемесячно в течение 2 нед.

Это лечение приводит к регрессии опухоли у 20% больных и облегчает состояние у 50%. При раке толстой и прямой кишки продолжительность жизни при таком лечении увеличилась до 26 мес по сравнению с 8 мес в контрольной группе. По данным одного из исследований результаты регионарной химиотерапии оказались лучше результатов системной терапии [81]. В другом исследовании при введении химиопрепаратов через печёночную артерию у 35 из 69 больных было достигнуто улучшение, у 9 состояние не изменилось и у 25 отмечалась прогрессия опухоли [151].

Среди осложнений были сепсис и нарушение функционирования катетера, пептические язвы, химический холецистит и гепатит, а также склерозирующий холангит.

Перфузию препаратов через печёночную артерию можно применять в качестве дополнительного метода лечения после резекции печени [62].

Имеется сообщение о сочетании криотерапии с регионарной перфузией цитостатиков через печёночную артерию [108].

Проводилась также интерстициальная лазерная фотокоагуляция под контролем УЗИ. КТ выявила уменьшение объёма опухоли на 50%.

Удаление метастазов рака толстой кишки

Метастатические опухоли растут медленно, могут быть одиночными, большинство из них локализуется субкапсулярно. Резекцию поражённого участка печени удаётся выполнить у 5–10 % больных. Перед операцией проводят сканирование печени. Высокой чувствительностью обладает КТ во время артериальной портографии. Необходимо также интраоперационное УЗИ [147]. Резекция печени показана в тех случаях, когда в ней имеется не более четырёх метастазов и отсутствуют поражение других органов и тяжёлые сопутствующие заболевания. У каждого четвёртого больного во время операции приходится увеличить предполагаемый объём резекции, а у каждого восьмого — отказаться от неё. Обычно выполняют лобэктомию или сегментэктомию.

В многоцентровом исследовании, включавшем 607 больных с резецированными метастазами, рецидив метастазов в печень отмечен у 43% больных, а рецидив метастазов в лёгкие — у 31% [66]. У 36% больных рецидив выявлен в течение первого года. Без признаков рецидива опухоли 5-летний срок пережили 25% больных. В другом исследовании 10-летняя выживаемость оказалась довольно высокой и составила 21%. Если концентрация карциноэмбрионального антигена в сыворотке больных не превышала 200 нг/мл, граница резекции проходила на расстоянии не менее чем 1 см от опухоли и масса иссечённой ткани печени составляла менее 1000 г, 5-летняя выживаемость без признаков рецидива превысила 50% [21]. Повышенный риск развития

рецидива отмечается в тех случаях, когда при резекции не удаётся отступить от опухоли на достаточное расстояние и когда метастазы локализуются в обеих долях. В исследовании, включавшем 150 больных, резекция печени (46% больных) позволила увеличить продолжительность жизни в среднем до 37 мес, после «нерадикальной» резекции (12% больных) продолжительность жизни составила 21,2 мес, а при нерезектабельных опухолях (42% больных) — 16,5 мес [149,150].

Однако для окончательной оценки эффективности хирургического лечения метастазов в печень необходимо проведение контролируемых исследований.

Трансплантация печени

Двухлетняя выживаемость после трансплантации печени при метастатическом раке составляет в среднем лишь 6%.

Более эффективной оказалась трансплантация печени у больных с эндокринными опухолями поджелудочной железы и метастазами в печень при условии, если первичную опухоль также удаляли [2].

Глава 29. МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ: РЕНТГЕНО- И ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Методы визуализации имеют первостепенное значение для диагностики заболеваний жёлчных путей. Боль в верхних отделах живота бывает при ряде болезней, и методы визуализации жёлчного пузыря необходимы для исключения его поражения. Данные клинического обследования и такие симптомы холестаза, как желтуха и кожный зуд, неспецифичны. Биохимические тесты только подтверждают холестаз. При необходимости дифференцировать внутрипеченочный (например, обусловленный лекарственными препаратами) и вне-печёночный (при обструкции общего жёлчного протока камнем или опухолью) холестаз используют определённые алгоритмы (см. рис. 13–20). На основе данных неинвазивных исследований, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), сцинтиграфия с иминодиацетатом (ИДА), выбирают более точный метод инвазивной диагностики, например эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), чрескожную чреспечёночную холангиографию (ЧЧХГ), биопсию печени. С помощью ангиографии определяют резектабельность опухоли. Альтернативой лапаротомии служат методы рентгено- и эндоскопической хирургии. Морфологическая диагностика осуществляется при изучении материала, полученного с помощью аспирации или биопсии.



Рис. 29-1. На обзорной рентгенограмме брюшной полости виден газ во внутривнутрипеченочных жёлчных протоках.

Обзорная рентгенография живота

Этот метод исследования применяют всё реже в связи с невысокой диагностической ценностью. Тем не менее с его помощью можно выявить камни жёлчных путей, кальцификацию жёлчного пузыря или поджелудочной железы, изредка контуры расширенного жёлчного пузыря.

При обструкции пузырного протока карбонат кальция может выделяться с жёлчью («молочно-кальциевая», или «известковая», жёлчь). Возможна кальцификация стенки жёлчного пузыря («фарфоровый» жёлчный пузырь).

После эндоскопической папиллосфинктеротомии или наложения билиодигестивного анастомоза в жёлчных путях может выявляться газ (аэробилия). Однако у такого больного с холестазом и/или лихорадкой аэробилия не всегда свидетельствует о нормальной проходимости жёлчных путей, так как может появляться проксимальнее выраженной стриктуры или камня (рис. 29-1) [26]. Иногда причиной аэробилии служит газообразующая анаэробная инфекция в жёлчных путях.

Ультразвуковое исследование

Жёлчные протоки

УЗИ — наиболее важный диагностический метод при холестазе. В норме диаметр правого и левого печёночных жёлчных протоков составляет 2 мм, общего печёночного протока — менее 4 мм и общего жёлчного протока — менее 5–7 мм. Расширение жёлчных протоков свидетельствует об обструкции крупного жёлчного протока (рис. 29-2). При уровне билирубина в сыворотке более 170 мкмоль/л (10 мг%) точность ультразвуковой диагностики составляет 95%. При кратковременной или перемежающейся обструкции жёлчных путей возможны ложноотрицательные результаты. УЗИ позволяет определить уровень и причину обструкции примерно у 60 и 50% больных соответственно. Неудачи, как правило, связаны с невозможностью исследования жёлчных путей на всем протяжении. В частности, у больных с метеоризмом раздутые петли кишечника затрудняют исследование дистальных отделов жёлчных путей. Эндоскопическое УЗИ позволяет лучше визуализировать их, с его помощью можно выявить очень небольшие

поражения. При холедохолитиазе эндоскопическое УЗИ по точности диагностики превосходит чрескожное УЗИ и КТ [2]. Метод применяется лишь в немногих центрах.

Жёлчный пузырь

Высокая точность ультразвукового метода при болезнях жёлчного пузыря обусловлена «идеальными» свойствами этого органа для УЗИ. Исследование проводится натощак, при растянутом, наполненном жёлчью пузыре. Недостаточная идентификация жёлчного пузыря (отсутствие заполненного жидкостью просвета и тени в ложе жёлчного пузыря) может быть важной для выявления отклонений от нормы. Для камней жёлчного пузыря характерно наличие интенсивных эхосигналов с отчетливой акустической тенью (рис. 29-3). Камни смещаются при изменении положения тела больного. УЗИ позволяет выявить камни диаметром 3 мм и более. Точность диагностики достигает 96% при достаточном опыте исследователя, у начинающего специалиста она ниже, так как возможна ошибочная интерпретация ультразвуковой картины [69].

Для острого калькулезного холецистита характерно наличие камней в сочетании с признаками воспаления жёлчного пузыря [10, 29]. К ним относятся утолщение стенки желчного пузыря – более 5 мм (рис. 29-4) и положительный ультразвуковой симптом Мэрфи: область наибольшей чувствительности при надавливании датчиком располагается над определяемым при УЗИ жёлчным пузырем. Важными симптомами также являются растяжение жёлчного пузыря, жидкость вокруг него, субсерозный отёк (без асцита), интрамуральный газ или отслойка слизистой оболочки. Такие же признаки воспаления обнаруживают при остром бескаменном холецистите [13].

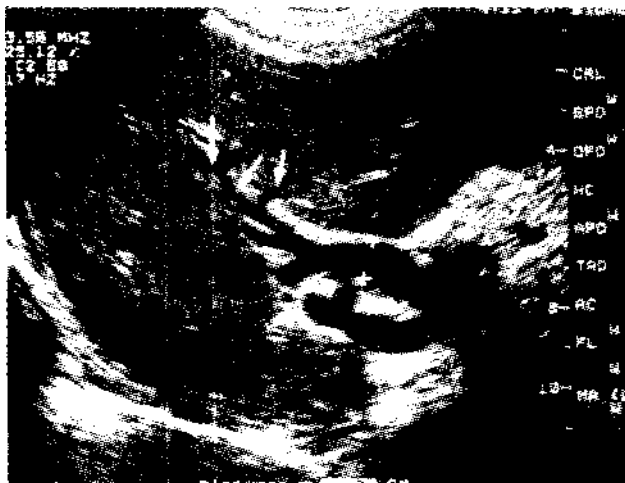


Рис. 29-2. При УЗИ выявляются расширенные внутрипеченочные жёлчные протоки (указаны стрелками) и общий жёлчный проток (помечен ++).

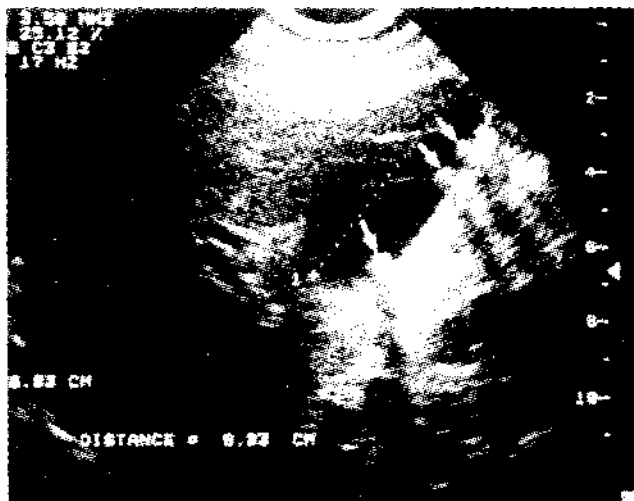


Рис. 29-3. При УЗИ в жёлчном пузыре определяются три камня (указаны стрелками) с акустическими тенями.

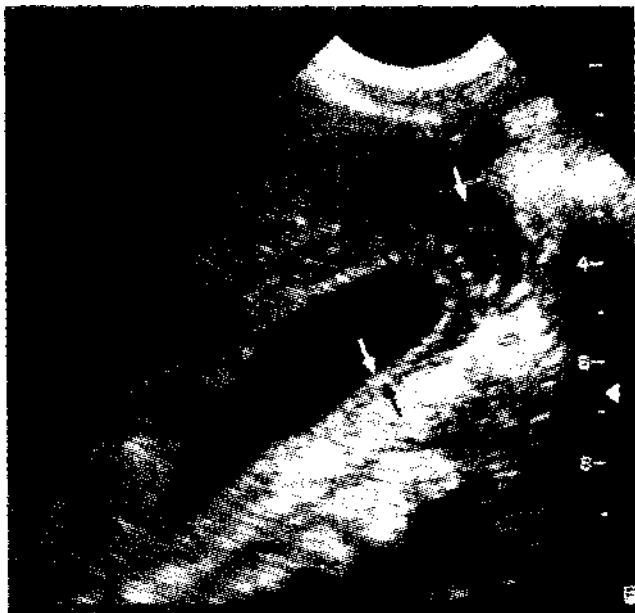


Рис. 29-4. Картина острого холецистита. Видны утолщение стенки жёлчного пузыря (между чёрной и белой стрелкой) и небольшое количество жидкости вокруг него (одиночная стрелка).

При УЗИ жёлчного пузыря и печени можно обнаружить полипы и рак жёлчного пузыря, врождённые аномалии жёлчных путей, такие как болезнь Кароли или кисты общего жёлчного протока.

Под контролем ультразвука возможно проведение чрескожного дренирования жёлчного пузыря, ЧЧХГ и даже растворение или удаление камней жёлчных путей.

Компьютерная томография

Обнаруживаемое при КТ расширение жёлчных протоков позволяет отличить механическую желтуху от других видов у 90% больных. КТ как метод активного выявления патологии жёлчных путей при профилактических исследованиях преимуществ перед УЗИ не имеет. Однако она чаще, чем УЗИ, позволяет определить уровень и причину обструкции. С помощью КТ, как правило, можно визуализировать дистальные отделы расширенных жёлчных протоков и выявить достаточно крупные очаги поражения в поджелудочной железе (рис. 29-5). Иногда можно выявить холангиокарциному в области ворот печени. Стандартная КТ обладает невысокой точностью в диагностике камней жёлчного пузыря и протоков. Однако с её помощью можно отличить холестериновые камни жёлчного пузыря от камней, содержащих кальций (на основе различных коэффициентов поглощения), что важно для решения вопроса о проведении больному экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии.



Рис. 29-5. При КТ определяется объемное образование (O) у больного раком головки поджелудочной железы.

Спиральная КТ позволяет провести исследование быстро (15–30 с), за время однократной задержки дыхания [75]. Достоинством метода является возможность получения изображения при высокой концентрации контрастного вещества в исследуемых сосудах раньше, чем достигнуто равномерное контрастирование. Отчетливо видны мелкие сосуды, что имеет особое значение при оценке резектабельности опухоли [7].

Возможно проведение компьютерно-томографической холангиографии (рис. 29-6) с контрастированием и без него. К недостаткам холангиографии с контрастированием относятся опасность анафилактического шока со смертельным исходом и возможность её применения только у больных с нормальной или почти нормальной функцией печени. Метод позволяет получить трёхмерное изображение [71]. Можно визуализировать нормальные и измененные внутри- и внепеченочные жёлчные протоки, а также место обструкции. У больных с обструкцией общего жёлчного протока используют трёхмерную спиральную КТ без контрастирования [76]. Исследования по сравнительной оценке этого метода с более распространённой в настоящее время магнитно-резонансной холангиографией не проводились.

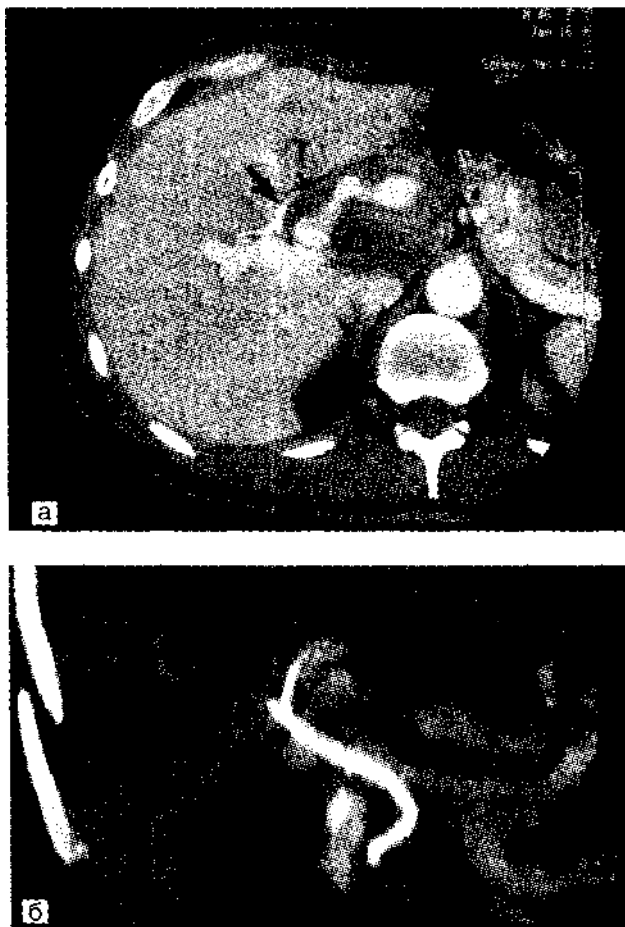


Рис. 29-6. Спиральная КТ с внутривенным контрастированием жёлчных протоков, а — виден общий печёночный проток (указан стрелкой) между печенью и сосудистым объёмным образованием (О) — аневризмой печёночной артерии; б — трёхмерное изображение (проекция максимальной интенсивности сигнала) неизменённого общего жёлчного протока при спиральной компьютерной холангиографии.

Магнитно-резонансная томография

При недостаточной информативности УЗИ и КТ применение двухмерной магнитно-резонансной томографии (МРТ) в горизонтальной проекции способно облегчить выявление расширенных жёлчных протоков, объёмных образований и камней. Как и при спиральной КТ, при МРТ разработан метод получения трехмерного изображения жёлчных путей — магнитно-резонансная холангиография (рис. 29-7) [3, 42]. Контрастирования не требуется. Удаётся визуализировать панкреатический проток. Исследование высокоинформативно для диагностики обструкции жёлчного протока и установления её причины [27, 64]. У больных с заболеваниями жёлчных путей необходима сравнительная оценка магнитно-резонансной холангиографии и ЭРХПГ. Вероятнее всего, магнитно-резонансный метод будет использоваться у отдельных больных, нуждающихся в неинвазивной холангиографии, а также при сложной анатомии жёлчных путей.

Сцинтиграфия жёлчных путей

Меченный ^{99m}Tc препарат захватывается из крови клетками печени по механизму анионного транспорта и выделяется с жёлчью (рис. 29-8, а). Радиофармацевтические препараты для визуализации жёлчных путей непрерывно совершенствуются. Один из новейших препаратов — йоддиэтил-ИДА (йодида) — после захвата клетками печени практически полностью выделяется с жёлчью (экскреция с мочой не более 5%). Эффективная концентрация в общем жёлчном протоке достигается при уровне общего билирубина в сыворотке более 340 мкмоль/л (20 мг%). По своей разрешающей способно-

сти сцинтиграфия жёлчных путей значительно уступает остальным методам визуализации жёлчных путей, что ограничивает её применение.

При подозрении на *острый холецистит* с помощью сцинтиграфии определяют проходимость пузырного протока (рис. 29-8, б). Отслеживают путь радиоактивного препарата вплоть до его поступления в двенадцатиперстную кишку. Отсутствие изображения жёлчного пузыря при проходимом общем жёлчном протоке и появлении радиоизотопного препарата в кишечнике с высокой вероятностью (99%) свидетельствует об остром холецистите. У больных с подозрением на бескаменный холецистит изотопное исследование проводят после введения морфина (способствует наполнению жёлчного пузыря) [20].

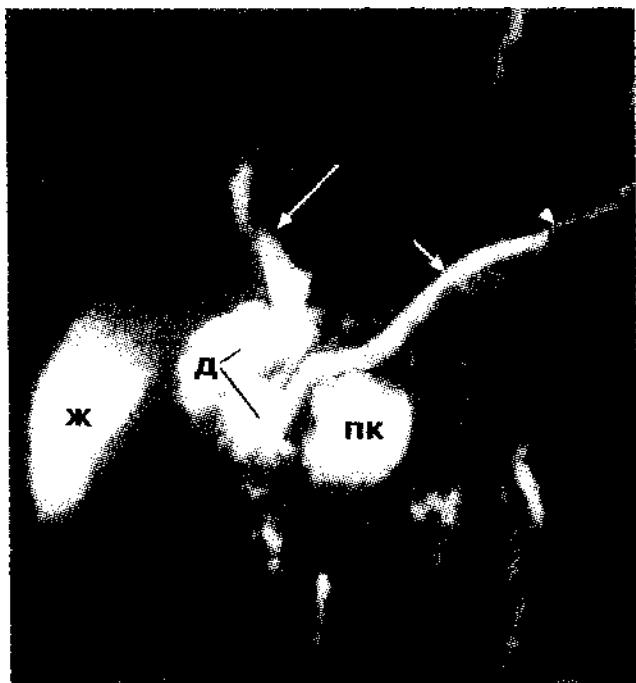


Рис. 29-7. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Изображение неизмененного общего жёлчного протока (указано большой стрелкой). Панкреатический проток (указано маленькой стрелкой) расширен, с неровными контурами в области хвоста железы (острие стрелки). В головке поджелудочной железы определяется псевдокиста (ПК). По данным ЭРХПГ, жёлчные пути не изменены, имеются признаки хронического панкреатита в области хвоста и тела поджелудочной железы. Ж — жёлчный пузырь, Д — двенадцатиперстная кишка.

По снижению активности изотопа в жёлчном пузыре после введения стандартной дозы синкалида (С-концевой октапептид холецистокинина) можно рассчитать фракцию изгнания жёлчного пузыря [77]. Это исследование позволяет установить диагноз при болях в области жёлчного пузыря при нормальной ультразвуковой картине [74].

С помощью холесцинтиграфии можно выявить обструкцию общего жёлчного протока, однако с этой целью чаще используют УЗИ.

Для дифференциальной диагностики внутрипеченочного холестаза и обструкции общего жёлчного протока полезным может оказаться анализ распределения изотопа или комбинация сцинтиграфии и УЗИ [41]. Подобные диагностические трудности могут возникать, например, у больных со стриктурами жёлчных путей и сохраняющимися признаками холестаза, несмотря на установку билиарного эндопротеза. Сцинтиграфия показана также для оценки проходимости билиодигестивных анастомозов, с её помощью выявляют подтекание жёлчи после холецистэктомии (рис. 29-8, в) и трансплантации печени.

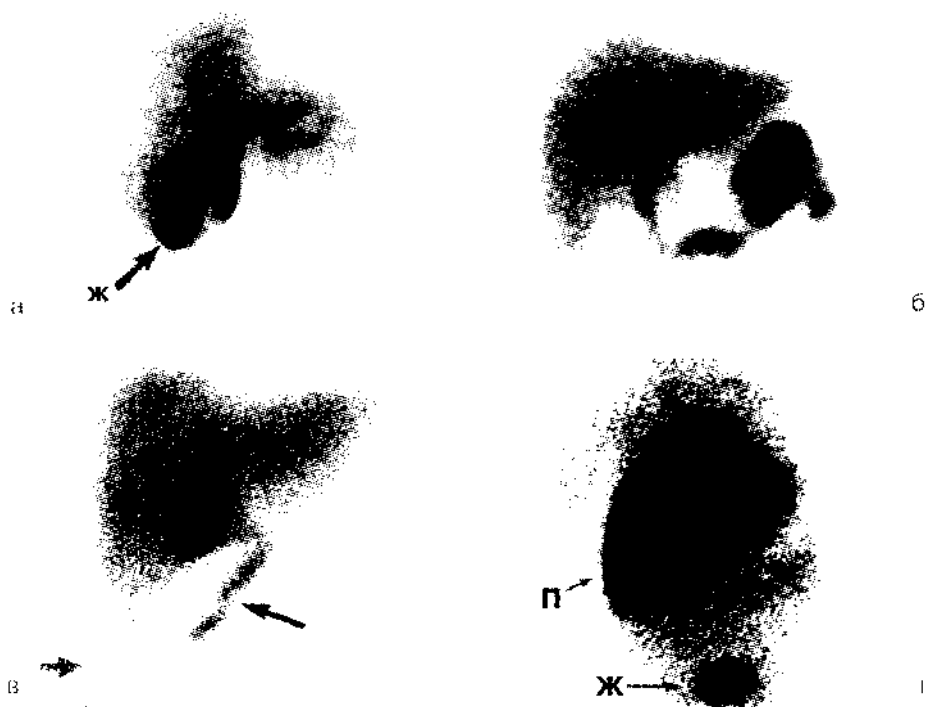


Рис. 29-8. Холесцинтиграфия (^{99m}Tc -йодида). а — нормальная картина. 30-я минута после введения препарата; определяется наполненный желчный пузырь (ж). Появилась радиоактивность над кишечником (не показано); б — острый холецистит; желчный пузырь через 60 мин не наполнен; в — подтекание жёлчи после холецистэктомии: изотоп определяется вне ложа жёлчного пузыря (указано короткой стрелкой) и в просвете Т-образного дренажа (указано длинной стрелкой); г — исследование ребёнка в возрасте 2 нед с выраженной желтухой. Радиоактивность концентрируется в печени (П) и отсутствует в кишечнике. Установлен диагноз атрезии жёлчных путей. Ж — жёлчный пузырь.

Возможна диагностика *кист общего жёлчного протока*, однако с этой целью также успешно применяются УЗИ и КТ.

Сканирование с ИДА применяют у *новорождённых* при необходимости дифференцировать атрезию жёлчных путей с неонатальным гепатитом (рис. 29-8, г). Иногда его сочетают с УЗИ.

Отсроченная и неполная экскреция изотопа в сочетании с замедленным опорожнением жёлчных путей у больных после холецистэктомии может указывать на *функциональную обструкцию (спазм)* сфинктера Одди.

Пероральная холецистография

Йодсодержащие контрастные вещества в печени подвергаются конъюгации с глюкуроновой кислотой и затем выделяются с жёлчью. При болезнях почек их экскреция с жёлчью возрастает. Благодаря реабсорбции воды слизистой оболочкой жёлчного пузыря увеличивается концентрация контрастного вещества в пузыре и становится возможной его визуализация. Осложнения при использовании современных контрастных веществ возникают редко и включают аллергические реакции и повреждение почек.

При пероральной холецистографии получают три рентгенограммы: контрольную, натощак после приёма контрастного вещества и после приёма жирной пищи или введения холецистокинина, вызывающего сокращение жёлчного пузыря. Жёлчный пузырь виден у 85% больных. Рентгенографию производят в положении пациента стоя и лёжа (рис. 29-9). Съёмка в положении стоя способствует обнаружению рентгенонегативных камней.

Отсутствие камней на рентгенограммах позволяет исключить их с вероятностью 95%.

Холецистографию следует проводить больным при уровне конъюгированного билирубина в сыворотке не выше 34 мкмоль/л (2 мг%). Отсутствие контрастирования жёлчного пузыря в течение 14 ч может объясняться нарушением всасывания контрастного вещества в кишечнике, снижением функции печени, заболеваниями жёлчного пузыря, обструкцией пузырного протока или предшествующей холецистэктомией.

Применение холецистографии [45]

Достоверность выявления камней жёлчного пузыря достигает 85–90%. УЗИ превосходит холецистографию по чувствительности (на 15–20%) и специфичности и является первоочередным исследованием в диагностике камней.

Пероральная холецистография сохраняет своё значение при определении количества и размеров камней, проходимости пузырного протока и способности стенки жёлчного пузыря к сокращению и концентрации жёлчи. Эти данные особенно важны при планировании нехирургического лечения больного. Пероральная холецистография позволяет также выявлять изменения стенки жёлчного пузыря после его сокращения, вызванного приёмом жирной пищи. Так, например, наличие рентгеногегативных дефектов наполнения, не смещающихся при перемене положения тела, характерно для отложений холестерина. При *аденомиоматозе* обнаруживают небольшие мешкообразные выпячивания в области дна пузыря. *Синусы Рокитанского—Ашоффа* выявляются как прерывистость наружного контура жёлчного пузыря. Кроме того, метод позволяет диагностировать пороки развития жёлчного пузыря.

Внутривенная холангиография

Поглощение и экскреция контрастного вещества (мeglюмина йотроксат, билископин) печенью приводят к визуализации печёночного и общего жёлчного протоков на томограммах.

С появлением таких методов, как чрескожная и эндоскопическая ретроградная холангиография, внутривенную холангиографию практически не применяют в связи с недостоверностью результатов и высокой частотой осложнений. Однако в некоторых центрах её используют с целью диагностики камней общего жёлчного протока перед лапароскопической холецистэктомией. В одной серии наблюдений (больные без факторов риска развития холедохолитиаза) при внутривенной холангиографии выявлены камни лишь в 1,8% случаев [53], что объясняет её нецелесообразность в повседневной практике у этой категории больных.

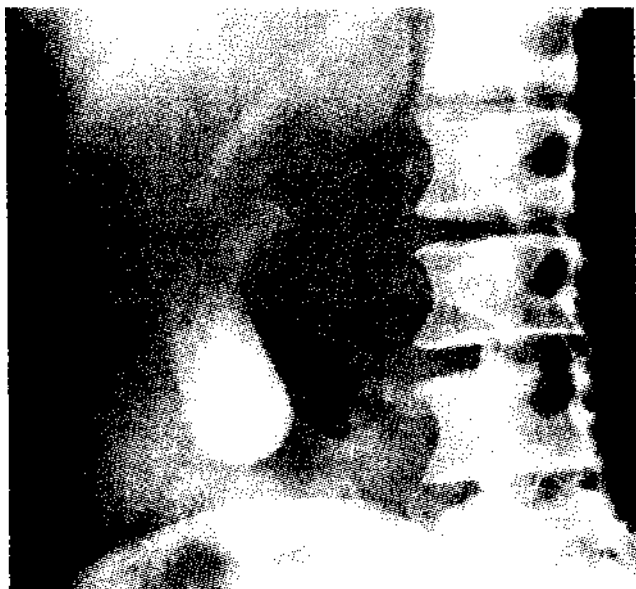


Рис. 29-9. Пероральная холецистография выявила заполненный камнями жёлчный пузырь.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

При эндоскопии определяют большой сосочек двенадцатиперстной кишки (фатеров сосок), канюлируют общий жёлчный или панкреатический проток и вводят контрастное вещество (рис. 29-10).

Больным с подозрением на обструкцию жёлчных путей, перенесенный холангит или псевдокисту поджелудочной железы необходимо профилактическое назначение антибиотиков в связи с повышенным риском развития сепсиса [9]. Его опасность возрастает также у пожилых больных. Возбудителями обычно являются представители микрофлоры толстой кишки (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus faecalis*), что наряду с внутрибольничной микрофлорой определяет выбор антибиотиков. Пероральный приём ципрофлоксацина экономически более выгоден и не менее эффективен, чем внутривенное введение цефуроксима [49].

Исследование проводят после 6-часового голодания. Используют седативные средства из группы бензодиазепинов (диазепам, мидазолам), при необходимости вводят опиаты.

ЭРХПГ позволяет выявить заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и жёлчных



Рис. 29-10. Эндоскопическая холангиограмма в норме. ПП проток поджелудочной железы; Ж — жёлчный пузырь; О общий жёлчный проток.

путей, а также дуоденальные свищи и дивертикулы. При ЭРХПГ возможны манометрия жёлчных путей, а также проведение лечебных мероприятий, например папиллосфинктеротомии у больных с холедохолитиазом. Однако исследование требует дорогостоящего оборудования и высокой квалификации специалистов. Как правило, больной нуждается в наблюдении в течение 24 ч после процедуры, хотя в отдельных случаях возможно амбулаторное проведение ЭРХПГ [35]. Из 115 больных после ЭРХПГ 2 были повторно госпитализированы.

Применяют дуоденоскоп с боковым обзором. При необходимости после осмотра желудка и двенадцатиперстной кишки берут материал для цитологического исследования, производят биопсию слизистой оболочки. Определяют большой сосочек двенадцатиперстной кишки. Атония двенадцатиперстной кишки достигается путём внутривенного введения N-бутилбромида гиосцина (бускопан) или глуксагона. Выполняют биопсию

изменённых участков слизистой оболочки. Под контролем зрения канюлируют сосочки. Общий жёлчный и панкреатический протоки катетеризируют, ориентируя катетер соответственно на 11 и 12 ч условного циферблата, если смотреть на область большого сосочка двенадцатиперстной кишки спереди. За поступлением контрастного вещества (например, йопромиды) в протоки следят с помощью рентгеноскопии.

Происходит заполнение внутрипеченочных жёлчных путей, пузырного, общего жёлчного протоков и жёлчного пузыря (рис. 29-10). Повороты больного и изменение угла наклона стола, на котором проводится исследование, способствуют распределению контрастного вещества по жёлчным протокам. В затруднительных случаях, например у больных после папиллосфинктеротомии, для предотвращения вытекания контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку используют катетер с баллоном, обеспечивающим лучшее заполнение жёлчных путей. Аналогично катетеризируют проток поджелудочной железы с последующим рентгенологическим исследованием.

ЭРХПГ проводят в асептических условиях. Катетеры стерилизуют оксидом этилена, эндоскопы тщательно промывают мыльным раствором с последующей дезинфекцией *активированным* глутаральдегидом. Тем не менее описано инфицирование жёлчных путей у 10 больных, из которых один умер; при этом на эндоскопе, несмотря на автоматическую промывку, сохранялись бактерии *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Этого можно было избежать, вручную обработав спиртом рабочий канал эндоскопа.

Наличие в анамнезе слабовыраженных реакций на введённое внутривенно контрастное вещество опасности не представляет. Однако больным с серьёзными аллергическими реакциями на йодсо-державшее контрастное вещество в анамнезе требуется премедикация кортикостероидами и антигистаминными средствами [50].

Успешное проведение ЭРХПГ возможно у 80–90% больных и зависит от опыта исследователя. Неудачи могут объясняться наличием перифатериального дивертикула, а также опухоли или стриктуры дуоденального сосочка. У больных после резекции желудка по Бильрот II проведение ЭРХПГ связано с определёнными трудностями, которые опытный эндоскопист может преодолеть, используя эндоскоп с торцовым обзором.

Холангиограммы не всегда легко интерпретировать. Контрастное вещество может скрывать небольшие камни. Источником ошибок также служат пузырьки воздуха и неполное контрастирование жёлчных путей, в особенности расположенных выше уровня введения контрастного вещества.

Осложнения [68]

Осложнения возникают у 2–3% больных (летальность составляет 0,1–0,2%) и зависят от квалификации специалиста, а также от тяжести предшествующего заболевания поджелудочной железы или жёлчных путей.

Наиболее частыми осложнениями ЭРХПГ являются гиперамилаземия и острый панкреатит. Они закономерно сопровождают успешную катетеризацию и контрастирование панкреатического протока и, как правило, возникают у больных с заболеванием поджелудочной железы. Количество вводимого контрастного вещества следует свести к минимуму. Нет убедительных доказательств снижения частоты острого панкреатита при использовании неионных контрастных веществ пониженной осмолярности [40]. Псевдокисты поджелудочной железы служат относительным противопоказанием к проведению ЭРХПГ.

Вторым по распространённости осложнением, но самой частой причиной смерти больных после ЭРХПГ является холангит. Частота обнаружения бактериемии может достигать 14% [61]. При этом важными факторами риска служат имеющиеся у больного инфекция и обструкция жёлчных путей. Большое значение имеют профилактическое назначение антибиотиков, а также своевременное устранение обструкции.

У больных с далеко зашедшей билиарной стадией первичного склерозирующего холангита (ПСХ) после ЭРХПГ состояние может ухудшиться [6].

Клинические показания к эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

ЭРХПГ может ускорить диагностику у больных с желтухой, так как проводится независимо от выраженности желтухи и функционального состояния печени. ЭРХПГ позволяет определить место обструкции и часто установить её причину.

Метод применяют для диагностики камней жёлчного пузыря и общего жёлчного протока, а также стриктур протоков (рис. 29-11 и 29-12).

Он имеет особое значение при заболеваниях жёлчных путей без расширения внутрипеченочных жёлчных протоков, позволяет диагностировать ПСХ, болезнь Кароли и другие врождённые аномалии жёлчных путей.

У больных, перенёвших операцию на жёлчных путях, ЭРХПГ позволяет уточнить причину постхолецистэктомического синдрома; её применяют с целью диагностики и лечения таких осложнений, как не удалённые при холецистэктомии камни, подтекание жёлчи и стриктуры жёлчных путей [5].

ЭРХПГ также используют с целью диагностики болезней поджелудочной железы, особенно при сочетании с поражением печени и жёлчных путей, например у больных раком поджелудочной железы и алкогольным панкреатитом с обструкцией жёлчных путей.

У больного с болями в эпигастральной области неясной этиологии ЭРХПГ позволяет в ходе одного исследования осмотреть слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, исследовать жёлчный и панкреатический протоки. Она даёт возможность взять чистую жёлчь или панкреатический сок для микробиологического (посев), цитологического и биохимического исследования.

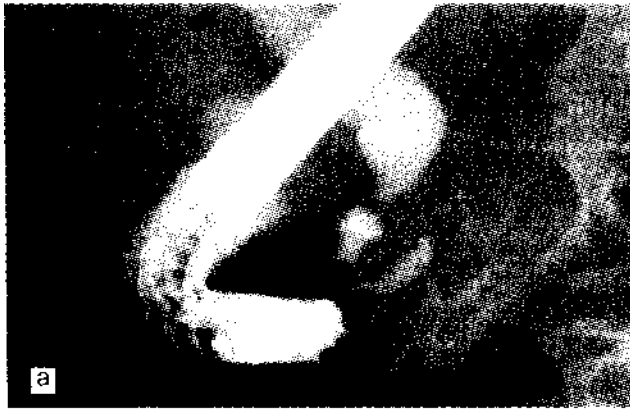


Рис. 29-11. Эндоскопическая холангиограмма при стриктуре жёлчного протока, а — расширение жёлчного протока проксимальнее стриктуры. «Обрыв» панкреатического протока в области головки поджелудочной железы. Картина характерна для рака поджелудочной железы; б — контрастирование общего жёлчного протока до места стриктуры, обусловленной холангиокарциномой ворот печени.



Рис. 29-12. При ЭРХПГ визуализируется камень общего жёлчного протока. В дистальный отдел протока введён сфинктеротом.



Рис. 29-13. Сфинктеротом проведён через фатеров сосок. Катетер согнут, начата сфинктеротомия. **См. также цветную иллюстрацию на с. 791.**

У больных со стриктурами возможны биопсия или взятие соскоба для цитологического исследования [37].

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Перед эндоскопической папиллосфинктеротомией необходимо определить количество тромбоцитов, протромбиновое время и уровень гемоглобина, так как процедуру можно проводить только при нормальной свертываемости крови. Взятую для определения индивидуальной совместимости сыворотку сохраняют на случай необходимости в гемотрансфузии. В большинстве клиник профилактически применяют антибиотики. Необходимы высокая квалификация специалистов, современное оборудование и условия для лечения любых возможных осложнений.

После обнаружения камней при ЭРХПГ в фатеров сосок вводят с4)инктеротом соответствующих размера и формы и под рентгенологическим контролем устанавливают в нужном положении. Затем оттягивают сфинктеротом назад, при этом длина струны в соске составляет примерно 1 см. Струну сгибают и под контролем зрения рассекают сфинктер, используя при необходимости диатермокоагуляцию (рис. 29-13). Длина разреза определяется морфологическими особенностями сосочка и зоны над ним, а также размерами камня. Если после папиллосфинктеротомии предполагается эндопротезирование, то разрез производят небольшой. При удалении камня разрез проводят через сфинктер общего жёлчного протока. Признаком правильности разреза служат выделение жёлчи и поступление воздуха в общий жёлчный проток.

Успешные результаты при папиллосфинктеротомии достигаются более чем в 90% случаев [30] (до 97% в специализированных отделениях [70]). Причины неудачи включают большие дивертикулы области большого сосочка двенадцатиперстной кишки, технические трудности, обусловленные перенесённой в прошлом резекцией желудка по Бильрот II, и вклинение камня в просвет сосочка.

Разработан также метод папиллосфинктеротомии игольчатым ножом [211, который, однако, требует от эндоскописта большого опыта.

Осложнения [22, 68]

Осложнения возникают у 10% больных и включают кровотечение, холангит, панкреатит, перфорацию двенадцатиперстной кишки, заклинивание корзинки Dormia и септический шок, вызванный грамотрицательными бактериями. Опасные для жизни осложнения возникают в 2-3% случаев. Летальность достигает 0,4-0,6%.

Наиболее серьёзное осложнение — кровотечение из гастродуоденальной артерии. Его обычно удается остановить, но в тех случаях, когда это сделать невозможно, продолжение вмешательства может представлять большие трудности. Для остановки кровотечения с успехом применяют эмболизацию артерии [58].

При безуспешных попытках декомпрессии билиарного дерева (удаления камня) существует опасность развития холангита. В качестве профилактики применяют назобилиарный зонд или эндопротезирование.

Отдалённые результаты показывают, что у двух третей больных обнаруживаются аэробии и заброс дуоденального содержимого в жёлчные пути. Клиническое значение бактерий, высеваемых из жёлчи, не установлено. К поздним осложнениям, которые развиваются у 5-10% больных через 5 лет и более после папиллосфинктеротомии, относятся стеноз сфинктера и повторное образование камней. Последствия нарушения функции сфинктера сохраняются длительно.

Показания к эндоскопической папиллосфинктеротомии

Самым частым показанием служит *холедохолитиаз*. У больных с *острым гнойным obstructивным холангитом*, обычно обусловленным камнем, методом выбора является срочная ЭРХПГ с эндоскопической папиллосфинктеротомией [38]. У больных с *нетяжёлым острым холангитом* плановую ЭРХПГ проводят после курса лечения антибиотиками. Папиллосфинктеротомия является оптимальным методом лечения независимо от того, удалён у больного жёлчный пузырь или нет.

У больных с *холедохолитиазом без признаков холангита* показания к эндоскопической папиллосфинктеротомии зависят от результатов клинического обследования. У ослабленных больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями при обнаружении оставленных после холецистэктомии камней общего жёлчного протока показана папилл-

лосфинктеротомия. Её применяют у этой категории больных и в случае сохранённого жёлчного пузыря. Как показало длительное наблюдение, после извлечения камней общего жёлчного протока удаление жёлчного пузыря не требуется, так как в последующие 10 лет необходимость в холецистэктомии возникает менее чем у 20% больных [19].

У более молодых больных в удовлетворительном состоянии с не удалёнными при холецистэктомии камнями папиллосфинктеротомию следует предпочесть хирургической ревизии жёлчных путей. Неясно, следует ли перед холецистэктомией прибегать к эндоскопической папиллосфинктеротомии или холецистэктомию и удаление камней из жёлчного протока лучше выполнять одновременно во время лапаротомии.

Внедрение метода лапароскопической холецистэктомии и ревизии жёлчных протоков расширило возможности терапии.

Острый панкреатит, обусловленный наличием камней, служит показанием для проведения неотложной ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией, особенно при тяжёлом течении панкреатита и резистентности к терапии (см. главу 31).

Камень удаляют с помощью проволочных корзиночек или катетеров с баллонами (рис. 29-14, а, б). Камни общего жёлчного протока удаётся извлечь в 90% случаев. При невозможности удаления всех камней у больных с холангитом оставляют назобилиарный катетер или устанавливают эндопротез для дренирования общего жёлчного протока (29-14, в). Камни диаметром более 15 мм извлечь трудно. У 92% больных возможно успешное измельчение камней с помощью механической литотрипсии [60]. Альтернативным методом служит установка эндопротеза [47]. Она осуществляется быстрее, чем литотрипсия, препятствует вклинению камня в просвет общего жёлчного протока. Установка эндопротеза может быть как временной мерой до следующей попытки удаления камня, так и способом для длительного дренирования жёлчных путей. Приём урсодезоксихолевой кислоты больными с установленным эндопротезом способствует последующему более успешному выведению камней общего жёлчного протока [33]. С внедрением этого метода к чрескожному внутривнутрипротоковому введению растворителей жёлчных камней, например третичного метилбутилового эфира, прибегают редко [34].

Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия позволяет измельчать камни общего жёлчного протока, способствуя их выведению после папиллосфинктеротомии [59]. Разрабатывается метод лазерной литотрипсии.

Проведение папиллосфинктеротомии перед установлением эндопротеза эндоскопически должно снижать риск панкреатита, устраняя обструкцию панкреатического протока. Однако её необходимость не доказана, а проведение сопровождается реальной опасностью развития кровотечения.

Папиллосфинктеротомию применяют при лечении *синдрома «слепого мешка»*, развившегося после холедоходуоденостомии, а также при стенозе сосочка (см. главу 31).

Удаление камней без папиллосфинктеротомии

При размерах камня менее 8 мм возможно его удаление через неизменённый фатеров сосок с применением баллонной дилатации или без неё [48]. У больных с камнями больших размеров используют механическую литотрипсию в сочетании с баллонной дилатацией сфинктера Одди [43]. Панкреатит после этого вмешательства возникает у 4% больных. Сравнения обоих методов с папиллосфинктеротомией не проводилось.



Рис. 29-14. Удаление камней из общего жёлчного протока и дренирование жёлчных протоков, а — при ЭРХПГ определяется «шарящий» баллонный катетер, введённый в общий жёлчный проток для удаления камня; б — удаление камня общего жёлчного протока с помощью корзинки; в — назобилиарный зонд у больного с холедохолитиазом.

Назобилиарное дренирование

Необходимость в папиллосфинктеротомии возникает достаточно редко. ЭРХПГ позволяет канюлировать общий жёлчный проток и ввести проводник во внутрипеченочный жёлчный проток. После удаления канюли по проводнику продвигают 300-сантиметровый спирально изогнутый катетер № 5 (F) с многочисленными боковыми отверстиями (рис. 29-14, в). Затем проводник удаляют. Другой конец катетера выводят через нос. Метод обеспечивает декомпрессию жёлчных путей.

Такие осложнения, как инфекция, подтекание жёлчи и кровотечение, возникают реже, чем при чрескожном дренировании жёлчных путей.

Назобилиарное дренирование применяют перед папиллосфинктеротомией у больных с холедохолитиазом и острым гнойным холангитом с высокой степенью операционного риска, особенно при нарушении свёртывания крови.

При невозможности удаления всех камней общего жёлчного протока назобилиарный дренаж после папиллосфинктеротомии не извлекают. Впоследствии его можно использовать для проведения холангиографии и определения самостоятельного отхождения камней. С его помощью можно контролировать перфузию общего жёлчного протока растворителями жёлчных камней, например монооктаноином и третичным метилбутиловым эфиром.

Эндоскопическое эндопротезирование жёлчных путей

После катетеризации большого сосочка двенадцатиперстной кишки и обнаружения стриктуры при контрастировании по катетеру продвигают проводник, стараясь провести его через участок сужения протока. С первой попытки это удаётся у 60–70% больных. С помощью внутреннего (направляющего) и наружного (продвигающего) зондов эндопротез вводят в участок сужения. Эффективной декомпрессии удаётся достичь при диаметре эндопротеза 3,3 мм (10 F), при этом используют эндоскоп с шириной канала 4,2 мм (рис. 29-15). Эндопротез снабжен зубцами, препятствующими его продвижению по протоку вверх или вниз, в двенадцатиперстную кишку. Возможно использование двух эндопротезов, например для правого и левого печёночных прото-

ков при стриктуре в области ворот печени. У опытного специалиста эндопротезирование проходит успешно в 85–90% случаев [31].

К ранним осложнениям относятся холангит, панкреатит, а также кровотечение при выполнении папиллосфинктеротомии.

Осложнения отдалённого периода включают холангит и рецидив желтухи в результате нарушения проходимости эндопротеза. Его легко заменить при эндоскопии. Внедрение металлического сетчатого эндопротеза, который расправляется до ширины более 1 см после установки в сжатом виде (рис. 29-16) [25], позволит уменьшить частоту этого осложнения.

Результаты эндопротезирования и показания к нему

Эндоскопическая установка пластмассовых эндопротезов успешно приводит к декомпрессии жёлчных протоков и уменьшает выраженность симптомов у 70–80% больных. Осложнения встречаются реже, чем при чрескожной установке эндопротеза [65]; у больных раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки метод менее травматичен и летальность ниже, чем при наложении обходного анастомоза [63]. Закупорка полиэтиленовых эндопротезов в течение 3–6 мес происходит у 25–30% больных. При этом профилактическое введение антибиотиков и урсодезоксихолевой кислоты не снижает частоту этого осложнения [24]. Пройодимость металлических сетчатых расправляющихся эндопротезов сохраняется значительно дольше, однако стоимость их выше, чем пластмассовых (рис. 29-17) [15, 36]. На основании имеющегося опыта рекомендуется сначала установить пластмассовый эндопротез, а при его закупорке у больных с медленным развитием заболевания и ожидаемой большей продолжительностью жизни заменить на металлический [52].



Рис. 29-15. При ЭРХПГ у больного с опухолью фатерова соска визуализируется полиэтиленовый эндопротез, введённый в связи с обструкцией.



Рис. 29-16. Восстановление проходимости общего жёлчного протока с помощью эндопротеза. а — при ЭРХПГ определяется сужение дистального отдела общего жёлчного протока (указано стрелками) вследствие злокачественной опухоли; б — металлический сетчатый эндопротез (Wallstent) в месте сужения.

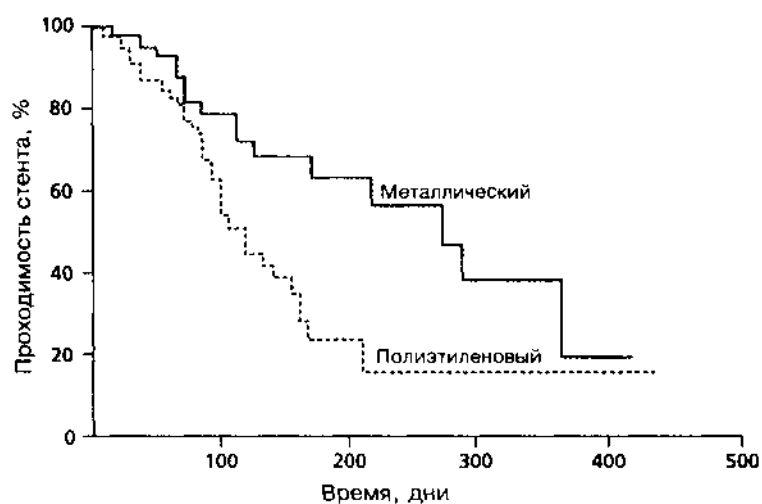


Рис. 29-17. Анализ продолжительности функционирования полиэтиленовых эндопротезов с помощью диаграммы Каплана—Мейера: рандомизированное исследование по сравнительному изучению металлического и полиэтиленового эндопротезов (рисунок приведён с разрешения авторов [15]).

Неоперабельным больным с обструкцией жёлчных путей опухолью при раке поджелудочной железы, раке большого сосочка двенадцатиперстной кишки или при опухоли, расположенной в воротах печени, проведено симптоматическое лечение. При обструкции жёлчных путей опухолью в воротах печени в качестве паллиативного вмешательства

успешно применяют дренирование одной доли печени. Необходимость во втором эндопротезе возникает только при сохранении признаков холестаза или инфекции в недренированной доле печени [55].

Эндопротезирование наряду с баллонной дилатацией применяют также при *доброкачественных стриктурах жёлчных путей* вследствие ПСХ или после холецистэктомии, однако оптимальным способом лечения постхолецистэктомических стриктур остается хирургический.

При невозможности эндоскопического удаления камней общего жёлчного протока и наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству в общий жёлчный проток может быть введён эндопротез.

Наружные свищи жёлчных путей. После операции на жёлчных путях возможно подтекание жёлчи из культи пузырного или повреждённого общего жёлчного протока. В этих случаях установка эндопротеза позволяет устранить подтекание жёлчи и предупредить формирование свища и необходимость повторной операции. Эндопротез удаляют через несколько недель [5].

Баллонная дилатация

Баллонную дилатацию применяют при доброкачественных стриктурах, образовавшихся вследствие травмы или ПСХ (рис. 29-18). Её выполняют после эндоскопической холангиографии. Дилатация может быть также подготовительной мерой перед установлением эндопротеза [23].

Пероральная холангиоскопия

Для осмотра просвета общего жёлчного протока используется «дочерний» эндоскоп, который проводят через канал «родительского» дуоденоскопа. Несмотря на свою информативность [56], метод имеет ряд недостатков, к которым относятся хрупкость тонкого «дочернего» эндоскопа, высокая стоимость оборудования и необходимость в одновременной работе двух эндоскопистов.

Чрескожная чреспечёчная холангиография (73)

Контрастное вещество вводят чрескожно во внутрипеченочный жёлчный проток (рис. 29-19). Исследование проводят под местной анестезией в рентгенологическом отделении, в качестве премедикации внутривенно вводят диазепам. За 30 мин – 1 ч до холангиографии вводят антибиотики. Благодаря своей гибкости тонкая игла «Chiba» №22 (наружный диаметр 0,7 мм), находясь в месте прокола, не препятствует нормальному дыханию больного.

Иглу вводят в седьмом, восьмом или девятом межреберье по правой среднеподмышечной линии в точке максимальной тупости перкуторного звука. Задачу облегчает ультразвуковой контроль [39]. Иглу продвигают параллельно поверхности стола по направлению к позвоночнику, не доходя до него



Рис. 29-18. Эндоскопическая баллонная дилатация стриктуры общего жёлчного протока у больного после трансплантации печени, а — на холангиограмме отчётливо видна стриктура; б — проводник во внутрипечёночном жёлчном протоке; в — дилатация стриктуры баллоном диаметром 8 мм; г — контрольная холангиограмма подтверждает хороший результат дилатации.

приблизительно 2,5 см. Она проходит через середину расстояния между куполом диафрагмы и заполненной газом луковицей двенадцатиперстной кишки. Вытягивая иглу, постепенно вводят контрастное вещество. Жёлчные протоки выявляются как система заполненных контрастным веществом разветвлённых трубок. Определяются воротная и печёночные вены с направлением кровотока к периферии и быстрым исчезновением контрастного вещества. Могут быть заполнены лимфатические сосуды, из которых контрастное вещество выводится в течение 5–10 мин. За время исследования допускается до 6 «проходов» иглы.

При обследовании больного с обструкцией и дилатацией жёлчных путей после успешного введения контрастного вещества может потребоваться наклон стола для лучшего заполнения общего жёлчного протока. При нарушении сообщения между правым и левым печёночными протоками у больных с обструкцией в области ворот печени необходимо раздельное проведение холангиографии обоих протоков. В связи с сравнительной безопасностью исследования необходимость в хирургическом вмешательстве непосредственно после исследования не возникает. При обнаружении расширенных жёлчных протоков необходимы их катетеризация и установка внутреннего или наружного билиарного дренажа. Производят посев взятой при пункции жёлчи. После исследования больной нуждается в наблюдении.



Рис. 29-19. При чрескожной чреспечёночной холангиографии выявлены неизменённые правый и левый внутрипеченочные жёлчные протоки. Контрастное вещество свободно поступает в двенадцатиперстную кишку. Начало контрастирования жёлчного пузыря.

Метод технически прост, его успешное проведение возможно в 100% случаев у больных с расширенными внутрипеченочными жёлчными протоками и в 90% случаев при их нормальном диаметре (например, у больных с ПСХ или в отдельных случаях холедохолитиаза). Однако и у таких больных высококвалифицированный специалист может достигнуть успеха в 95% случаев.

Осложнения

Осложнения возникают менее чем у 5% больных с холангитом или бессимптомной бактериоbiliей и включают в себя кровотечение, жёлчный перитонит и септицемию, вызванную, как правило, грамотрицательными бактериями [51].

Клинические показания к чрескожной чреспечёночной холангиографии

В большинстве случаев ЧЧХГ рассматривается как запасной вариант исследования жёлчных путей, используемый только после неудачной ЭРХПГ. Выбор метода в данном случае определяется не столько меньшей частотой осложнений, сколько широкими терапевтическими возможностями ЭРХПГ в сочетании с невысоким риском эндоскопического вмешательства. Эндоскопический метод позволяет провести папиллосфинктеротомию при желчнокаменной болезни и установить эндопротез, не подвергая больного значительному риску. В тех случаях, когда эндоскопический метод исследования жёлчных путей затруднён или невозможен (у больных с *билиодигестивным анастомозом, после резекции желудка по Бильрот II*), на первый план выходит ЧЧХГ. Она также применяется у больных с холангиокарциномой области ворот печени для оценки состояния жёлчных протоков правой и левой долей. Материал для цитологического исследования и билиарной биопсии можно получить чрескожно так же, как и эндоскопическим путём [66].

Чрескожное дренирование жёлчных путей

Катетеризация жёлчных протоков

Под контролем рентгеноскопии в прямой и боковой проекциях в предварительно контрастированный при ЧЧХГ жёлчный проток вводят иглу с надетым на неё пластиковым катетером. Иглу удаляют, по катетеру в общий жёлчный проток или дистальный отдел внутривнутрипеченочного протока вводят проводник.

Наружное дренирование жёлчных путей

После удаления катетера по проводнику вводят дренажную трубку, фиксируют её к коже и соединяют с приёмником для жёлчи. При обструкции жёлчных путей, особенно при злокачественных опухолях, следовало бы ожидать, что наружное дренирование жёлчных протоков в предоперационном периоде приведет к улучшению состояния больного и снижению риска развития почечной недостаточности после хирургического вмешательства. Однако оно часто сопровождается такими осложнениями, как потеря жидкости и электролитов, сепсис и смещение дренажной трубки [44]. Как показано в ряде контролируемых рандомизированных исследований, непродолжительное (1–2 нед) дренирование жёлчных путей перед операцией по поводу опухолевой обструкции жёлчных путей не снижает летальность и не улучшает течение послеоперационного периода [28, 44, 54]. В настоящее время техника чрескожного или эндоскопического установления эндопротезов, а также наложения билиодигестивного анастомоза хирургическим путём достаточно разработана и практически не возникает необходимости в длительном дренировании жёлчных путей с его физическими и психологическими побочными эффектами.

Внутреннее и наружное дренирование жёлчных путей

Катетеризация жёлчных протоков позволяет провести проводник через стриктуру в дистальный отдел общего жёлчного протока или в кишечник. В области стриктуры устанавливают катетер (8–9 F) с отверстиями выше и ниже места сужения. Жёлчь поступает в кишечник или, при открывающемся наружу катетере, в приёмник для жёлчи. Кратковременное (в течение нескольких дней) наружное дренирование жёлчных путей используют для подготовки больного к установлению эндопротеза. Метод может применяться с целью длительной декомпрессии жёлчных путей, но при этом трубку оставляют навсегда, даже тогда, когда она перекрыта.

Чрескожное эндопротезирование жёлчных путей

После ЧЧХГ и катетеризации общего жёлчного протока с помощью проводника в месте стриктуры устанавливают эндопротез (10–14 F), который обеспечивает свободный отток жёлчи в кишечник (рис. 29–20). При этом наружную дренажную трубку иногда сохраняют в течение 24–48 ч с целью создания декомпрессии жёлчных путей и проведения контрольной холангиографии. Затем трубку удаляют. Накоплен многолетний опыт использования эндопротезов из полиэтилена и других полимеров [16, 17]. Со временем их просвет закрывается, как и просвет устанавливаемых при эндоскопии эндопротезов. Предложены металлические эндопротезы. К ним относятся зигзагообразный эндопротез Gianturco и сетчатый эндопротез Wallstent [25, 32]. Исследования после эндоскопического эндопротезирования показали более длительный срок службы сетчатых металлических эндопротезов (см. выше).

Результаты и осложнения

Успешно установить эндопротез удаётся у 85% больных. Неудачи связаны с невозможностью проведения проводника через область стриктуры. Стриктуры в области ворот печени вызывают затруднения чаще, чем обструкция дистального отдела общего жёлчного протока [17]. У 65–70% больных возможно полное устранение обструкции

жёлчных протоков, у 15% удаётся достичь частичной декомпрессии. Серьёзные осложнения возникают у 3% больных и включают кровотечение и перитонит вследствие подтекания жёлчи. Летальные исходы редки. К ранним осложнениям также относятся септицемия и выпот в плевральную полость. Поздние осложнения включают закрытие просвета эндопротеза с развитием холангита и рецидивом желтухи, а также смещение эндопротеза и выход его из общего жёлчного протока.

Показания к чрескожному эндопротезированию жёлчных путей

Оптимальным способом уменьшения обструкции жёлчных путей у больных с неоперабельным раком является ЭРХПГ с эндоскопической установкой эндопротеза. При её безуспешности или невозможности эндоскопического доступа производят чрескожную установку эндопротеза. Существует возможность *комбинированного подхода*, при котором после чрескожной катетеризации стриктуры эндоскопическая установка эндопротеза производится ретроградно по проводнику, введённому в двенадцатиперстную кишку. При этом летальность и частота осложнений сравнительно велики [18]. Метод чрескожной установки сетчатых металлических эндопротезов по катетеру 7 F позволит отказаться от более сложного комбинированного способа эндопротезирования [46].

Чрескожное эндопротезирование наряду с баллонной дилатацией можно применять при стенозе билиодигестивного анастомоза у больных, у которых хирургическое вмешательство нежелательно.

Чрескожная чреспечёчная баллонная дилатация

Чрескожная чреспечёчная баллонная дилатация успешно применяется при лечении доброкачественных стриктур общего жёлчного протока [12] (см. главу 32).



Рис. 29-20. Установка эндопротеза Кари—Кунса чрескожным чреспечёчным доступом.

Рак поджелудочной железы и холангиокарцинома в воротах печени редко резектабельны, однако такую возможность следует оценить, особенно у больных среднего и молодого возраста.

С помощью УЗИ и КТ можно с высокой точностью предсказать нерезектабельность рака поджелудочной железы [7] на основании таких критериев, как наличие метастазов в печень, распространение опухоли, степень вовлечения сосудов и лимфатических узлов (см. главу 33). Достоверность диагноза зависит от аппаратуры и опыта исследователя. При лапароскопии выявляют метастазы в печень и диссеминацию опухоли по брюшине. В каждой клинике существует свой диагностический подход. Ангиография не всегда информативна при оценке резектабельности опухоли. Однако она бывает полезна для хирургов при планировании операции.

У больных с холангиокарциномой для оценки резектабельности можно применять различные методы визуализации, в том числе холангиографию, УЗИ, КТ, печёночную артериографию и портографию (см. главу 34).

Выбор между хирургическими и нехирургическими способами паллиативного лечения обструкции жёлчных путей у больных со злокачественными опухолями

По данным контролируемых рандомизированных исследований, чрескожное эндопротезирование и хирургическое наложение обходного анастомоза имеют сходные результаты [8]. Установка эндопротеза эндоскопическим методом по сравнению с чрескожным эндопротезированием [65] и паллиативным билиодигестивным анастомозом [63] сопровождается меньшей летальностью и частотой осложнений. Недостатком пластмассовых протезов является постепенное закрытие их просвета, однако продолжительность жизни больных раком часто меньше, чем срок службы эндопротезов.

При выборе метода лечения руководствуются довольно расплывчатыми клиническими критериями. Обычно нехирургическое эндопротезирование применяют у пожилых больных в тяжёлом состоянии. Молодым больным с относительно удовлетворительным состоянием может быть выполнена операция, особенно если диагноз морфологически не верифицирован. Для верификации диагноза прибегают к цитологическому исследованию жёлчи, соскобов со слизистой оболочки жёлчных путей, материала щёточной биопсии.

Выбор между эндоскопическим и чрескожным доступом (табл. 29-1)

Практически у каждого больного с подозрением на механическую желтуху возможно исследование жёлчных путей с помощью ЭРХПГ или ЧЧХГ. В крупных специализированных центрах врачи владеют обоими методами; перед вмешательством на жёлчных путях хирургу необходимо иметь холангиограммы. Методом выбора является ЭРХПГ. ЧЧХГ применяют в случае неудачного проведения ЭРХПГ или при непроходимости большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Иногда необходимо применение обоих методов, например при выявленной с помощью ЭРХПГ стриктуре в области ворот печени и отсутствии контрастирования внутрипеченочных жёлчных протоков. ЧЧХГ применяют для определения анатомии протоков; при необходимости производят раздельное контрастирование протоков правой и левой долей печени. Методы не конкурируют, а скорее дополняют друг друга. Оба метода в настоящее время используют довольно часто. ЭРХПГ позволяет выполнить папиллосфинктеротомию и сравнительно безопасное дренирование общего жёлчного протока.

Чрескожная холецистостомия

Чрескожную пункцию жёлчного пузыря с установкой дренажной трубки производят под конт-

Таблица 29-1. Сравнение ЧЧХГ и ЭРХПГ

	ЧЧХГ	ЭРХПГ

По сложности метода	Простой	Сложный
Продолжительность, мин	15-30	15-60
Сложности, обусловленные анатомическими особенностями	Немного	Много
Стоимость	Низкая	Высокая
Осложнения, %	5 (подтекание жёлчи, холангит, кровотечение)	5 (панкреатит, холангит)
Успешное проведение, %:		
общий показатель	95	80-90
при расширении протоков	100	85
при нормальной ширине протоков	90	85
контрастирование протока поджелудочной железы	-	85
Установка эндопротеза, %:		
в целом	85	80
стриктура проксимального отдела	70	80
стриктура дистального отдела	90	80

ролем ультразвука в режиме реального времени или при рентгеноскопии. Метод успешно применяют при остром калькулезном и бескаменном холецистите у больных, которым хирургическое вмешательство производить рискованно и у которых имеется необходимость в срочных лечебных мероприятиях [72]. Используют прямой чрезбрюшинный или чреспечёночный доступ. В последнем случае место прокола стенки жёлчного пузыря будет прикрыто печёночной тканью. Если предполагается удаление камней жёлчного пузыря, предпочтение отдают чрезбрюшинной холецистостомии [11]. Чреспечёночный прокол используют при дренировании жёлчного пузыря у больных с эмпиемой, а также при непосредственном растворении жёлчных камней (см. главу 31).

Интраоперационная и послеоперационная холангиография

При холецистэктомии необходимость в интраоперационной холангиографии возникает только у больных с признаками холедохолитиаза [4]. К ним относятся желтуха в анамнезе, расширение жёлчных протоков, определяемые на ощупь камни, а также повышение уровня билирубина в сыворотке, активности ЩФ или ГТТФ сыворотки крови. После осмотра общего жёлчного протока следует провести холангиографию при высоком пиковом напряжении с концентрированным контрастным веществом [67].

Остатки подвергшихся некрозу и отторжению тканей выявляются как дефекты наполнения, менее чётко очерченные, чем камни. За камни можно принять пузырьки воздуха. Контрастное вещество иногда маскирует небольшие камни.

Лапароскопическое УЗИ при лапароскопической холецистэктомии позволяет выявить камни общего жёлчного протока [57] и тем самым избежать интраоперационной холангиографии.

Перед удалением Т-образного дренажа в послеоперационном периоде проводят контрольную холангиографию, с осторожностью вводя контрастное вещество. В процессе его введения возможно поступление компонентов жёлчи и содержащихся в ней бактерий в кровь, особенно у больных с обструкцией жёлчных путей.

Интраоперационные и послеоперационные холангиограммы часто бывают крайне низкого качества из-за плохого контрастирования внутрипеченочных жёлчных протоков, участка общего жёлчного протока, проходящего внутри стенки двенадцатиперстной кишки, или области сфинктера. При исследовании жёлчных путей не следует

использовать контрастное вещество высокой плотности. Необходим контроль за правильностью проведения прицельной съёмки и экспозиции.

Удаление камней жёлчного пузыря с помощью T-образного дренажа

Рассмотрено в главе 31.

Глава 30. КИСТЫ И ВРОЖДЁННЫЕ АНОМАЛИИ ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Кистозные заболевания печени

Диагностика кистозных поражений печени и жёлчных протоков улучшилась благодаря совершенствованию методов визуализации печени и жёлчных путей и биопсии печени. Применение этих методов показывает, что кистозные заболевания печени – это целая группа заболеваний [43], которые могут встречаться в различных комбинациях (рис. 30-1). К ним относят поликистоз печени, микрогамартому, врождённый фиброз печени, врождённые расширения внутрипеченочных жёлчных протоков (болезнь Кароли) и кисты общего жёлчного протока (рис. 30-2). Клинически кистозные заболевания проявляются тремя синдромами (синдром объёмного образования, синдром портальной гипертензии и холангит), выраженными в разной степени. Обычно они носят наследственный характер. В той или иной степени присутствует кистозное поражение почек. Считают, что гепатобилиарные аномалии развиваются в эмбриональном периоде из выростов протоковой пластинки в различных участках билиарного дерева [11]. Врождённый фиброз печени, кисты жёлчных протоков и синдром Кароли могут осложняться развитием злокачественных опухолей [4, 39].



Рис. 30-1. Диаграмма Венна представляет данные 51 больного, у многих из которых отмечено более чем одно кистозное заболевание. Наиболее часто наблюдалось сочетание врождённого фиброза печени и болезни Кароли. Часто встречаются микрогамартомы, хотя в данной группе они имелись только у 10 больных [43].

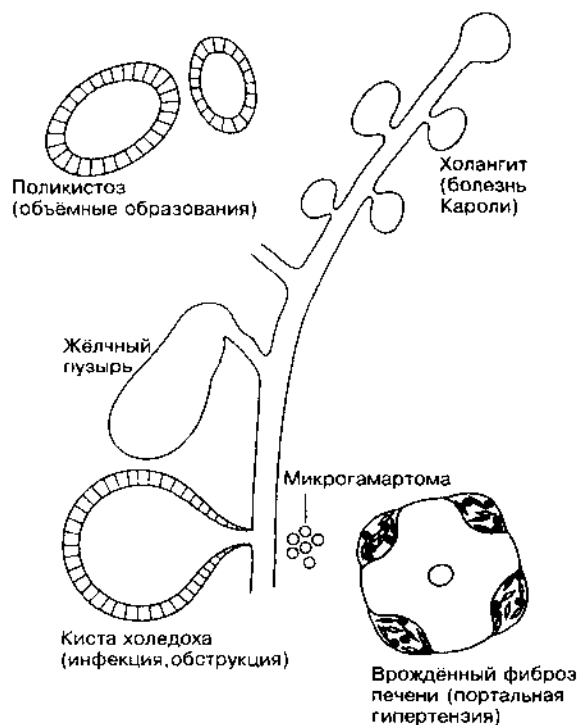


Рис. 30-2. Кистозные заболевания: спектр патологических проявлений.

Поликистозная болезнь у детей

Заболевание наследуется по рецессивному типу и может проявляться в перинатальном, неонатальном или младенческом периоде (табл. 30-1). Прогноз определяется поражением почек. При морфометрии показано, что неонатальные и младенческие формы являются одним и тем же заболеванием [25]. Со временем выраженность поражения печени и почек у отдельных больных может меняться. Возможно сочетание с кистами общего жёлчного протока.

Степень поражения печени и почек у разных больных различна.

Поликистозная болезнь у взрослых

Кисты печени, вероятно, имеют наследственную природу; они сходны с кистами почек и часто сочетаются с поликистозом почек, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. Описан изолированный поликистоз печени, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, без сочетания с поликистозом почек [34].

Кисты могут представлять собой порок развития внутрипеченочных жёлчных протоков в портальных трактах в период, когда размеры зародыша составляют приблизительно 23 мм и слепо заканчивающиеся жёлчные протоки первого поколения замещаются активно пролиферирующими жёлчными протоками второго поколения. Дегенерация и деформация протоков первого поколения могут привести к образованию кист. Кисты, часто носящие локальный характер, сочетаются с нормальными жёлчными протоками второго поколения, поэтому нарушения функции жёлчных путей не возникает.

Морфологические изменения

В зависимости от количества и величины кист размеры печени могут быть как нормальными, так и значительно увеличенными. Кисты могут располагаться диффузно или локализоваться в одной доле, обычно в левой. Поверхность печени может быть

значительно деформирована. Размеры кист колеблются от булавочной головки до головы ребёнка; объём наиболее крупных из них превышает 1 л. Диаметр кист редко превышает 10 см. Наиболее крупные кисты, вероятно, образуются при разрыве септ, разделяющих соседние кисты, и на разрезе печень может напоминать пчелиные соты. Стенки полостей тонкие, внутри содержится прозрачная или коричневая жидкость, образующаяся при разрушении элементов крови. Жёлчь в просвете отсутствует, так как кисты не сообщаются с жёлчными путями. Кисты могут осложняться кровотечением или присоединением инфекции.

Гистологически (рис. 30-3) дольковая структура печени сохранена, гепатоциты не изменены. Кистозные участки располагаются вместе с жёлчными протоками и билиарными микрогамартомами в портальных зонах [36], окружены соединительно-тканными капсулами и выстланы цилиндрическим или кубическим эпителием.

Часто наблюдается кистозное поражение других органов, в том числе почек, селезёнки, поджелудочной железы, яичников и лёгких. Поликистоз почек встречается почти у половины больных с поликистозом печени. В большинстве случаев (50–88%) у больных с поликистозом почек имеется поликистоз печени [18, 21]. Распространённость заболевания с возрастом увеличивается [18].

Таблица 30-1. Поликистозная болезнь печени

Подтип	Характер наследования	Возраст появления первых признаков	Характер поражения печени	Портальная гипертензия	Поражение почек*
Кистозная болезнь у детей					
Перинатальная	Рецессивный	Момент рождения	Фиброз + Дилатация протоков +		90%
Неонатальная	Рецессивный	1 мес	Фиброз ++ Дилатация протоков +		60%
Младенческая	Рецессивный	3–6 мес	Фиброз ++ Дилатация протоков +	Часто	25%
Врождённый фиброз печени	Рецессивный	Детский или взрослый	Фиброз +++ Дилатация протоков +	Обычно	0-10%
Поликистозная болезнь у взрослых	Доминантный	Взрослый	Кисты	Редко	Кисты
Расширения внутрипеченочных жёлчных протоков (болезнь Кароли)	См. текст	Холангит в любом возрасте	Только дилатация протоков		

* Доля канальцев с кистозными изменениями.



Рис. 30-3. Поликистоз печени. Кисты имеют различные размеры и выстланы плоским эпителием. Окраска гематоксилином и эозином, х63.

Содержимое кист

Жидкость, содержащуюся в кистах, получают путём аспирации иглой под ультразвуковым контролем [16]. Её состав и реакция на секретин свидетельствуют в пользу предположения, что жидкость выделяется функционирующим эпителием жёлчных протоков, выстилающим полость кист.

Клинические проявления

Во многих случаях поражение печени выявляют случайно, при сканировании или на аутопсии. Иногда поводом для обследования служит какое-либо другое заболевание или поликистоз почек.

Клинические симптомы обычно появляются на четвёртом или пятом десятилетии жизни. У рожавших женщин кисты обычно более крупные [19]. Больных беспокоят дискомфорт и тупые боли в животе. При надавливании на область желудка и двенадцатиперстной кишки появляются неприятные ощущения в желудке, тошнота, метеоризм, иногда рвота. Причиной острой боли могут быть разрыв кисты или кровоизлияние в неё.

Асцит, обструктивная желтуха [51] и нарушение венозного оттока от печени [48] встречаются редко.

Клинические проявления чаще бывают обусловлены сопутствующим поликистозом почек.

При обследовании печень может не пальпироваться, но может быть очень большой и заполнять значительную часть брюшной полости. Край её плотный, поверхность неровная. Отличить кисты от других видов узлов в печени трудно.

При двустороннем увеличении *почек* и неровности их контуров можно заподозрить сопутствующий поликистоз почек.

Функция печени не нарушена, поскольку гепатоциты не поражаются. Возможно повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы, но уровень билирубина в сыворотке нормальный.

Иногда наблюдается обструкция воротной вены с варикозным расширением вен пищевода и кровотечением из них. Селезёнка не увеличена.

Методы визуализации

Наиболее важное диагностическое значение имеет ультразвуковое исследование (УЗИ) (рис. 30-4). Также используется компьютерная томография (КТ) (рис. 30-5). При внутривенном введении контрастного вещества плотность объёмного образования не увеличивается.

Дифференциальный диагноз

Поликистозную болезнь печени следует подозревать у людей, часто старше 30 лет, с гепатомегалией, неровной поверхностью печени при

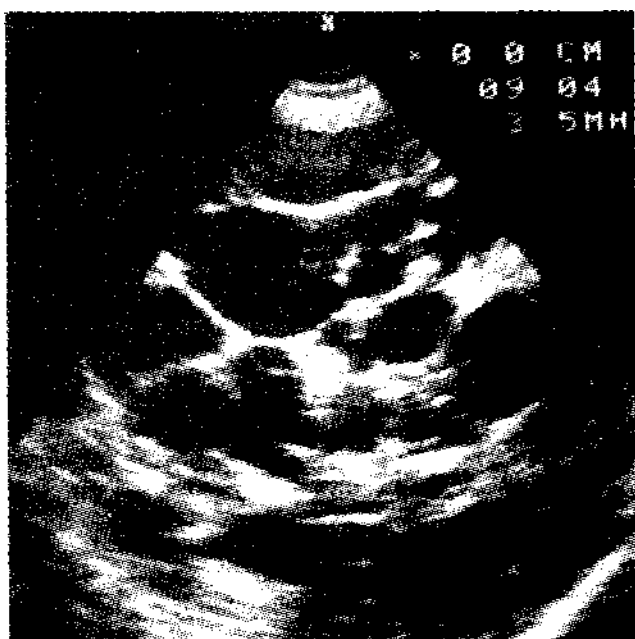


Рис. 30-4. Поликистоз печени у взрослого: при УЗИ выявляются множественные эхо-негативные объёмные образования.

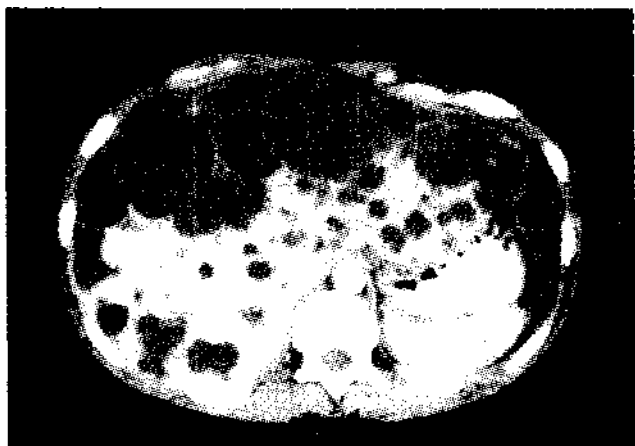


Рис. 30-5. КТ с контрастированием: картина поликистоза печени.

пальпации без признаков нарушения функции печени, находящихся в удовлетворительном состоянии и имеющих поликистоз почек или семейный анамнез поликистоза.

Поликистоз можно ошибочно принять за эхинококкоз (см. главу 27).

Метастазы в печень сопровождаются недомоганием, потерей массы тела, быстрым увеличением размеров печени и, возможно, признаками первичного опухолевого процесса.

Цирроз может сопровождаться признаками поражения гепатоцитов и увеличением селезёнки.

Прогноз и лечение

Продолжительность жизни при поликистозной болезни печени может быть достаточно большой.

Прогноз определяется сопутствующим поражением почек. Карцинома развивается крайне редко. Оперативное лечение, как правило, не требуется. Аспирация содержимого кисты под контролем УЗИ, несложная и эффективная процедура, позволяет контролировать острые симптомы. Однако жидкость в дальнейшем вновь накапливается.

Крупные анатомически доступные кисты диаметром более 10 см, которые проявляются клинически, могут быть удалены. Если значительно увеличенная печень ограничивает активность больного, в большинстве случаев можно добиться улучшения путём оперативной фенестрации кист, иногда в сочетании с резекцией печени [17, 35, 49]. Возможна успешная трансплантация печени [42]. Оба вмешательства связаны с риском смерти больного.

Врождённый фиброз печени [23]

Гистологическими признаками являются широкие плотные коллагеновые фиброзные тяжи, окружающие неизменённые печёночные дольки

(рис. 30-6) [23]. Тяжи содержат большое количество микроскопических, полностью сформированных жёлчных протоков (рис. 30-7), в некоторых из них содержится жёлчь. Ветви артерий имеют нормальное строение или гипоплазированы, в то время как размеры вен уменьшены. Воспалительная инфильтрация отсутствует. Возможно сочетание с



Рис. 30-6. Врождённый фиброз печени. Широкие тяжи фиброзной ткани, содержащие жёлчные протоки, разделяют и окружают дольки печени. Импрегнация серебром, x36 [23].



Рис. 30-7. Врождённый фиброз печени. В портальных трактах выявляется плотная зрелая фиброзная ткань, содержащая аномальные жёлчные протоки. Окраска гематоксилином и эозином, x40. **См. также цветную иллюстрацию на с. 791.**

синдромом Кароли, а также с кистой общего жёлчного протока.

Наблюдаются спорадическая и семейная формы заболевания, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Предполагают, что патогенез связан с нарушением формирования протоковой пластинки междольковых жёлчных протоков [15].

Обычно развивается портальная гипертензия, иногда вследствие дефектов основных ветвей воротной вены, но чаще в связи с гипоплазией или сдавлением фиброзной тканью ветвей воротной вены внутри фиброзных тяжей, окружающих узелки.

Сопутствующее поражение почек включает почечную дисплазию, поликистоз почек у взрослых [9] и нефронофтиз (медуллярная губчатая почка) [5].

Клинические проявления

Заболевание часто ошибочно принимают за цирроз. Диагноз обычно устанавливают в возрасте 3–10 лет, но иногда значительно позже, у взрослых. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Первыми проявлениями могут быть кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, выраженная бессимптомная гепатомегалия с очень плотным краем печени, спленомегалия (рис. 30-8 и табл. 30-2).

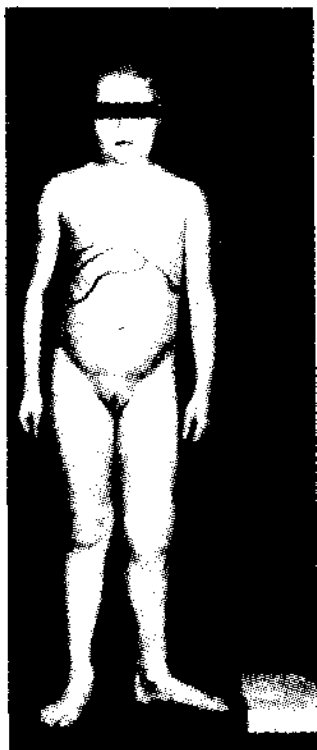


Рис. 30-8. Девочка 8 лет. При рутинном обследовании выявлена гепатоспленомегалия. При биопсии печени выявлен врождённый фиброз печени. Общее развитие нормальное.

Таблица 30-2. Первые клинические проявления врождённого фиброза печени у 16 больных

Проявление	Число больных	Возраст больных, годы
Увеличение живота	9	2,5-9
Кровавая рвота или мелена	5	3-6
Желтуха	1	10
Анемия	1	16

Возможно сочетание поликистоза с другими врождёнными аномалиями, особенно жёлчевыводящих путей, сопровождающимися холангитом [14].

Заболевание может осложняться карциномой, как гепатоцеллюлярной, так и холангиоцеллюлярной, а также железистой гиперплазией.

Обследование

Уровни белка, билирубина в сыворотке и активность сывороточных трансаминаз обычно нормальные, но активность ЩФ сыворотки в некоторых случаях может повышаться.

Биопсия печени необходима для установления диагноза. Её выполнение может затруднять плотная консистенция печени.

При *УЗИ* выявляют участки значительно повышенной эхогенности, соответствующие плотным тяжам фиброзной ткани. При чрескожной или эндоскопической холангиографии выявляют сужение внутрипеченочных жёлчных протоков, что позволяет предполагать наличие фиброза.

Портальная венография выявляет коллатеральное кровообращение и нормальные или деформированные внутрипеченочные ветви воротной вены [23].

При *УЗИ и КТ, внутривенной пиелографии* выявляют кистозные изменения в почках или медуллярную губчатую почку.

Прогноз и лечение

Врождённый фиброз печени следует дифференцировать с циррозом печени, поскольку при фиброзе печени функция гепатоцитов не нарушается и прогноз значительно лучше.

У больных этой группы в случае кровотечения хороший эффект даёт наложение портокавального анастомоза.

Причиной смерти больного может служить почечная недостаточность. Возможна успешная трансплантация почки.

Врождённые расширения внутрипеченочных жёлчных протоков (болезнь Кароли)

Это редкое заболевание характеризуется наличием врождённых сегментарных мешотчатых расширений внутрипеченочных жёлчных протоков без других гистологических изменений в печени. Расширенные протоки сообщаются с основной системой протоков, могут инфицироваться и содержать камни (рис. 30-9).

Характер наследования болезни Кароли точно не установлен [46]. Почки обычно интактны, однако возможно сочетание с эктазией канальцев почек крупными кистами.

Клинические проявления

Заболевание может проявляться в любом возрасте, но чаще у детей и молодых людей, в виде болей в животе, гепатомегалии, лихорадки при наличии граммотрицательной септицемии [28]. Примерно 75% больных составляют мужчины.

Желтуха отсутствует или слабо выражена, но во время эпизодов холангита может усиливаться. Портальная гипертензия не развивается.



Рис. 30-9. Болезнь Кароли. При эндоскопической холангиографии выявляются мешотчатые расширения внутрипеченочных жёлчных протоков, в некоторых из них содержатся множественные камни.

Отмечается избыточный ток жёлчи, который усиливается после введения секрета, стимулирующего протоковую секрецию. Вероятно, усиленный ток жёлчи в покое обусловлен наличием кист [47].

Методы визуализации

Диагностике помогают УЗИ и КТ (рис. 30-10); при контрастировании на фоне расширенных внутрипеченочных жёлчных протоков выявляются ветви воротной вены (симптом «центрального пятна») [8]. Эндоскопическая или чрескожная холангиография позволяет установить диагноз (см. рис. 30-9). Общий жёлчный проток не изменен, во внутрипеченочных протоках выражены участки мешотчатого расширения, чередующиеся с нормальными протоками. Изменения могут локализоваться в одной половине печени [29]. Эта картина отличается от первичного склерозирующего холангита, при котором отмечаются неровность контуров и сужение общего жёлчного протока и неровность контуров и расширение внутрипеченочных протоков. При циррозе крупные жёлчные протоки имеют гладкие контуры и огибают узлы регенерации.

Заболевание примерно в 7% случаев [13] осложняется холангиокарциномой.

Лечение

При холангите назначают антибиотики; камни общего жёлчного протока удаляют эндоскопическим или хирургическим путём. При внутрипеченочных камнях успешно применяют урсодезоксихолевую кислоту [38].



Рис. 30-10. Болезнь Кароли. При КТ после внутривенного контрастирования выявляется расширение внутрипеченочных жёлчных протоков, к которым примыкают контрастированные ветви воротной вены.

При поражении одной половины печени возможна её резекция [29]. Следует рассмотреть возможность трансплантации печени, однако инфекция обычно является противопоказанием к ней.

Прогноз неблагоприятный, хотя рецидивы холангита могут наблюдаться в течение многих лет.

Почечная недостаточность как причина смерти нехарактерна.

Врождённый фиброз печени и болезнь Кароли

Болезнь Кароли часто сочетается с врождённым фиброзом печени [43], и это состояние называют синдромом Кароли. Оба заболевания развиваются вследствие сходных нарушений формирования эмбриональной протоковой пластинки на разных уровнях билиарного дерева. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется болями в животе и холангитом или кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода (рис. 30-11).

При аутопсии у новорождённых описано сочетание признаков врождённого фиброза печени, болезни Кароли и поликистоза почек [12].

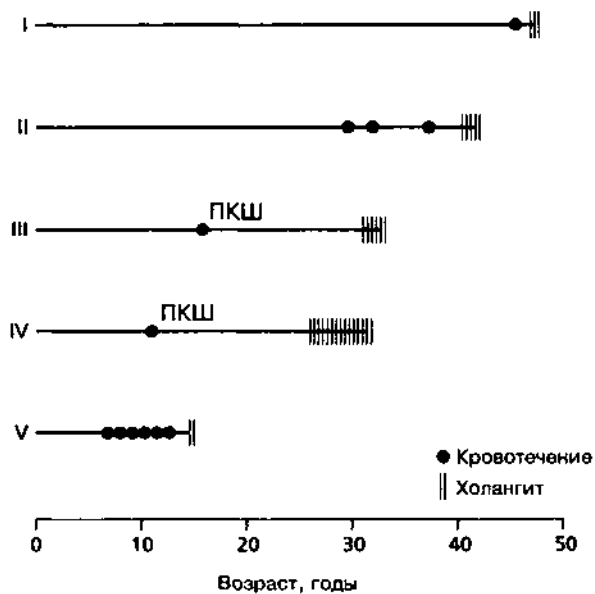


Рис. 30-11. Прогрессирование симптомов у 5 больных с сочетанием врождённого фиброза печени и болезни Кароли, у которых имелись кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и холангит. Во всех случаях сначала развивалось кровотечение, а затем, спустя в среднем 10 лет, присоединился холангит. ПКШ — портокавальный шунт [43].

Киста общего жёлчного протока

Киста общего жёлчного протока представляет собой его расширение. Жёлчный пузырь, пузырный проток и печёночные протоки выше кисты не расширены в отличие от стриктур, при которых расширяется всё билиарное дерево выше стриктуры. Возможно сочетание кисты общего жёлчного протока с болезнью Кароли. При гистологическом исследовании стенка кисты представлена фиброзной тканью, не содержащей эпителия и гладких мышц. У больных с кистой общего жёлчного протока описана аномалия слияния его с панкреатическим протоком (длинный общий сегмент). Предполагают, что образование кисты обусловлено рефлюксом ферментов поджелудочной железы в жёлчные пути [24].

Кисты общего жёлчного протока *классифицируют* (рис. 30-12) [26] следующим образом:

Тип I — сегментарная или диффузная веретенообразная дилатация.

Тип II — дивертикул.

Тип III — холедохоцеле дистальной части общего жёлчного протока, преимущественно внутри стенки двенадцатиперстной кишки.

Тип IV — анатомические изменения, свойственные типу I, сочетаются с кистой внутрипеченочных жёлчных протоков (IVa; тип Кароли) или с холедохоцеле (IVб). Если выделяют тип V, под ним понимают болезнь Кароли.

Наиболее часто встречается веретенообразная внепеченочная киста (тип I), следующая по частоте форма — сочетание внутри- и внепеченочных изменений (тип IVa) [20, 26]. По-прежнему нет единого мнения о том, следует ли рассматривать холедохоцеле (тип III) как кисту [41].

Иногда наблюдается изолированная кистевидная дилатация внутрипеченочных жёлчных протоков [44].

Киста типа I выявляется как частично забрюшинное кистозное опухолевидное образование, размеры которого подвержены значительным колебаниям: от 2–3 см до достигающих объёма 8 л. Киста содержит тёмно-коричневую жидкость. Она стерильна, но может вторично инфицироваться. Киста может разрываться.

На поздних стадиях заболевание может осложняться билиарным циррозом. Кисты холедоха могут сдавливать воротную вену, что приводит к портальной гипертензии. Возможно развитие в кисте или в жёлчных протоках злокачественных опухолей [26]. Описан билиарный папилломатоз с мутацией гена *K-ras* [32].

Клинические проявления

У младенцев заболевание проявляется длительным холестазом. Возможна перфорация кисты с развитием жёлчного перитонита. У детей более старшего возраста и у взрослых заболевание обычно

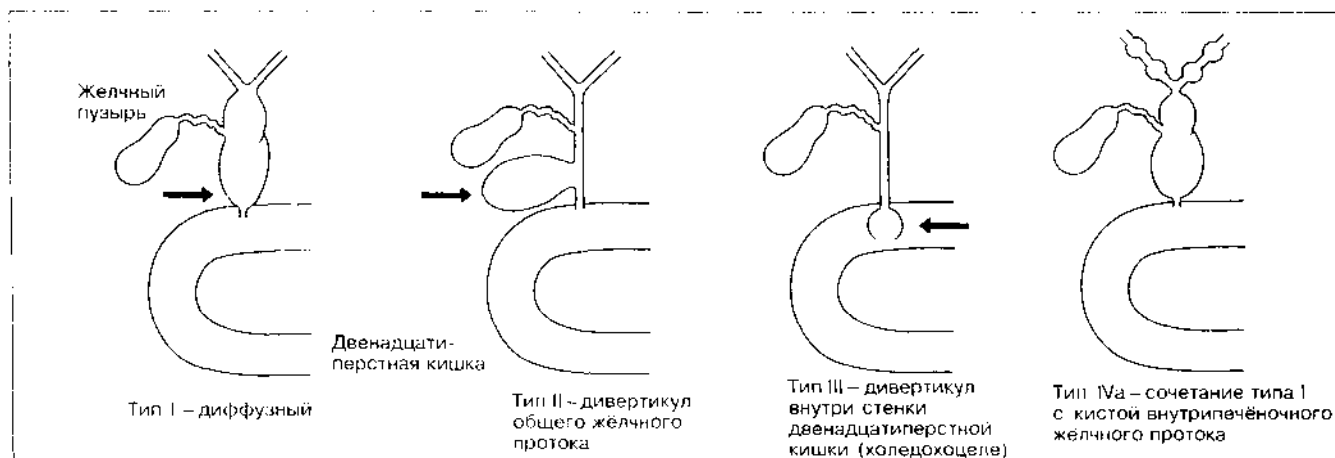


Рис. 30-12. Классификация типов врожденной дилатации жёлчных путей (кист общего жёлчного протока) (тип IVb — это сочетание типов I и III).

проявляется преходящими эпизодами желтухи, болями на фоне объёмного образования в животе. У детей чаще, чем у взрослых (соответственно в 82 и 25% случаев), отмечается по крайней мере два признака из этой «классической» триады. Хотя ранее заболевание относили к разряду детских, в настоящее время его чаще диагностируют у взрослых. В четверти случаев первыми проявлениями служат симптомы панкреатита [26]. Кисты общего жёлчного протока чаще развиваются у японцев и других восточных народов.

Желтуха носит перемежающийся характер, относится к холестатическому типу и сопровождается лихорадкой. Боль коликообразная, локализуется в основном в правом верхнем квадранте живота. Объёмное образование обусловлено кистой, выявляется в правом верхнем квадранте живота, имеет разные размеры и плотность.

Кисты общего жёлчного протока могут сочетаться с врождённым фиброзом печени или болезнью Кароли. Важное значение имеют нарушения дренажа жёлчи и секрета поджелудочной железы, особенно если протоки соединяются под прямым или острым углом [33].

Методы визуализации

При обзорной рентгенографии брюшной полости выявляют мягкотканное образование. У младенцев при сканировании с производными иминодиацетата или при УЗИ кисту иногда можно выявить *in utero* или в послеродовом периоде. У детей более старшего возраста и взрослых кисту выявляют при УЗИ или КТ. Все методы диагностики могут давать ложноотрицательный результат [40]. Диагноз подтверждают при чрескожной или эндоскопической холангиографии (рис. 30-13).



Рис. 30-13. Эндоскопическая холангиограмма женщины 21 года, страдающей кистой общего жёлчного протока типа I. Видно значительное расширение общего жёлчного протока, дренаж кисты свободный. Заболевание проявилось острым панкреатитом.

Лечение

В связи с риском развития аденокарциномы или плоскоклеточного рака методом выбора является иссечение кисты [26]. Дренаж жёлчи восстанавливают с помощью холедохоеюностомии с наложением анастомоза с выключенной по Ру петлей кишки.

Наложение анастомоза кисты с кишкой без её иссечения проще, но после операции часто развивается холангит, а в дальнейшем формируются стриктуры протоков и образуются камни. Сохраняется риск развития карциномы, возможно связанный с дисплазией и метаплазией эпителия [45].

Микрогамартома (комплексы фон Мейенберга)

Обычно микрогамартумы не проявляются клинически и выявляются случайно или при аутопсии. Изредка они могут сочетаться с портальной гипертензией. Возможно сочетание микрогамартомы с медуллярными губчатыми почками, а также с поликистозом.

Гистологически микрогамартома состоит из скопления жёлчных протоков, выстланных кубическим эпителием, в просвете которых часто содержится сгущённая жёлчь (рис. 30-14). Эти билиарные структуры окружены стромой, состоящей из зрелого коллагена. Обычно они локализуются внутри портальных трактов или поблизости от них. Гистологическая картина напоминает врождённый фиброз печени, но имеющий локализованный характер.

Методы визуализации

На артериограммах печени при множественных микрогамартомах артерии выглядят растянутыми, сосудистый рисунок в венозной фазе усилен.

Карцинома как осложнение поликистозной болезни

Опухоли могут развиваться при микрогамартомах, врожденном фиброзе печени, болезни Кароли [13], кисте общего желчного протока [26]. При непаразитарных кистах [31] и поликистозе печени карцинома развивается редко. Вероятность злокачественного перерождения повышается в участках, где эпителий контактирует с желчью.

Одиночные непаразитарные кисты печени

По мере появления новых методов визуализации частота выявления одиночных кист увеличивается. Вероятно, они представляют собой вариант поликистозной болезни печени.

Стенка кист разделена на части, что позволяет предполагать их происхождение из поликистозного конгломерата. Фиброзная капсула содержит aberrantные желчные протоки и кровеносные сосуды. Содержимое кист может быть различным – от бесцветного до коричневого, с разрушенными элементами крови. Киста выглядит как гладкое блестящее объемное образование серо-голубого цвета, расположенное обычно на нижней поверхности переднего сегмента правой доли. Давление в полости кисты низкое в отличие от эхинококковой кисты, в которой давление высокое.

Клинические проявления отмечаются редко; они связаны с растяжением брюшной стенки или сдавлением близлежащих органов, а также желчных протоков (что приводит к эпизодам желтухи). Больного следует успокоить.

Киста проявляется клинически при разрыве [1] или кровоизлиянии в её полость, что происходит



Рис. 30-14. Микрогамартома печени. Скопления желчных канальцев выстланы кубическим эпителием и окружены зрелой фиброзной тканью. Окраска гематоксилином и эозином, x180 [43].

чрезвычайно редко. Иссечение кисты показано только при развитии осложнений.

Другие виды кист

Другие виды кист встречаются очень редко, имеют небольшие размеры и располагаются поверхностно. Их содержимое различно в зависимости от вызвавшей причины. К появлению жёлчных кист может приводить длительная внепеченочная билиарная обструкция любой этиологии.

Печёночные кисты могут образовываться из желез, прилежащих к жёлчным протокам, особенно при портальной гипертензии [50]. Они могут вызывать обструктивную желтуху.

Геморрагические кисты — это обыкновенные кисты, в полость которых произошло кровоизлияние. Они могут образовываться также после травм печени. Мелкие кистозные полости, содержащие кровь, отмечаются после пункционной биопсии печени.

Кисты, содержащие лимфу, возникают при обструкции или врождённой дилатации лимфатических сосудов печени. Обычно они располагаются на поверхности печени.

Билиарная цистаденома и цистаденокарцинома встречаются редко (см. главу 28). При дегенерации и размягчении метастазов опухолей могут развиваться злокачественные псевдокисты.

Врождённые аномалии жёлчных путей

Печень и жёлчные пути образуются из почкообразного выроста вентральной стенки первичной передней кишки, расположенного краниальнее желточного мешка. Из двух плотных клеточных ростков образуются правая и левая доли печени, а из удлинённого дивертикула — печёночные и общий жёлчный протоки. Жёлчный пузырь образуется из более мелкого клеточного скопления в этом же дивертикуле. Уже на ранних этапах внутриутробного развития жёлчные пути проходимы, но впоследствии пролиферирующий эпителий закрывает их просвет. Со временем происходит повторное открытие просвета, которое начинается одновременно в разных участках плотного зачатка жёлчного пузыря и постепенно распространяется на все жёлчные пути. К 5-й неделе образование пузырного, общего жёлчного и печёночных протоков завершается, и к 3-му месяцу внутриутробного периода печень плода начинает секретировать жёлчь.

Большинство врождённых аномалий могут быть связаны с нарушением исходного отпочкования от первичной передней кишки или с нарушением повторного открытия просвета плотного жёлчного пузыря и жёлчного дивертикула (табл. 30–3).

Таблица 30–3. Классификация врождённых аномалий жёлчных путей

Аномалии выроста первичной передней кишки Отсутствие выроста

Отсутствие жёлчных протоков

Отсутствие жёлчного пузыря Дополнительные выросты или расщепление выроста

Дополнительный жёлчный пузырь

Двудольный жёлчный пузырь

Дополнительные жёлчные протоки Миграция выроста влево (в норме вправо)

Левостороннее расположение жёлчного пузыря

Аномалии формирования просвета из плотного жёлчного выроста

Нарушение формирования просвета жёлчных протоков Врождённая облитерация жёлчных протоков Врождённая облитерация пузырного протока Киста холедоха Нарушение формирования просвета жёлчного пузыря

Рудиментарный жёлчный пузырь Дивертикул дна пузыря Серозный тип «фригийского колпака» Жёлчный пузырь в форме песочных часов

Сохранение пузырно-печёночного протока Дивертикул тела или шейки жёлчного пузыря

Сохранение внутripеченочно расположенного жёлчного пузыря

Аномалии закладки зачатка жёлчного пузыря Ретросерозный тип «фригийского колпака»

Дополнительные складки брюшины Врождённые спайки Блуждающий жёлчный пузырь

Аномалии печёночной и пузырной артерий Дополнительные артерии

Аномальное расположение печёночной артерии относительно пузырного протока

Эти врождённые аномалии обычно не имеют клинического значения. Иногда аномалии жёлчных путей вызывают застой жёлчи, воспаление и образование жёлчных камней [10]. Это имеет значение для рентгенологов и хирургов, оперирующих на жёлчных путях или выполняющих трансплантацию печени.

Аномалии жёлчных путей и печени могут сочетаться с другими врождёнными аномалиями, в том числе с пороками сердца, полидактилией и поликистозом почек. Развитие аномалий жёлчных путей может быть связано с вирусными инфекциями у матери, например с краснухой.

Отсутствие жёлчного пузыря [37]

Различают два типа этой редкой врождённой аномалии.

Аномалии типа I связаны с нарушением отхождения жёлчного пузыря и пузырного протока из печёночного дивертикула передней кишки. Эти аномалии часто сочетаются с другими аномалиями жёлчевыводящей системы.

Аномалии типа II связаны с нарушением формирования просвета в плотном зачатке жёлчного пузыря. Обычно они сочетаются с атрезией внепеченочных жёлчных протоков. Жёлчный пузырь имеется, только в *рудиментарном состоянии*. Эти аномалии выявляются у младенцев с признаками врождённой атрезии жёлчных путей.

В большинстве случаев у таких детей имеются и другие серьёзные врождённые аномалии. Взрослые обычно не имеют других аномалий. В некоторых случаях возможны боли в правом верхнем квадранте живота или желтуха. Невозможность выявить жёлчный пузырь при УЗИ иногда расценивают как заболевание жёлчного пузыря и направляют больного на операцию. Врачу следует помнить о возможности агенезии или эктопической локализации жёлчного пузыря. Важнейшее значение для установления диагноза имеет холангиография. Невыявление жёлчного пузыря во время операции не может служить доказательством его отсутствия. Жёлчный пузырь может располагаться внутри печени, скрываться выраженными спайками, атрофироваться вследствие холецистита.

Следует провести интраоперационную холангиографию.

Двойной жёлчный пузырь

Двойной жёлчный пузырь встречается очень редко. При эмбриональном развитии в печёночном или общем жёлчном протоке часто образуются мелкие карманы. Иногда они сохраняются и образуют второй жёлчный пузырь, имеющий собственный пузырный проток (рис. 30-15), который может проходить непосредственно через ткань печени. Если карман образуется из пузырного протока, два жёлчных пузыря имеют общий Y-образный пузырный проток.

Двойной жёлчный пузырь можно выявить с помощью различных методов визуализации. В дополнительном органе часто развиваются патологические процессы.

Двудольный жёлчный пузырь [27] – чрезвычайно редкая врождённая аномалия. В эмбриональном периоде происходит удвоение зачатка жёлчного пузыря, но исходное соединение сохраняется и образуются два отдельных самостоятельных пузыря с общим пузырным протоком.

Аномалия не имеет клинического значения.

Дополнительные жёлчные протоки

Дополнительные жёлчные протоки встречаются редко. Дополнительный проток обычно относится к правым отделам печени и соединяется с общим печёночным протоком на отрезке между его началом и местом впадения пузырного протока (см. рис.

32-1, с). Однако он может соединяться с пузырным протоком, жёлчным пузырем или общим жёлчным протоком.

Пузырно-печёночные протоки образуются вследствие сохранения существующего у плода соединения жёлчного пузыря с паренхимой печени при нарушении реканализации просвета правого и левого печёночных протоков [22]. Отток жёлчи обеспечивается пузырным протоком, впадающим непосредственно в сохранённый печёночный или общий печёночный проток или в двенадцатиперстную кишку.

Наличие дополнительных протоков необходимо учитывать при операциях на жёлчных путях и трансплантации печени, поскольку при случайной их перевязке или пересечении могут развиваться стриктуры или фистулы.

Левостороннее расположение жёлчного пузыря

При этой редко встречающейся аномалии жёлчный пузырь располагается под левой долей печени слева от серповидной связки [30]. Он образуется, когда в эмбриональном периоде зачаток от печёночного дивертикула мигрирует не вправо, а влево. В то же время возможно независимое образование второго жёлчного пузыря из левого печёночного протока при нарушении развития или регрессировании нормально расположенного жёлчного пузыря.

При транспозиции внутренних органов сохраняется нормальное взаиморасположение жёлчного пузыря и печени, находящихся в левой половине живота.

Левостороннее расположение жёлчного пузыря не имеет клинического значения.

Синусы Рокитанского–Ашоффа

Синусы Рокитанского–Ашоффа представляют собой грыжеподобные выпячивания слизистой оболочки жёлчного пузыря через мышечный слой (интрамуральный дивертикулёз), которые бывают особенно выражены при хроническом холецистите, когда давление в просвете пузыря повышается. При пероральной холецистографии синусы Рокитанского–Ашоффа напоминают венец вокруг жёлчного пузыря.

Складчатый жёлчный пузырь

Жёлчный пузырь в результате резкого перегиба в области дна деформируется таким образом, что напоминает так называемый *фригийский колпак* [6].

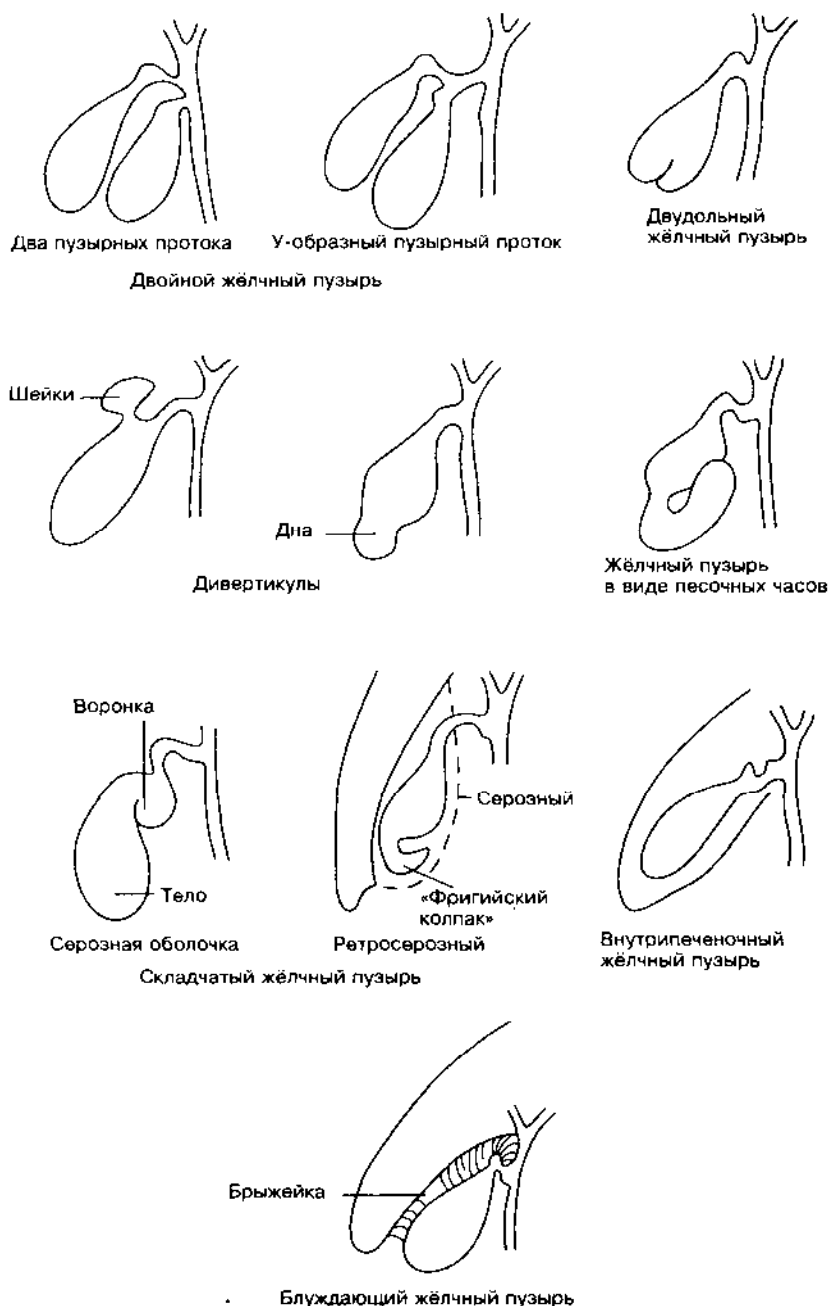


Рис. 30-15. Врождённые аномалии жёлчного пузыря.

Фригийский колпак — это коническая шапочка или колпак с изогнутой или наклоненной кпереди верхушкой, которую носили древние фригийцы; его называют «колпаком свободы» (*Оксфордский толковый словарь английского языка*). Выделяют две разновидности аномалии. 1. *Изгиб между телом и дном* — ретросерозный «фригийский колпак» (см. рис. 30-15). Его причиной является образование аномальной складки жёлчного пузыря внутри эмбриональной ямки.

2. *Изгиб между телом и воронкой* — серозный «фригийский колпак» (см. рис. 30-15). Его причина — аномальной изгиб самой ямки на ранних этапах развития. Изгиб жёлчного пузыря фиксируется фетальными связками или остаточными септами, образующимися вследствие задержки формирования просвета в плотном эпителиальном зачатке жёлчного пузыря.

Опорожнение складчатого жёлчного пузыря не нарушено, поэтому аномалия не имеет клинического значения [6]. О ней следует знать, чтобы правильно интерпретировать данные холецистографии.

Жёлчный пузырь в виде песочных часов. Вероятно, эта аномалия является разновидностью «фригийского колпака», предположительно серозного типа, только более выраженной. Постоянство положения дна во время сокращения и небольшие размеры сообщения между двумя частями жёлчного пузыря свидетельствуют о том, что это фиксированная врождённая аномалия.

Дивертикулы жёлчного пузыря и протоков

Дивертикулы тела и шейки могут исходить из сохраняющихся пузырно-печёночных протоков, которые в норме в эмбриональном периоде соединяют жёлчный пузырь с печенью.

Дивертикулы дна образуются при неполном повторном формировании просвета в плотном эпителиальном зачатке жёлчного пузыря. При перетягивании неполной перегородкой области дна жёлчного пузыря образуется небольшая полость (см. рис. 30-15).

Эти дивертикулы встречаются редко и не имеют клинического значения. Врождённые дивертикулы следует отличать от *псевдодивертикулов*, развивающихся при заболеваниях жёлчного пузыря в результате его частичной перфорации. Псевдодивертикул в таком случае обычно содержит крупный жёлчный камень.

Внутрипеченочное расположение жёлчного пузыря

Жёлчный пузырь в норме окружён тканью печени до 2-го месяца внутриутробного развития; в дальнейшем он занимает положение вне печени. В некоторых случаях внутрипеченочное расположение жёлчного пузыря может сохраняться. Жёлчный пузырь располагается выше, чем в норме, и в большей или меньшей степени окружён тканью печени, но не полностью. В нем часто развиваются патологические процессы, поскольку его сокращения затруднены, что способствует инфицированию и последующему образованию жёлчных камней.

Врождённые спайки жёлчного пузыря

Врождённые спайки жёлчного пузыря встречаются очень часто. Они представляют собой листки брюшины, которые формируются во время эмбрионального развития при растяжении передних отделов брыжейки, образующих малый сальник. Спайки могут проходить от общего жёлчного протока в латеральном направлении поверх жёлчного пузыря к двенадцатиперстной кишке, к печёчному изгибу толстой кишки и даже к правой доле печени, вероятно, закрывая сальниковое отверстие (винслово отверстие). При менее выраженных изменениях спайки распространяются от малого сальника через пузырный проток и спереди к жёлчному пузырю или образуют брыжейку жёлчного пузыря («блуждающий» жёлчный пузырь).

Эти спайки не имеют клинического значения. При оперативных вмешательствах их не следует принимать за воспалительные спайки.

Блуждающий жёлчный пузырь и перекрут жёлчного пузыря

В 4–5% случаев у жёлчного пузыря имеется поддерживающая его мембрана. Брюшина охватывает жёлчный пузырь и сходится в виде двух листков, образуя складку или брыжейку, фиксирующую жёлчный пузырь к нижней поверхности печени. Эта складка может позволять жёлчному пузырю «висеть» на 2–3 см ниже поверхности печени.

Подвижный жёлчный пузырь может поворачиваться, что приводит к его *перекруту*. При этом кровоснабжение пузыря нарушается, вследствие может развиваться инфаркт.

Перекрут жёлчного пузыря обычно происходит у худых пожилых женщин. По мере старения жировой слой сальника уменьшается, а снижение тонуса мышц брюшной полости и таза приводит к значительному смещению органов брюшной полости в кау-

дальном направлении. Жёлчный пузырь, имеющий брыжейку, может перекручиваться. Это осложнение может развиваться в любом, в том числе и в детском, возрасте.

Перекрут проявляется внезапными сильными болями постоянного характера в эпигастральной области и правом подреберье, иррадиирующими в спину и сопровождающимися рвотой и коллапсом. Пальпируется опухолевидное образование, напоминающее увеличенный жёлчный пузырь, которое может исчезнуть в течение нескольких часов. Показана холецистэктомия.

Рецидивы неполного перекрута сопровождаются острыми эпизодами описанных выше симптомов. При УЗИ или КТ жёлчный пузырь локализуется в нижней части живота и даже в полости таза, удерживаясь на длинном, изогнутом книзу пузырном протоке. Показана холецистэктомия на ранних сроках жизни.

Аномалии пузырного протока и пузырной артерии

В 20% случаев *пузырный проток* соединяется с общим печёночным протоком не сразу, располагаясь параллельно ему в одном соединительнотканном туннеле. Иногда он спирально обвивается вокруг общего печёночного протока.

Эта аномалия имеет очень большое значение для хирургов. Пока не будет тщательно отделён пузырный проток и выявлено место его соединения с общим печёночным протоком, сохраняется риск перевязки общего печёночного протока с катастрофическими последствиями.

Пузырная артерия может отходить не от правой печёочной артерии, как в норме, а от левой печёочной или даже от гастродуоденальной артерии. Дополнительные пузырные артерии обычно отходят от правой печёочной артерии. В этом случае хирург также должен быть внимателен, выделяя пузырную артерию.

Глава 31. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И ХОЛЕЦИСТИТ

Состав жёлчных камней

Выделяют три основных типа жёлчных камней: холестериновые, чёрные пигментные и коричневые пигментные (табл. 31-1 и рис. 31-1). В западных странах чаще встречаются холестериновые камни. Несмотря на то что главным компонентом холестериновых камней является холестерин (51–99%), в них, как и в камнях других типов, в различных пропорциях встречаются такие компоненты, как карбонат, фосфат, билирубинат и пальмитат кальция, фосфолипиды, гликопротеины и мукополисахариды [124]. Поданным кристаллографии, холестерин в жёлчных камнях присутствует в форме моногидрата и в безводной форме. Природа ядра камня не установлена. Предполагалась роль пигментов, гликопротеина или аморфного материала.

Остаётся неясным, благодаря чему нерастворимый в воде холестерин удерживается в жёлчи в растворённом состоянии и какие механизмы приводят к его осаждению и образованию жёлчных камней.

Состав жёлчи

В жёлчи *холестерин* присутствует в свободной незатерифицированной форме. Его концентрация не зависит от уровня холестерина в сыворотке. В малой степени на неё влияют пул жёлчных кислот и скорость их секреции.

Фосфолипиды жёлчи нерастворимы в воде и включают в себя лецитин (90%) и небольшое количество лизолецитина (3%) и фосфатидилэтаноламина (1%). Фосфолипиды гидролизуются в кишечнике и не вовлекаются в энтерогепатическую циркуляцию. Жёлчные кислоты регулируют их экскрецию и стимулируют синтез.

Жёлчными кислотами являются тригидроксихолевая и дигидроксиксенодезоксиколовая кислоты. Они связываются с глицином и таурином и под действием кишечной микрофлоры разлагаются до вторичных жёлчных кислот — дезоксиколовой и литохолевой. Холевая, хенохолевая и дезоксиколовая кислоты всасываются и подвергаются enteroгепатической циркуляции (до 6–10 раз в сутки) [38]. Литохолевая кислота всасывается плохо, поэтому в жёлчи присутствует в малом количестве. Пул жёлчных кислот составляет в норме 2,5 г, а ежедневная продукция холевой и хенодезоксиколовой кислот — в среднем около 330 и 280 мг соответственно.

Регуляция синтеза жёлчных кислот сложна и, возможно, происходит по механизму отрицательной обратной связи с количеством жёлчных солей и холестерина, которые поступают в печень из кишечника. Синтез жёлчных кислот подавляется приёмом их солей и усиливается при прерывании enteroгепатической циркуляции.

Факторы, влияющие на образование холестериновых камней

На образование холестериновых камней влияют три основных фактора (рис. 31-2): перенасыщенность печёночной жёлчи холестерином, осаждение моногидрата холестерина в виде кристаллов и нарушение функции жёлчного пузыря.

Таблица 31-1. Классификация жёлчных камней

	Холестериновые	Чёрные пигментные	Коричневые пигментные
Локализация	Жёлчный пузырь и жёлчные протоки	Жёлчный пузырь и жёлчные протоки	Жёлчные протоки
Основные компоненты	Холестерин	Полимер билирубинового пигмента	Билирубинат кальция
Консистенция	Кристаллы с ядром	Твёрдые	Мягкие, крошатся
Рентгеноконтрастные жёлчные камни	15%	60%	0%
Сочетание с инфекцией	Редко	Редко	Как правило
Сочетание с другими патологическими изменениями	См. рис. 31-2	Гемолиз, цирроз печени	Хроническое частичное нарушение оттока жёлчи

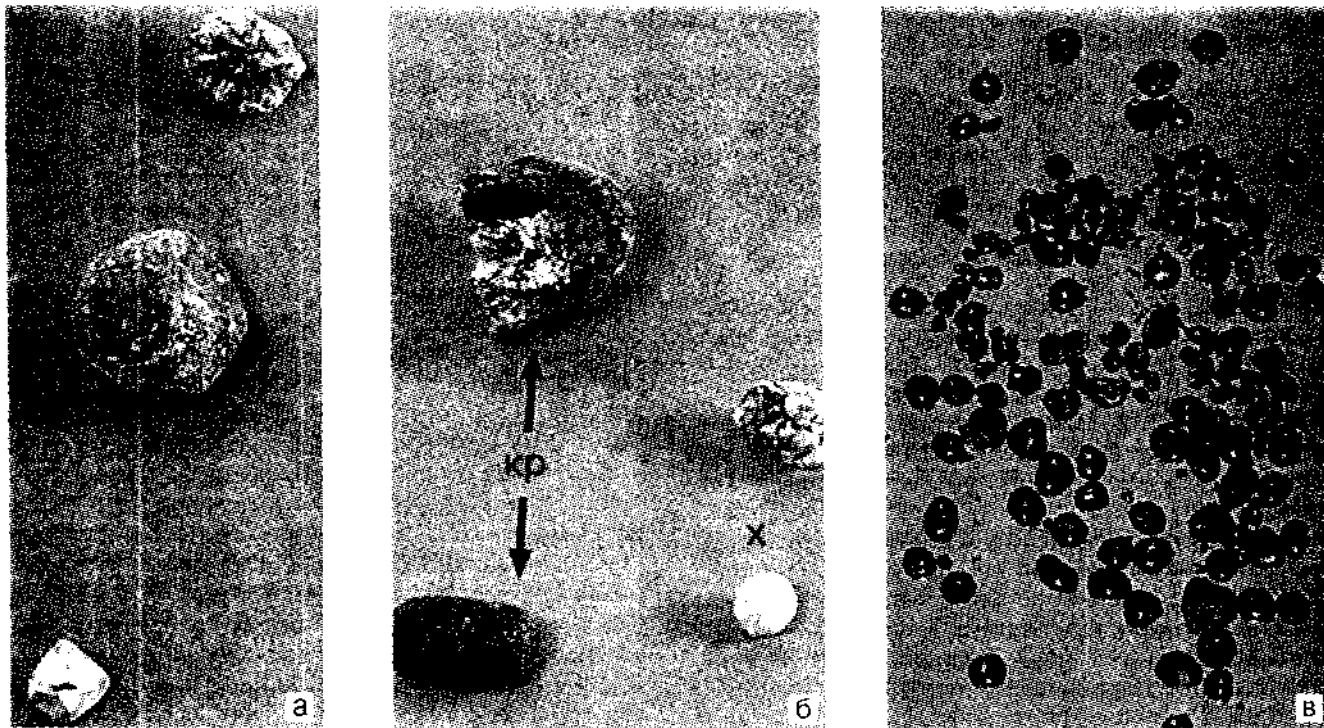


Рис. 31-1. Типы жёлчных камней, а — два фасетчатых холестериновых камня. На фрагменте сверху видна слоистая структура за счёт отложений кристаллов холестерина; б — камни, извлечённые из общего жёлчного протока: кр — коричневый пигментный камень, х — холестериновый камень; в — чёрный пигментный камень. См. также цветную иллюстрацию на с. 792.

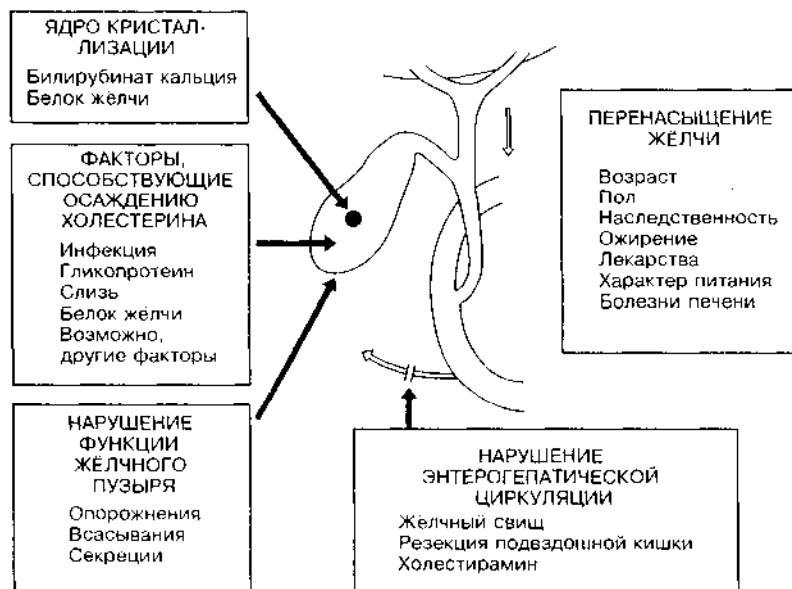


Рис. 31-2. Факторами, влияющими на образование холестериновых камней, являются перенасыщение жёлчи холестерином, наличие ядра кристаллизации, осаждение вокруг него кристаллов холестерина, нарушение функции жёлчного пузыря и enteroгепатической циркуляции жёлчных солей.

Жёлчь на 85–95% состоит из воды. Холестерин, который нерастворим в воде и в норме находится в жёлчи в растворённом состоянии, секретируется канальцевой мембраной в виде однослойных фосфолипидных пузырьков (рис. 31-3) [81, 182]. В печёночной жёлчи, не насыщенной холестерином и содержащей достаточное количество жёлчных кислот, пузырьки растворяются до липидных *мицелл* со смешанным составом. Последние имеют гидрофильную наружную поверхность и гидрофобную внутреннюю поверхность, содержащую холестерин. С включением фосфолипидов в стенки мицелл происходит их рост. Эти смешанные мицеллы способны удерживать холестерин в термодинамически стабильном состоянии [21]. Такое состояние характеризуется низким индексом насыщения холестерином, который рассчитывается из молярного соотношения холестерина, жёлчных кислот и фосфолипидов.

При высоком индексе насыщения холестерином (при перенасыщении жёлчи холестерином или снижении концентрации жёлчных кислот) холестерин не может быть транспортирован в виде смешанных мицелл. Его избыток транспортируется в фосфолипидных пузырьках (рис. 31-4) [132], которые нестабильны и могут агрегироваться [58]. При этом формируются крупные многослойные пузырьки, из которых и осаждаются кристаллы моногидрата холестерина.

Процесс агрегации и слияния пузырьков и факторы, влияющие на него и на кристаллизацию холестерина, остаются невыясненными [130]. Важность этих процессов подчёркивает тот факт, что необходимое условие возникновения жёлчных камней — перенасыщение жёлчи холестерином — не является единственным звеном патогенеза. Жёлчь часто бывает перенасыщена холестерином и при отсутствии холестериновых камней [70].

Тем не менее в западных странах почти у всех больных желчнокаменной болезнью находят перенасыщение жёлчи холестерином вследствие возрастания отношения холестерин/жёлчные кислоты. У большинства больных основным нарушением является снижение секреции жёлчных кислот печенью, которое вызвано уменьшением их общего пула [190]. Более интенсивная энтерогапатическая циркуляция жёлчных кислот подавляет их синтез.

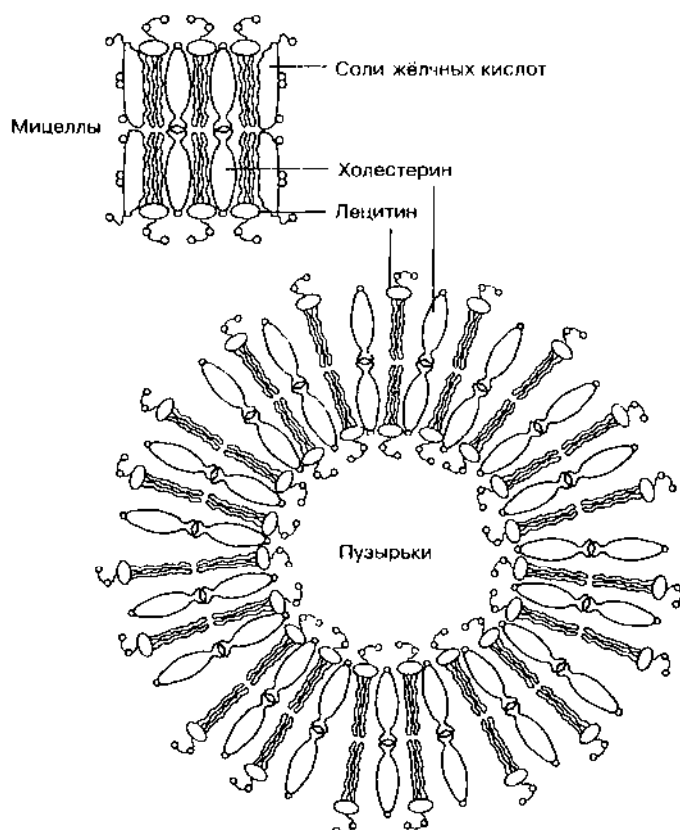


Рис. 31-3. Строение смешанных мицелл и холестерино-фосфолипидных пузырьков.

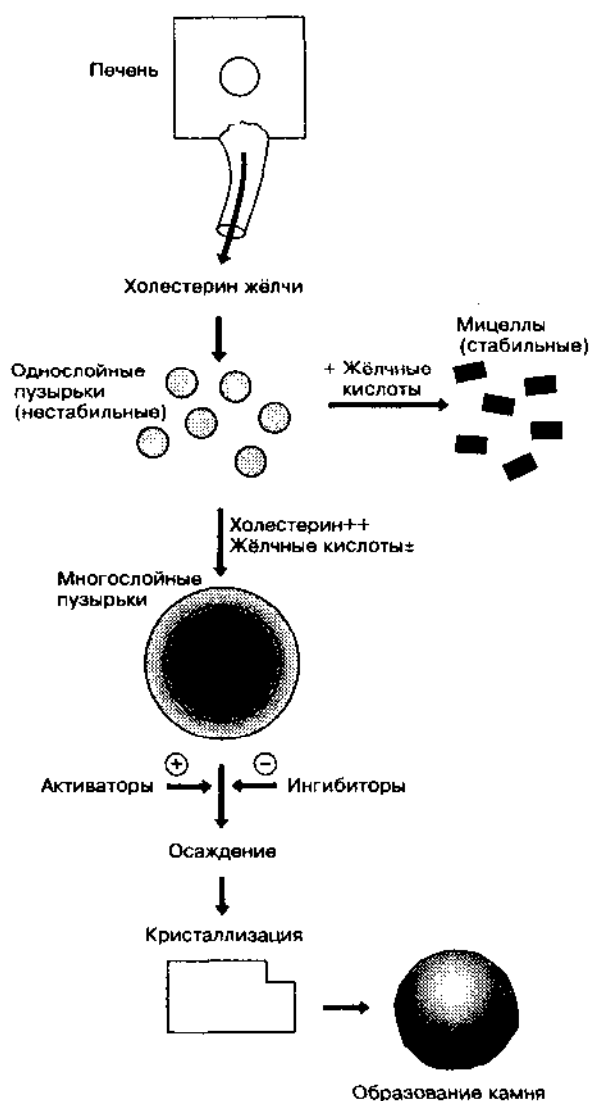


Рис. 31-4. Кристаллизация холестерина в жёлчи.

Осаждение холестерина

Осаждение кристаллов моногидрата холестерина из многослойных пузырьков является ключевым звеном образования жёлчных камней. При этом способность жёлчи активизировать или подавлять осаждение играет большую роль, чем её перенасыщение холестерином. Время, необходимое для осаждения (время осаждения) у больных с жёлчными камнями существенно меньше такового при отсутствии жёлчных камней [69], а при множественных конкрементах оно меньше, чем при одиночных [83]. Взаимодействие факторов, приводящих к осаждению холестерина, является сложным. В литогенной жёлчи повышена концентрация белка [172]. К белкам, ускоряющим осаждение (пронуклеаторам), относятся муцин жёлчного пузыря [4], N-аминопептидаза [126, 128], кислый α_1 -гликопротеин [2], иммуноглобулин и фосфолипаза C [130]. Аспирин уменьшает продукцию слизи жёлчным пузырём [146], поэтому он, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, тормозит образование жёлчных камней [71]. К факторам, замедляющим осаждение (ингибиторам) относятся аполипопротеины A1 и A2 [87] и гликопротеин с молекулярной массой 120 кДа [129]. Роль взаимодействия pH и концентрации кальциевых ионов в образовании камней *in vivo* ещё предстоит установить.

Урсодезоксихолевая кислота, равно как и уменьшение насыщения жёлчи холестерином, также увеличивает время осаждения, что может быть использовано для профилактики рецидивов желчнокаменной болезни [82].

В центре холестериновых камней находится билирубин, что позволяет думать о возможности осаждения кристаллов холестерина в жёлчном пузыре на белково-пигментные комплексы.

Функция жёлчного пузыря

В промежутках между приёмами пищи жёлчный пузырь наполняется жёлчью из печени, концентрирует её и во время еды выбрасывает в двенадцатиперстную кишку. В норме жёлчный пузырь освобождается от жёлчной замазки и продуктов распада, способных провоцировать образование жёлчных камней, особенно у людей с перенасыщенной холестерином жёлчью и коротким временем осаждения. Жёлчь из печени концентрируется за счёт всасывания Na^+ , Cl^- и HCO_3^- в виде почти изотонического раствора. Активный транспорт натрия и хлора слизистой оболочкой жёлчного пузыря сопряжён с осмотической диффузией воды из внеклеточного пространства. Концентрации жёлчных кислот, билирубина и холестерина, для которых стенка жёлчного пузыря фактически непроницаема, могут возрасти в 10 раз и более, но не обязательно в одинаковой степени. Поэтому по мере сгущения жёлчи и всасывания большого количества холестерина индекс насыщения жёлчи холестерином может снизиться. Индекс насыщения карбонатом кальция также снижается в связи с закислением жёлчи [167].

Сокращение жёлчного пузыря находится под холинергическим и гуморальным контролем [100]. *Холецистокинин* (ХЦК), выделенный из тонкой кишки, вызывает сокращение и опорожнение жёлчного пузыря, усиливает секрецию жидкости и разведение жёлчи. *Атропин* снижает сократительную реакцию жёлчного пузыря на ХЦК [73]. Селективный антагонист *ХЦК локсиглюмид* замедляет как опорожнение жёлчного пузыря после еды, так и его сокращение под действием аналога ХЦК церулетид. Из других гормонов, влияющих на жёлчный пузырь, можно назвать мотилин (стимулятор) и соматостатин (ингибитор).

Связь между нарушением опорожнения жёлчного пузыря и повышением частоты образования жёлчных камней (холелитиаза) у больных, находящихся на длительном парентеральном питании, и у беременных свидетельствует о том, что застой в жёлчном пузыре является одним из факторов возникновения жёлчных камней. Данные о моторной функции жёлчного пузыря у больных с холестериновыми камнями оказались противоречивыми. Возможно, это объясняется различными методами исследования (ультразвуковое исследование — УЗИ, сцинтиграфия) и индивидуальными особенностями больных. В целом при желчнокаменной болезни объём жёлчного пузыря натошак и после еды увеличен [141]. Анализ результатов одновременного УЗИ и сцинтиграфии заставил усомниться в традиционных взглядах на функцию жёлчного пузыря и выявил её различия у здоровых людей и у больных желчнокаменной болезнью [80]. Концепция, согласно которой жёлчный пузырь опорожняется после еды и затем вновь заполняется между приёмами пищи, оказалась упрощённой. Данные УЗИ и сцинтиграфии свидетельствуют о непрерывном обновлении жёлчи благодаря заполнению и опорожнению жёлчного пузыря. Этот процесс обновления жёлчи замедлен при заболеваниях жёлчного пузыря, что вызывает стаз жёлчи и создаёт условия для осаждения и кристаллизации холестерина. Связаны эти изменения с ухудшением сократимости и тонуса жёлчного пузыря или с повышением сопротивления пузырного протока, неясно.

Полоски мышечной ткани из жёлчного пузыря, подвергшиеся действию жёлчи с повышенным содержанием холестерина, слабее реагируют на ХЦК [12], что объясняют уменьшением количества рецепторов ХЦК в мышечной оболочке.

Кристаллизация холестерина и образование жёлчной замазки предшествуют образованию жёлчных камней, поэтому ухудшение опорожнения жёлчного пузыря независимо от его механизмов будет способствовать камнеобразованию.

Жёлчная замазка (жёлчный сладж)

Жёлчной замазкой, или сладжем, называют густую взвесь кристаллов моногидрата холестерина, гранул билирубината кальция и других его солей [91]. Она само-

стоятельно исчезает у 70% больных [79]. У 20% развиваются желчнокаменная болезнь или острый холецистит. Неизвестно, может ли лечение, направленное на предупреждение жёлчной замазки, уменьшить частоту названных осложнений.

Роль инфекции

Хотя считают, что инфекция не играет существенной роли в образовании холестериновых камней, с помощью полимеразной цепной реакции бактериальная ДНК обнаруживается в камнях, содержащих менее 90% холестерина [174]. Возможно, бактерии способны деконъюгировать жёлчные соли, в результате жёлчные кислоты абсорбируются и растворимость холестерина уменьшается.

С инфекцией жёлчных путей связывают образование коричневых пигментных камней, в большинстве из которых при электронной микроскопии обнаруживают бактерии [95].

Возраст

Старение связано с учащением образования жёлчных камней, возможно из-за повышения содержания холестерина в жёлчи. К 75 годам у 20% мужчин и 35% женщин обнаруживают жёлчные камни [143], которые клинически проявляются обычно после 50–60 лет.

Сообщалось о выявлении пигментных и холестериновых камней у детей [88].

Наследственность

Независимо от возраста, массы тела и характера питания у родственников больных желчнокаменной болезнью жёлчные камни встречаются чаще, чем в общей популяции [50, 157]. Этот показатель в 2–4 раза превосходит ожидаемые величины.

Пол и уровень эстрогенов

У женщин, особенно в возрасте до 50 лет, жёлчные камни встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Многорожавшие женщины заболевают чаще, чем нерожавшие. Неполное опорожнение жёлчного пузыря на поздних сроках беременности приводит к увеличению его остаточного объёма, накоплению кристаллов холестерина и как следствие к образованию жёлчных камней. Во время беременности часто обнаруживают жёлчную замазку, что обычно не проявляется клинически и спонтанно разрешается после родов у двух третей женщин. В послеродовом периоде жёлчные камни находили в 8–12% случаев (в 9 раз чаще, чем в соответствующей контрольной группе) [183]. У трети женщин, у которых жёлчные камни были обнаружены на фоне функционирующего жёлчного пузыря, отмечались характерные симптомы заболевания. Маленькие камни исчезли самостоятельно в 30% случаев.

Пероральные контрацептивы приводят к усилению литогенных свойств жёлчи [13]. При длительном приёме пероральных контрацептивов заболевания жёлчного пузыря развиваются в 2 раза чаще, чем в контрольной группе [17]. Приём эстрогенсодержащих препаратов в постменопаузе значительно (в 2,5 раза) увеличивает заболеваемость желчнокаменной болезнью [18]. Отмечены повышение насыщения жёлчи холестерином и возникновение жёлчных камней у мужчин, получавших эстрогены по поводу рака предстательной железы [64]. В стенке жёлчного пузыря чело века были найдены эстрогеновые и прогестероновые рецепторы.

Ожирение

По-видимому, ожирение чаще встречается среди больных желчнокаменной болезнью, чем в общей популяции [103], являясь важным фактором риска у женщин моложе

50 лет. Ожирение сопровождается повышением синтеза и экскреции холестерина [162], но не связано с характерными изменениями остаточного объёма жёлчного пузыря после приёма пищи. У 50% больных с выраженным ожирением при абдоминальных операциях находят жёлчные камни [5].

Низкокалорийные диеты (2100 кДж в сутки) у больных с ожирением могут приводить к образованию камней жёлчного пузыря с характерной симптоматикой, а также жёлчной замазки [97]. Замечено, что похудание сопряжено с увеличением содержания в жёлчном пузыре муцина и кальция [166]. Для профилактики образования жёлчных камней при быстром уменьшении массы тела после шунтирующих операций на желудке используют урсодезоксихолевую кислоту [173].

Факторы питания

В западных странах образование жёлчных камней связывают с низким содержанием волокон в пище и более длительным прохождением пищи по желудочно-кишечному тракту [63]. Это приводит к повышению концентрации в жёлчи вторичных жёлчных кислот, например дезоксихолевой, что делает жёлчь более литогенной. Очищенные углеводы повышают насыщение жёлчи холестерином, тогда как небольшие дозы алкоголя оказывают обратное действие [179]. У вегетарианцев независимо от массы тела жёлчные камни обнаруживают реже [138].

Увеличение поступления холестерина с пищей повышает его содержание в жёлчи, однако отсутствуют эпидемиологические или диетологические данные, связывающие поступление холестерина с образованием жёлчных камней. Эндогенный холестерин, вероятно, является основным источником холестерина жёлчи.

Сывороточные факторы

Важнейшими факторами риска возникновения жёлчных камней, как холестеринových, так и пигментных, возможно даже более важными, чем масса тела, являются низкий уровень липопротеинов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов [176]. Высокая концентрация холестерина в сыворотке не влияет на риск возникновения жёлчных камней.

Эпидемиология (табл. 31-2)

В западных странах камни жёлчного пузыря встречаются у 10% населения. Этот показатель значительно ниже у негров и жителей восточных стран. Тем не менее изменение образа жизни приводит к увеличению частоты обнаружения у них камней жёлчного пузыря. В Японии переход от традиционной кухни к западной сопровождается уменьшением доли билирубиновых и увеличением доли холестериновых камней.

Самая высокая частота камней жёлчного пузыря отмечается у американских индейцев, что связывают с перенасыщенностью жёлчи холестерином [191].

Цирроз печени

Жёлчные камни встречаются в 30% случаев цирроза печени. Самый высокий риск возникновения камней с 5% ежегодной частотой их выявления наблюдается у больных с циррозом печени (в том числе алкогольным) группы С по Чайлду [46]. Объяснения этому пока не найдено. При любом печёночно-клеточном поражении отмечается та или иная степень гемолиза, и, несмотря на снижение секреции жёлчных кислот, у таких больных чаще образуются чёрные пигментные камни. Секреция фосфолипидов и холестерина также снижена, поэтому жёлчь не перенасыщена холестерином.

Таблица 31-2. Частота выявления жёлчных камней в зависимости от расовой принадлежности и места жительства

Очень высокая	Высокая	Умеренная	Низкая
США (североамериканские индейцы)	США (белые американцы)	США (афроамериканцы)	Греция
Чили	Великобритания	Япония	Египет
Швеция	Норвегия Австралия		Замбия
Чехословакия	Италия		

Поскольку холецистэктомия и вскрытие общего жёлчного протока у таких больных часто заканчиваются печёночной недостаточностью, эти вмешательства производятся только по жизненным показаниям, например при эмпиеме или перфорации жёлчного пузыря. При восходящем холангите показано эндоскопическое дренирование.

Прочие факторы

Резекция подвздошной кишки нарушает энтерогепатическую циркуляцию жёлчных солей, снижает их пул и ведёт к образованию жёлчных камней. Аналогичные изменения происходят при субтотальной и тотальной колэктомии [1091].

После *гастрэктомии* жёлчные камни образуются чаще [76].

Длительный приём холестирамина увеличивает потери жёлчных солей, приводя к снижению общего пула жёлчных кислот и холелитиазу.

Низкохолестериновые диеты, богатые ненасыщенными жирами и растительными стеринами, но бедные насыщенными жирами и холестерином, вызывают холелитиаз.

Лечение *клофибратом* увеличивает экскрецию холестерина и усиливает литогенность жёлчи.

При *парентеральном питании* наблюдаются расширение и гипокинезия жёлчного пузыря, содержащего камни [150].

Длительное лечение *октреотидом* вызывает холелитиаз у 13–60% больных с акромегалией. При этом наблюдаются перенасыщенность жёлчи холестерином, необычно короткое время осаждения и высокое содержание холестерина в камнях [74]. Помимо этого, нарушается опорожнение жёлчного пузыря [44].

Заключение

Холестериновые жёлчные камни образуются тогда, когда холестерин жёлчи не может удерживаться в растворенном состоянии. Такое состояние наблюдается при увеличении количества секретируемого холестерина или уменьшении общего пула жёлчных кислот. Нарушение равновесия между факторами, активизирующими и подавляющими осаждение холестерина в жёлчи, создаёт условия для кристаллизации холестерина и образования камней. Ухудшение моторной и других функций жёлчного пузыря превращает его в резервуар для формирования и роста камней.

Пигментные камни

Пигментными называют камни, которые содержат меньше 30% холестерина. Существуют чёрные и коричневые пигментные камни (см. табл. 31-1) [96].

Чёрные пигментные камни состоят в основном из полимера чёрного пигмента, фосфата и карбоната кальция без примесей холестерина. Механизм их образования до конца не ясен, хотя известна роль перенасыщенности жёлчи неконъюгированным били-

рубином, изменений pH и уровня кальция в жёлчи, а также избыточной продукции органической матрицы (гликопротеина) [96]. Чёрные пигментные камни составляют 20–30% от общего количества камней жёлчного пузыря и чаще встречаются у пожилых больных. Они могут мигрировать в жёлчные протоки. Образование чёрных пигментных камней характерно для хронического гемолиза, например для наследственной сфероцитарной или серповидно-клеточной анемии, искусственных сердечных клапанов и сосудистых протезов, всех форм цирроза печени, особенно алкогольного [19, 46]. Медикаментозное растворение чёрных пигментных камней находится на стадии экспериментальной разработки [96].

Коричневые пигментные камни содержат билирубинат кальция, полимеризованный в меньшей степени, чем в чёрных пигментных камнях, а также пальмитат и стеарат кальция и холестерин. Коричневые пигментные камни образуются в жёлчных протоках на фоне стаза жёлчи и инфекции, в жёлчном пузыре встречаются редко и обычно рентгенонегативны. Их образование связано с разложением диглюкуронида билирубина β -глюкуронидазой бактерий [96], в результате чего осаждается нерастворимый неконъюгированный билирубинат. Коричневые пигментные камни образуются выше стриктур (при склерозирующем холангите) или в расширенных участках жёлчных путей (при болезни Кароли). Образование коричневых пигментных камней при отсутствии заболеваний жёлчных путей связывают с юктапапиллярными дивертикулами двенадцатиперстной кишки [156]. Бактериальные включения обнаруживают более чем в 90% случаев. В восточных странах коричневые пигментные камни осложняют инвазию жёлчных путей *Clonorchis sinensis* и *Ascaris lumbricoides* и часто располагаются внутрипеченочно [120]. Из общего жёлчного протока их удаляют с помощью эндоскопической папиллосфинктеротомии, а из внутрипеченочных протоков – путём литотрипсии, чрескожного дренирования либо хирургически.

Визуализация жёлчных камней
(см. главу 29)

В отличие от камней почек, 90% которых являются рентгеноконтрастными, лишь 10% жёлчных камней визуализируются при рентгенографии (рис. 31–5). Возможность выявить камни с помощью

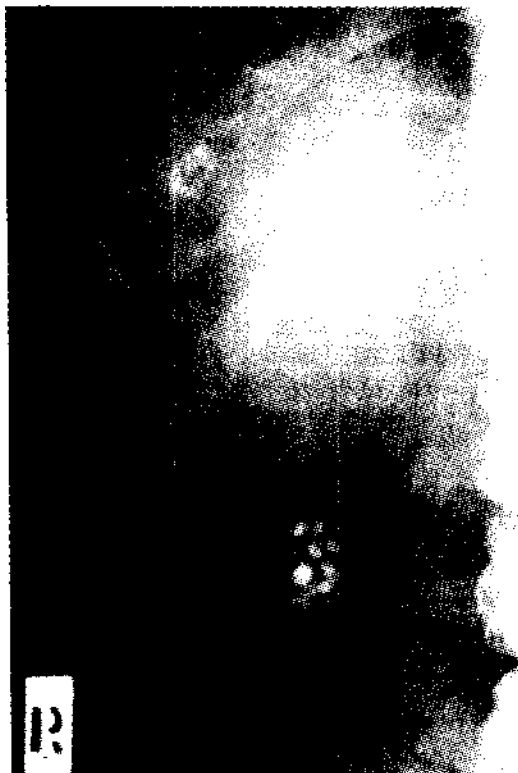


Рис. 31-5. Рентгеноконтрастные жёлчные камни на обзорной рентгенограмме живота. Терапия жёлчными кислотами противопоказана.

рентгенографии обусловлена содержанием в них кальция. Именно от количества кальция зависит степень рентгенопозитивности смешанных камней.

Жёлчных камней обычно несколько, и они имеют грани, хотя могут быть одичными и круглыми и заполнять весь жёлчный пузырь.

Как правило, виден кальцийсодержащий ободок по периферии, а центральная часть камня рентгенонегативна. Иногда можно обнаружить концентрические круги за счёт попеременного отложения холестерина и билирубината кальция. Изредка встречаются полости с газом, образующие внутри камня звёздчатый рисунок (симптом эмблемы «Мерседес-Бенц»).

УЗИ является методом выбора [62], точность которого составляет 90–95%. Камни выглядят эхо-генными очагами внутри жёлчного пузыря с акустическими тенями (см. рис. 29–3). УЗИ позволяет выявить утолщение стенки жёлчного пузыря, превышающее 5 мм, околопузырное скопление жидкости и другие признаки заболевания, например болезненность при надавливании (ультразвуковой симптом Мэрфи). Невозможность визуализировать жёлчный пузырь также свидетельствует о его патологии.

УЗИ как метод обнаружения камней жёлчного пузыря фактически вытеснило пероральную холецистографию, при которой конкременты выглядят дефектами наполнения, перемещающимися при изменении положения тела. В положении обследуемого стоя они могут плавать на поверхности контрастного вещества в виде слоя разрежения («плавающие» камни). Несмотря на то что по чувствительности пероральная холецистографии лишь слегка уступает УЗИ (85–90%), она неудобна для больного, требует больше времени, связана с побочными эффектами (тошнота, понос, дизурия) и облучением. Но, будучи более точным методом для определения размеров, количества камней и проходимости пузырного протока, эта методика применяется при отборе больных для медикаментозного растворения камней и на литотрипсию.

Компьютерная томография (КТ) может выявить жёлчные камни, но не является лучшей методикой их обнаружения. Однако она применяется для оценки степени кальцификации холестериновых камней у больных, отобранных на пероральную терапию жёлчными кислотами или дистанционную ударно-волновую литотрипсию.

Визуализация очень важна для дифференциальной диагностики желчнокаменной болезни и острого холецистита, поскольку «типичные» боли в правом подреберье не всегда обусловлены наличием камней в жёлчном пузыре.

Естественное течение желчнокаменной болезни (рис. 31–6)

Случаи бескаменного холецистита редки.

Определение «возраста» жёлчных камней по радиоактивному углероду, источником которого явился ядерный взрыв, показало, что от момента их образования до клинических проявлений, послуживших показанием к холецистэктомии, проходит примерно 12 лет [119].

До тех пор пока камни не сместятся в шейку жёлчного пузыря или в общий жёлчный проток, они не проявляются клинически («немые» камни).

Миграция камня в шейку жёлчного пузыря вызывает *обтурацию пузырного протока*, химическое раздражение слизистой оболочки жёлчного пузыря застаивающейся жёлчью и вторичную инфекцию. В зависимости от выраженности этих процессов развивается *острый или хронический холецистит*. Острый холецистит может постепенно разрешиться либо осложниться гангреной, перфорацией или эмпиемой жёлчного пузыря. Тем не менее летальность при первых клинических проявлениях желчнокаменной болезни низкая [30].

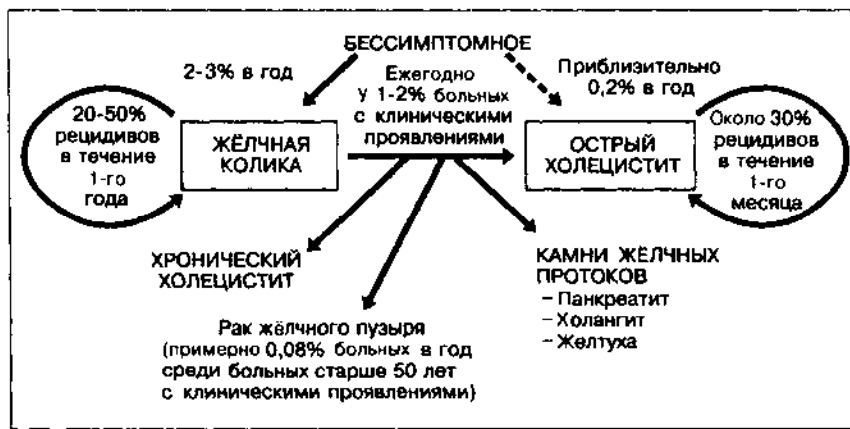


Рис. 31-6. Естественное течение желчнокаменной болезни.

После самостоятельного разрешения острого приступа развивается хроническое воспаление, которое впоследствии может обостряться.

Хотя хронический холецистит может клинически не проявляться, обычно наблюдаются диспепсические нарушения, которые сами по себе могут служить показанием для холецистэктомии. Последняя является радикальным методом лечения желчнокаменной болезни, но иногда осложняется эпизодом болей, *постхолецистэктомическим синдромом* или *травматической стриктурой общего жёлчного протока*.

При остром или, чаще, хроническом холецистите может образоваться *внутренняя жёлчная фистула*, когда камни через стенку жёлчного пузыря проникают в желудочно-кишечный тракт и удаляются оттуда с калом либо вызывают *желчнокаменную непроходимость кишечника*.

Камни, попавшие в общий жёлчный проток, могут свободно пройти в двенадцатиперстную кишку, послужить причиной острого панкреатита или остаться «немыми», но обычно они вызывают частичную *обструкцию общего жёлчного протока* с развитием перемежающейся обструктивной желтухи. Обструкция часто осложняется инфекцией и развитием холангита, который может иметь восходящий характер и приводить к образованию абсцессов печени.

«Немые» жёлчные камни

Камни жёлчного пузыря могут оставаться «немыми» и обнаруживаться случайно при визуализационных исследованиях или при обследовании по поводу других заболеваний. В таких случаях терапевты обычно предпочитают пассивную тактику, а хирурги предлагают операцию. Последующие исследования показывают, что «немые» камни редко проявляются клинически. В одном исследовании за 5 лет наблюдения «немые» камни клинически проявились лишь у 10% больных, причём холецистэктомия была выполнена лишь у 5% [107]. За 6 лет после установления диагноза прооперированы только половина больных с симптомами желчнокаменной болезни. По-видимому, больные могут длительное время терпеть неудобства, связанные с камнями жёлчного пузыря, и предпочитают их холецистэктомии. Клиническое проявление до того «немых» камней редко требует экстренного вмешательства.

Холецистэктомию не следует производить профилактически [144]. Выполнение её для предупреждения развития рака жёлчного пузыря, вызванного жёлчными камнями, неоправданно, так как риск его возникновения меньше риска самой операции [36].

Холецистэктомия

В результате операции удаляются жёлчные камни и факторы, способствующие их образованию. В США ежегодно производят около 500 000 холецистэктомий, что равносильно бизнесу с многомиллионным оборотом.

У большинства больных выполняют эндоскопическую холецистэктомию, внедрённую в конце 80-х годов, которая вытеснила «открытую» операцию [67, 102, 121]. К традиционной холецистэктомии прибегают при невозможности эндоскопической операции, поэтому хирург должен владеть навыками традиционной холецистэктомии.

При плановой традиционной холецистэктомии летальность у больных моложе 65 лет составляет 0,03%, у больных старше 65 лет — 0,5% [149]. Традиционная холецистэктомия представляет собой надёжный и эффективный метод лечения желчнокаменной болезни. Ревизия общего жёлчного протока, преклонный возраст (старше 75 лет), экстренная операция, предпринимаемая часто по поводу перфорации жёлчного пузыря и жёлчного перитонита, повышают риск вмешательства. Для снижения риска предложена тактика ранней плановой операции при клинических проявлениях желчнокаменной болезни, особенно у пожилых больных.

Для успеха холецистэктомии требуется наличие опытных ассистентов, удобного доступа, хорошего освещения и возможностей для интраоперационной холангиографии. Последняя выполняется только при клинических, рентгенологических и анатомических признаках камней в общем жёлчном протоке (холедохолитиаза) [59]. После вскрытия общего жёлчного протока целесообразно выполнить холедохоскопию, которая снижает вероятность оставления камней.

Лапароскопическая холецистэктомия

Под общим обезболиванием после нагнетания в брюшную полость углекислого газа вводят лапароскоп и инструментальные троакары (рис. 31-7).

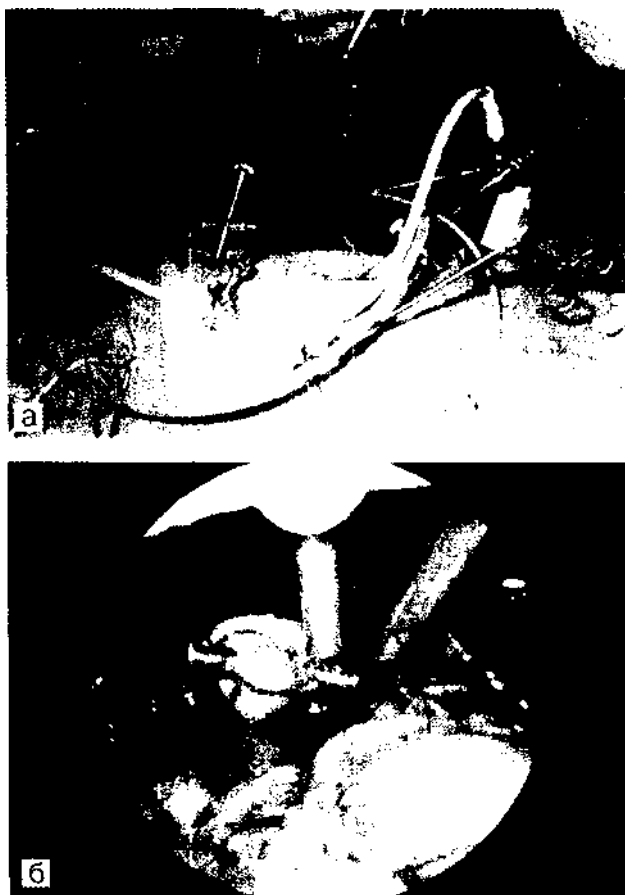


Рис. 31-7. Лапароскопическая холецистэктомия, а — эндоскоп и инструментальные троакары введены в брюшную полость; б — перевязка пузырного протока при подтягивании за жёлчный пузырь. **См. также цветную иллюстрацию на с. 793.**

Пузырный проток и сосуды жёлчного пузыря осторожно выделяют и клипируют. Для гемостаза используют электрокоагуляцию или лазер. Жёлчный пузырь выделяют из ложа и удаляют целиком. При наличии крупных конкрементов, затрудняющих извлечение препарата через переднюю брюшную стенку, их измельчают внутри жёлчного пузыря.

Эффективность

Лапароскопическая холецистэктомия эффективна у 95% больных. В остальных случаях операцию заканчивают традиционным способом. К этому способу чаще прибегают при остром холецистите (34%), особенно если он осложнился эмпиемой жёлчного пузыря (83%) [27]. У таких больных целесообразно вначале выполнить лапароскопию и затем при необходимости сразу перейти к лапаротомии. При остром холецистите необходима высокая квалификация эндоскописта.

Исходы

Большинство исследований, в которых сравнивались Лапароскопическая и «мини»-холецистэктомия, показали значительное уменьшение времени пребывания больных в стационаре, продолжительности выздоровления и сроков восстановления обычной активности после лапароскопической холецистэктомии (рис. 31-8) [7, 105]. Первые два показателя при лапароскопической холецистэктомии составляли соответственно 2–3 сут и 2 нед, при традиционной операции — 7–14 сут и до 2 мес. Однако в других исследованиях эти показатели при лапароскопической и «мини»-холецистэктомии оказались примерно одинаковыми [108]. Стоимость лапароскопической методики выше, но благодаря перечисленным преимуществам она становится методом выбора. Клинические результаты при применении обеих методик одинаковы [187].

Осложнения

Осложнения наблюдаются в 1,6–8% случаев лапароскопической холецистэктомии и включают в себя раневую инфекцию, повреждение жёлчных протоков (0,1–0,9%, в среднем 0,5%) [49, 104] и оставление камней. Частота повреждения жёлчных протоков снижается с повышением квалификации хирурга, хотя это осложнение может произойти и у опытного хирурга. Летальность при лапароскопической холецистэктомии составляет менее 0,1%, выгодно отличаясь от таковой при традиционной методике.

Холангиография

У 10–15% больных, которым выполняют холецистэктомию, в общем жёлчном протоке обнаруживают камни. Больным с признаками холедохо

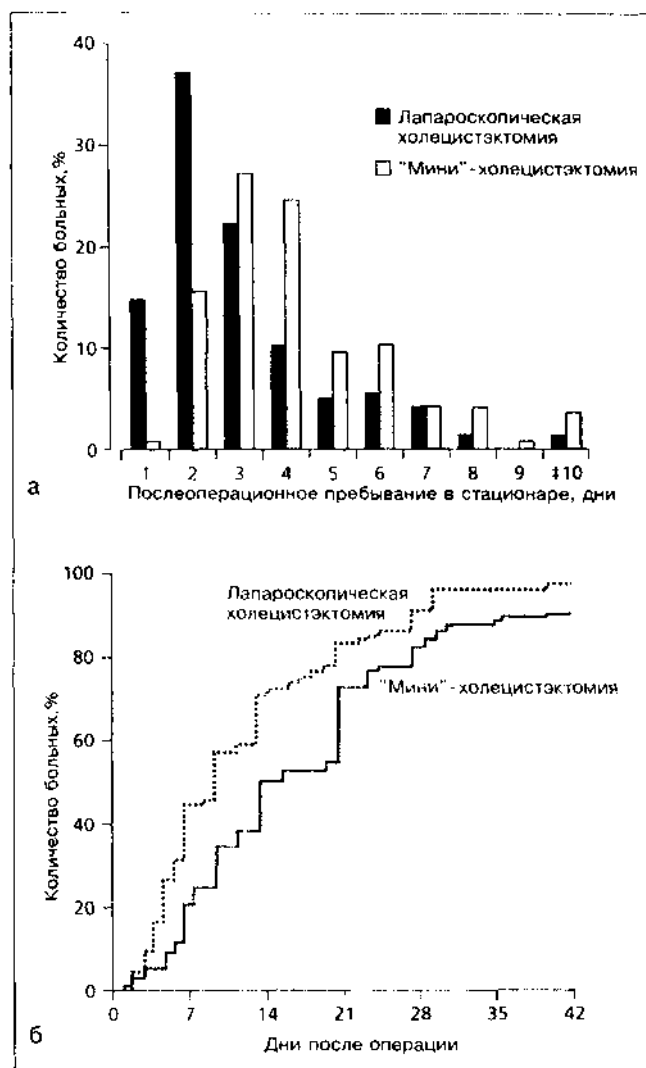


Рис. 31-8. Лапароскопическая и «мини»-холецистэктомия. а — послеоперационное пребывание в стационаре; б — возвращение к обычным бытовым нагрузкам. Приводится с разрешения [105].

лителиаза (недавняя желтуха в анамнезе, холангит, панкреатит, изменение функциональных печёночных проб или расширение общего жёлчного протока при УЗИ) показана предоперационная эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Камни общего жёлчного протока извлекают путём эндоскопической папиллосфинктеротомии [193]. Для того чтобы уменьшить количество ненужных ЭРХПГ и связанных с ними осложнений, следует усовершенствовать комплекс критериев холедохолитиаза.

Тактика и методы, используемые для подтверждения или исключения холедохолитиаза, зависят от опыта эндоскописта, который приходит с практикой. С ростом числа манипуляций отмечается тенденция основываться только на результатах лапароскопической ревизии или послеоперационной ЭРХПГ. Недостаточная квалификация хирурга диктует необходимость выполнения предоперационной ЭРХПГ и традиционной холецистэктомии [171].

Внутривенная холангиография с применением усовершенствованных контрастных веществ позволяет получить снимки хорошего качества с меньшей частотой аллергических реакций. Она эффективна для выявления холедохолитиаза, но предпочтение отдается ЭРХПГ как методике, позволяющей производить папиллосфинктеротомию.

Холангиография во время лапароскопической холецистэктомии требует навыков [184] и, хотя некоторые хирурги рекомендуют её рутинное использование для определения анатомических особенностей, пороков развития жёлчных протоков и наличия камней [14], ненамного уменьшает количество ранений жёлчных протоков [8].

Лапароскопическая ревизия общего жёлчного протока

В опытных руках лапароскопическая ревизия общего жёлчного протока позволяет удалять камни в 90% случаев [117], но эта методика не получила широкого распространения из-за недостатка квалифицированных специалистов и необходимого оборудования.

Лечение повреждений жёлчных протоков

К повреждениям относят подтекание жёлчи из культи пузырного протока или ложа жёлчного пузыря, полное пересечение общего жёлчного протока и полную или частичную стриктуру в результате пережатия или ранения при выделении. Наилучшая тактика обследования и лечения определяется совместно эндоскопистом, рентгенохирургом и хирургом. Подтекание жёлчи успешно лечится эндоскопическим введением стентов [9, 15, 33], полное пересечение или стриктура – хирургическим путём [169]. В специализированных центрах результаты лечения ранений жёлчных путей значительно лучше. Вопрос о том, какая тактика является оптимальной при частичных стриктурах – установка стентов [33] или операция [169], требует дальнейшего изучения и больших сроков наблюдения.

Заключение

Главными преимуществами лапароскопической холецистэктомии по сравнению с традиционной холецистэктомией являются уменьшение послеоперационных болей, сокращение времени пребывания больных в стационаре и сроков выздоровления с более ранним возвращением к труду. Тем не менее у ряда больных приходится выполнять традиционную холецистэктомию, поэтому хирург-лапароскопист должен владеть её навыками, что в условиях вытеснения «открытых» методик эндоскопическими становится проблематичным.

Литолитическая терапия

Пероральное применение жёлчных кислот [68]

У больных желчнокаменной болезнью отмечается снижение пула жёлчных кислот. Этот факт послужил стимулом для изучения возможности растворения жёлчных камней с помощью перорального применения жёлчных кислот, результаты которого оказались успешными. Механизм литолитического действия заключается не в повышении содержания жёлчных кислот, а в снижении уровня холестерина в жёлчи. Хенодезоксихолевая кислота подавляет кишечную абсорбцию холестерина и его синтез в печени. Урсодезоксихолевая кислота также уменьшает абсорбцию холестерина и подавляет нормальную компенсаторную активацию биосинтеза холестерина. При лечении этими препаратами секреция жёлчных кислот существенно не изменяется, но падение секреции холестерина приводит к десатурации жёлчи. Кроме того, урсодезоксихолевая кислота увеличивает время осаждения холестерина.

Показания

Пероральную терапию жёлчными кислотами обычно назначают в тех случаях, когда больным не показана операция или они не согласны на неё. Больной должен соответствовать критериям отбора и быть готов для длительного (не менее 2 лет) курса лечения. Критерии отбора включают слабо или умеренно выраженные симптомы (при «немых» камнях лечение не назначают), рентгенонегативные камни, особенно «плавающие» и небольшие, диаметром до 15 мм, желательнее менее 5 мм, открытый пузырный проток.

К сожалению, не существует методов визуализации, по которым можно было бы точно определить состав камней. В этом отношении КТ более показательна, чем УЗИ, поэтому, учитывая высокую стоимость лечения жёлчными кислотами, её использование себя оправдывает. Более вероятно растворение камней с коэффициентом ослабления ниже 100 ед. по Хаунсфилду (с низким содержанием кальция) [92].

Хенодезоксихолевая кислота

У людей, не страдающих ожирением, хенодезоксихолевую кислоту применяют в дозе 12–15 мг/кг в сутки. При выраженном ожирении наблюдается повышение содержания холестерина в жёлчи, поэтому дозу увеличивают до 18–20 мг/кг в сутки. Наиболее эффективен вечерний приём препарата. Поскольку побочным эффектом терапии является диарея, дозу увеличивают постепенно, начиная с 500 мг/сут. К другим побочным эффектам относится дозозависимое повышение активности АсАТ, которая впоследствии обычно снижается. Необходим мониторинг активности АсАТ путём её ежесюточного определения в первые 3 мес и затем через 6, 12, 18 и 24 мес после начала лечения.

Урсодезоксихолевая кислота

Была выделена из жёлчи японского бурого медведя. Она представляет собой 7-β-эпимер хенодезоксихолевой кислоты и применяется в дозе 8–10 мг/кг в сутки с увеличением её при выраженном ожирении. Препарат полностью и более быстро, чем хенодезоксихолевая кислота, растворяет около 20–30% рентгеноотрицательных камней [43, 51]. Побочные эффекты отсутствуют.

В процессе лечения поверхность камней может кальцифицироваться [11], но это, по-видимому, не влияет на его эффективность.

Комбинированная терапия

Комбинация хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот, назначаемых по 6–8 мг/кг в сутки, эффективнее монотерапии урсодезоксихолевой кислотой [114, 140] и позволяет избежать побочных эффектов, с которыми сопряжена монотерапия хенодезоксихолевой кислотой в более высоких дозах.

Результаты

Пероральная терапия жёлчными кислотами эффективна в 40% случаев, а при тщательном отборе больных – в 60%. «Плавающие» камни диаметром до 5 мм растворяются быстрее (полное исчезновение в 80–90% случаев в течение 12 мес), более крупные тяжёлые («тонущие») камни требуют более длительных курсов либо не растворяются вообще. С помощью КТ можно определить степень кальцификации и избежать непоказанной терапии жёлчными кислотами.

Растворение жёлчных камней может быть подтверждено при УЗИ или пероральной холецистографии. УЗИ является более чувствительным методом, позволяющим визуализировать остаточные мелкие фрагменты, не выявляемые при холецистографии. Эти фрагменты могут послужить ядром для нового образования камней.

Длительность и выраженность эффекта пероральной терапии жёлчными кислотами варьируют. Рецидивы развиваются у 25–50% больных (у 10% в год) с наибольшей вероятностью в первые два года и наименьшей – на четвертом году после окончания курса лечения в более отдалённые сроки.

Сообщалось об уменьшении частоты рецидивов образования камней при профилактическом приёме урсодезоксихолевой кислоты в низких дозах (200–300 мг/сут) [72]. У больных с множественными камнями до лечения рецидивы наблюдаются чаще.

Заключение

Недостатком перорального лечения жёлчными кислотами является их назначение лишь при некальцифицированных, желательно чисто холестериновых камнях. Процесс растворения протекает медленно. Назначение комбинации хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот, по-видимому, должно быть методом первого выбора. Он по-

казан при наличии клинических проявлений и соблюдении больным режима лечения, мелких, рентгенонегативных камнях, ненарушенной функции жёлчного пузыря и плохом общем состоянии больного (ожирение, пожилой возраст, сопутствующие заболевания), которое не позволяет выполнить операцию.

Прямое растворение камней

Под контролем УЗИ в реальном масштабе времени чрескожно чреспечёчно в жёлчный пузырь вводят катетер № 7 (F, рис. 31-9) [178]. Через катетер нагнетают и откачивают растворитель — метилбутиловый эфир, который относится к бензиновым присадкам, отличается малой вязкостью и способен быстро растворять холестериновые камни [178]. 3–7 мл растворителя, смачивая камни, не попадают в пузырный проток. Для высвобождения рук оператора предложены микропроцессорные насосы.

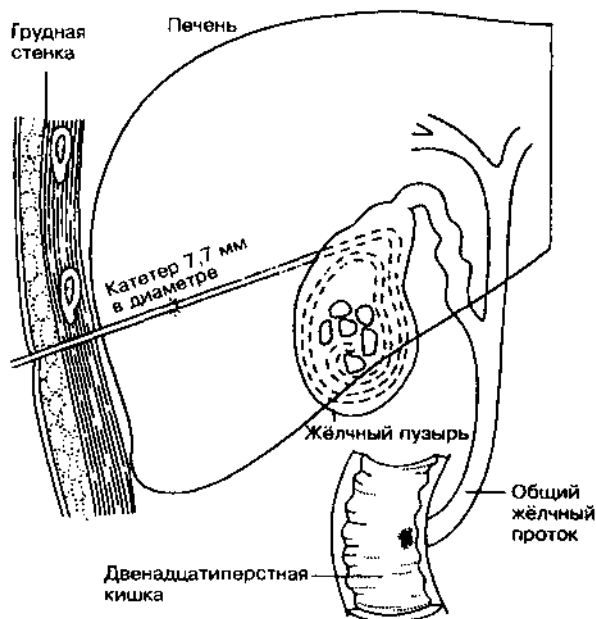


Рис. 31-9. Чрескожная чреспечёчная катетеризация жёлчного пузыря для растворения холестериновых камней метилбутиловым эфиром [178].

При применении этой методики жёлчные камни растворяются за 4–16 ч, катетер удаляют в тот же день либо (в большинстве случаев) через 2–3 сут. Побочные эффекты включают боль, тошноту и незначительное подтекание жёлчи, которое можно уменьшить, пломбируя пункционный канал желатиновой губкой.

Морфологическое исследование слизистой оболочки жёлчного пузыря обнаруживает лишь незначительные изменения. Попадание растворителя в двенадцатиперстную кишку вызывает такие серьёзные осложнения, как дуоденит и гемолиз. Со всасыванием растворителя связаны запах эфира изо рта и сонливость. Методику можно с успехом использовать для удаления фрагментов, оставшихся после других процедур, например после ударно-волновой дистанционной литотрипсии.

Ударно-волновая литотрипсия

Жёлчные камни могут быть фрагментированы с помощью электрогидравлических, электромагнитных или пьезоэлектрических экстракорпоральных генераторов ударных волн, подобных тем, которые используются в урологии (рис. 31-10). Различными способами ударные волны фокусируют в одной точке. Оптимальное положение больного и прибора, с тем чтобы на камень пришлась максимальная энергия, подбирают с помощью УЗИ. Волны проходят через мягкие ткани с минимальными потерями энергии, но

камень в силу своей плотности поглощает энергию и дробится. Благодаря усовершенствованию конструкции литотрипторов общая анестезия для успешного проведения процедуры не обязательна. Мелкие фрагменты способны проходить через пузырный и общий жёлчный протоки в кишечник [55], остальные могут быть растворены пероральными жёлчными кислотами. Ударные волны вызывают кровоизлияния и отёк стенки жёлчного пузыря, которые со временем подвергаются обратному развитию.

Результаты

В настоящее время накоплено много наблюдений билиарной ударно-волновой литотрипсии, результаты которой варьируют в зависимости от модели литотриптора, клиники и организации исследования [175]. Судя по сообщениям, только 20–

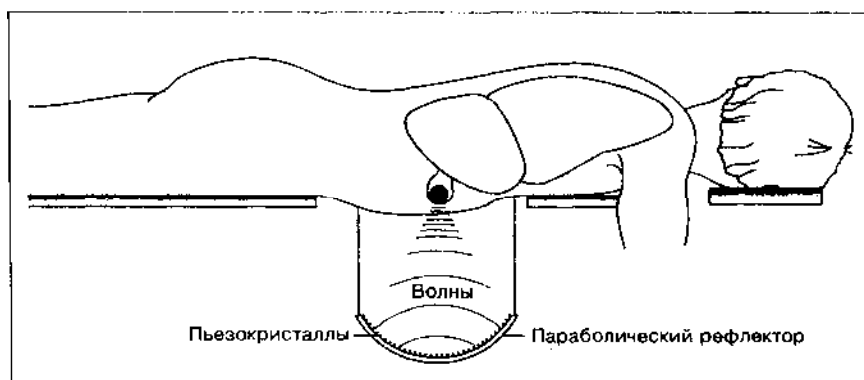


Рис. 31-10. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (пьезоэлектрический генератор). Больной лежит на животе, ударные волны проходят через наполненный водой резервуар и фокусируются на камне жёлчного пузыря.

25% больных соответствовали критериям отбора, которые включают наличие не более трёх рентгеногегативных камней жёлчного пузыря общим диаметром до 30 мм, функционирующий жёлчный пузырь (по данным холецистографии), характерные симптомы и отсутствие сопутствующих заболеваний. Литотриптор наводят на камни с помощью ультразвукового сканера. На пути ударных волн не должны находиться лёгочная ткань и костные структуры.

В большинстве случаев ударные волны успешно разрушают камни, несмотря на то что при использовании некоторых устройств, особенно пьезоэлектрических, может потребоваться несколько сеансов. Вместе с тем литотрипсия с применением пьезоэлектрического устройства легче переносится больными и может применяться в амбулаторных условиях [135]. При дополнительном пероральном приёме жёлчных кислот (урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–12 мг/кг в стуки) эффективность лечения при оценке через 6 мес повышалась с 9 до 21% [159]. В других исследованиях адъювантная терапия урсодезоксихолевой кислотой или комбинацией двух кислот начиналась за несколько недель до процедуры и заканчивалась через 3 мес после эвакуации всех фрагментов.

Через 6 и 12 мес после процедуры разрушение и полная эвакуация конкрементов были достигнуты в 40–60 и 70–90% случаев соответственно [154]. Этот показатель был ещё выше при единичных камнях диаметром до 20 мм, высокой энергии литотрипсии и дополнительной медикаментозной терапии. Нормальное сокращение жёлчного пузыря после еды (фракция выброса более 60%) также сопровождалось лучшими результатами лечения [133]. Как и холецистэктомия, билиарная ударно-волновая литотрипсия не устраняет диспепсических нарушений (метеоризм, тошнота) [170]. В течение 5 лет после окончания терапии жёлчными кислотами в 30% наблюдений камни появились вновь [152], причём в 70% случаев рецидивы проявлялись клинически. Рецидивирование желчнокаменной болезни связано с неполным опорожнением жёлчного пузыря и непропорционально высокой долей дезоксихолевой кислоты в пуле жёлчных кислот [16].

В некоторых клиниках ободок кальцификации на рентгенограммах не считают противопоказанием для литотрипсии, но эффективность процедуры в таких случаях ниже [153].

Осложнения

К осложнениям билиарной ударно-волновой литотрипсии относятся печёночная колика (30–60%), петехии на коже, гематурия и панкреатит (2%), связанный с обтурацией общего жёлчного протока фрагментами камней.

Заключение

Небольшое количество больных, отвечающих критериям отбора, необходимость проведения нескольких сеансов литотрипсии и длительная терапия жёлчными кислотами являются недостатками метода. Его роль в лечении камней жёлчного пузыря уменьшилась с появлением лапароскопической холецистэктомии.

Чрескожная холецистолитотомия

Метод был разработан по аналогии с чрескожной нефролитотомией. Непосредственно перед манипуляцией производят оральную холецистографию. Под общим обезболиванием и под контролем рентгеноскопии и УЗИ чрезбрюшинно катетеризируют жёлчный пузырь, после расширения хода вводят жесткий операционный цистоскоп и удаляют камни, при необходимости разрушая их с помощью контактной электрогидравлической или лазерной литотрипсии. Метод позволяет удалять камни из нефункционирующего жёлчного пузыря после его катетеризации под контролем УЗИ. После удаления камней в жёлчном пузыре оставляют катетер с баллончиком, который раздувают. Это обеспечивает дренаж с минимальным риском подтекания жёлчи в брюшную полость. Через 10 сут катетер удаляют.

Результаты

У 90% из 113 больных метод оказался эффективным. Осложнения возникли у 13%, летальных исходов не было [22]. При средней продолжительности наблюдения 26 мес камни рецидивировали у 31% больных [371].

Заключение

Холецистэктомия является методом выбора при желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями. В настоящее время в первую очередь рассматривают возможность лапароскопической холецистэктомии в качестве альтернативы для больных, которые отказываются от традиционной операции. Тем, кто настроен категорически против любого хирургического лечения или не перенесёт общей анестезии, можно провести курс терапии жёлчными кислотами (по возможности в комбинации с экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией). Для этого больные должны соответствовать критериям отбора. Прямое введение растворителя и чрескожная холецистолитотомия не получили широкого распространения и могут применяться хирургами, которые имеют соответствующий опыт и верят в эти методики.

Острый холецистит

Этиология

В 96% случаев заболевание начинается с обтурации пузырного протока камнем, застоя жёлчи и раздражения стенки жёлчного пузыря. Липиды могут проникать через синусы Рокитанского–Ашоффа и также вызывать раздражение. За счёт повышения дав-

ления в полости жёлчного пузыря пережимаются сосуды его стенки, что может привести к инфаркту и гангрене.

Обтурация общего жёлчного и панкреатического протоков служит причиной регургитации панкреатических ферментов, чем объясняют некоторые случаи развития бескаменного острого холецистита.

Важную роль в патогенезе заболевания играет инфекция. Бактерии деконъюгируют жёлчные соли с образованием токсичных жёлчных кислот, повреждающих слизистую оболочку жёлчного пузыря.

Патоморфология

Жёлчный пузырь тусклый, серовато-красный, отмечаются богато васкуляризованные спайки с окружающими тканями. Жёлчный пузырь обычно растянут, но по мере стихания воспаления его стенка сокращается и утолщается. Полость жёлчного пузыря содержит мутную жидкость или гной (*эмпиема жёлчного пузыря*), шейка может быть обтурирована камнем.

Гистологически обнаруживаются кровоизлияния и умеренный отёк, наиболее выраженные на 4-е сутки и уменьшающиеся к 7-м суткам. По мере разрешения острого воспаления развивается фиброз.

Лимфатические узлы вокруг шейки жёлчного пузыря и вдоль общего жёлчного протока увеличены.

Бактериологическое исследование. Из стенки жёлчного пузыря и содержащейся в нем жёлчи обычно высеивается кишечная микрофлора (приблизительно в 75% случаев — анаэробы).

Клинические проявления

Клиническая картина острого холецистита обусловлена выраженностью патологического процесса, которая варьирует от небольшого воспаления до молниеносной гангрены стенки жёлчного пузыря. Часто приступ заболевания является обострением хронического холецистита.

Заболевают люди любой конституции, пола и возраста, хотя чаще болеют женщины старше 40 лет, страдающие ожирением.

Обычно *боль* возникает поздно ночью или рано утром, локализуется в правом подреберье или эпигастральной области, иррадируя в спину ниже угла правой лопатки, в правое плечо или, реже, в левую половину туловища, и может напоминать приступ стенокардии.

Как правило, боль нарастает до определённого уровня и держится в течение 30–60 мин, не стихая, что отличает её от непродолжительной жёлчной колики. Приступ может быть спровоцирован поздним обильным ужином, жирной пищей и даже столь незначительными раздражителями, как пальпация живота или зевота. Характерны повышенная потливость, гримаса боли и неподвижная поза на боку с поджатыми к животу ногами. Часто больные прикладывают к правому подреберью грелку.

Боль от растяжения жёлчного пузыря возникает в связи с обтурацией пузырного протока и усиленным сокращением жёлчного пузыря. Боль локализуется в глубине, более центрально, не сопровождается напряжением мышц брюшной стенки, не усиливается при поверхностной или глубокой пальпации.

Боль от раздражения брюшины локализована поверхностно, усиливается при прикосновении к коже, сопровождается гиперестезией и напряжением мышц брюшной стенки. Дно жёлчного пузыря соприкасается с диафрагмальной брюшиной, которая иннервируется диафрагмальным и шестью нижними межрёберными нервами. Раздражение передних ветвей межрёберных нервов вызывает боль в правом верхнем квадранте живота, раздражение задней кожной ветви — характерную боль под правой лопаткой.

Спинномозговые нервы иннервируют небольшой участок брыжейки и желудочно-печёночной связки вокруг крупных жёлчных протоков. Раздражение этих нервов воспринимается как боль в спине и правом верхнем квадранте живота, чем и объясняются боли при камнях общего жёлчного протока и холангите.

Пищеварительная система. Для острого холецистита характерны метеоризм и тошнота; присоединение рвоты заставляет думать о сопутствующем холедохолитиазе.

Объективное исследование

При осмотре обращают на себя внимание страдальческий вид больного и поверхностные судорожные вдохи. Лихорадка свидетельствует о бактериальной инфекции, желтуха указывает на сопутствующий холедохолитиаз.

Живот участвует в акте дыхания слабо. Перитонит сопровождается вздутием желудка и двенадцатиперстной кишки. Гиперестезия наиболее выражена в зоне иннервации 8–9-го грудного сегмента справа, в правом подреберье отмечается напряжение мышц брюшной стенки. Жёлчный пузырь обычно не пальпируется, но иногда можно пропальпировать болезненный конгломерат из жёлчного пузыря и спянного с ним саленика. Симптом Мэрфи положительный, край печени болезненный при пальпации.

В анализах крови лейкоцитоз около $10 \cdot 10^9/\text{л}$ с умеренным увеличением количества полиморфноядерных лейкоцитов. У больных с лихорадкой возможен положительный результат посева крови.

При болях в животе неясной этиологии показана обзорная рентгенография брюшной полости, при подозрении на острый холецистит следует назначить более чувствительные визуализационные исследования.

При УЗИ (см. главу 29) определяются жёлчные камни, утолщение стенки жёлчного пузыря (рис. 31-11), ультразвуковой симптом Мэрфи и околопузырное скопление жидкости. Холесцинтиграфия позволяет исключить острый холецистит при нормальной визуализации жёлчного пузыря, тогда как визуализация общего жёлчного протока и кишки без заполнения жёлчного пузыря свидетельствует об обтурации пузырного протока (см. рис. 29-8, б). Разрешающая способность обоих методов при диагностике острого холецистита одинакова, поэтому выбор метода зависит от возможностей учреждения и наличия специалиста.

Дифференциальный диагноз

Острый холецистит можно принять за другие заболевания, вызывающие внезапные боли и болезненность при пальпации в правом подреберье, например за острый аппендицит с ретроцекальным расположением червеобразного отростка, кишечную непроходимость, перфоративную язву желудка или двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит.

Плеврит с вовлечением диафрагмальной поверхности и борнхольмская болезнь могут сопровождаться болезненностью при пальпации в области жёлчного пузыря. Всегда следует исключить инфаркт м и о к а р д а.

Отраженная боль при поражении мышц или корешков спинномозговых нервов может напоминать боли при остром холецистите.

Прогноз

В 85% случаев за острым приступом следует самостоятельное выздоровление. Однако деформация и фиброз нефункционирующего жёлчного пузыря и камни в нём сохраняются, что создаёт предпосылки для нового приступа, вероятность которого в последующие 3 мес составляет 30% [143].



Рис. 31-11. Ультразвуковая сканограмма жёлчного пузыря у больного с болями в правом верхнем квадранте и лихорадкой. Стенка пузыря (указана стрелками) неравномерно утолщена. Видны камень и уровень жидкости вследствие обтурации. Диагноз: острый холецистит.

Иногда острый холецистит быстро прогрессирует до гангрены или эмпиемы жёлчного пузыря, образования фистул, внутрипеченочных абсцессов или даже разлитого перитонита. Такое стремительное развитие процесса встречается всё реже в связи с ранней терапией антибиотиками и ориентацией на холецистэктомию при рецидивах.

У больных старше 75 лет экстренная операция сопряжена с плохим прогнозом и множеством осложнений [28].

Лечение

Симптоматическая терапия включает постельный режим, внутривенные инфузии жидкостей, щадящую диету, обезболивание петидином (демеролом) и введение скополамина.

Антибиотики

Антибиотики вводят с целью лечения септицемии, профилактики перитонита и эмпиемы жёлчного пузыря. В первые 24 ч заболевания посев содержимого жёлчного пузыря даёт рост микрофлоры у 30% больных, после 72 ч — у 80%.

Чаще других высеваются *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* и *Klebsiella spp.* или их сочетания. Можно обнаружить анаэробы, например *Bacteroides spp.* и *Clostridia spp.*, которые обычно сосуществуют с аэробами.

Антибиотики должны быть эффективны в отношении кишечной микрофлоры, типичной для инфекций жёлчных путей. Выбор препарата зависит от клинической картины. При стабильном состоянии больного с болями и небольшими подъёмами температуры обычно достаточно ампициллина или цефалоспорины. При тяжёлой септицемии лучше комбинировать аминогликозиды (гентамицин или нетилмицин) и уреидопенициллин (азлоциллин или пиперациллин) и метронидазол. Эти препараты назначают в первую оче-

редь при лечении септицемии. Они могут проникать в ткани жёлчных путей, что, однако, не гарантирует стерильности жёлчного пузыря. Сепсис может рецидивировать.

Хирургическое лечение

При ранней холецистэктомии летальность, стоимость лечения и частота осложнений ниже, чем при плановой операции, отложенной на 6–8 нед для проведения консервативной терапии. При холецистэктомии, выполненной в первые 3 сут заболевания, летальность составляет 0,5%. В половине случаев приступ острого холецистита разрешается без операции, тем не менее 20% больных, перенёсших его, впоследствии будут госпитализированы снова и некоторым из них потребуются срочная операция. Риск экстренной холецистэктомии выше, чем плановой, особенно у больных старше 75 лет [28] и больных сахарным диабетом. В этих случаях предпочтительнее плановая операция при возникновении первых симптомов желчнокаменной болезни [66].

Приблизительно у 10% больных острый холецистит сочетается с холедохолитиазом, что проявляется желтухой, потемнением мочи и обесцвечиванием кала, лихорадкой, повышением уровня билирубина в сыворотке и активности ЩФ. На операции находят расширение пузырного и общего жёлчного протоков, в которых иногда удаётся пропальпировать камни [59]. В таких случаях показана ревизия общего жёлчного протока, которая не всегда возможна, так как воспаление в области ворот печени не позволяет его идентифицировать и выделить.

Чрескожная холецистостомия

Чрескожная холецистостомия является безопасной и эффективной альтернативой традиционной операции при тяжёлом состоянии больного. Она особенно показана пожилым больным с осложнениями острого холецистита [188]. Операция производится под контролем УЗИ или рентгеноскопии после контрастирования жёлчного пузыря через тонкую иглу. Введённый катетер можно использовать для однократной эвакуации содержимого жёлчного пузыря (жёлчь или гной) или его длительного дренирования [189]. Жёлчь или гной отправляют на микробиологическое исследование и продолжают интенсивную терапию антибиотиками. Обычно наступает быстрое обратное развитие симптомов, что позволяет лучше подготовить больного к плановой операции. У неоперабельного больного катетер можно удалить по выздоровлении, которое на фоне консервативной терапии часто бывает полным [188].

Эмпиема жёлчного пузыря

Присоединение инфекции на фоне сохраняющейся обтурации пузырного протока может привести к эмпиеме жёлчного пузыря. Иногда эмпиемой осложняется эндоскопическая папиллосфинктеротомия, особенно если в протоке остаются камни [34].

Симптомы соответствуют картине внутрибрюшного абсцесса (лихорадка, напряжение мышц передней брюшной стенки, боль), но у больных старческого возраста они могут быть смазанными [41].

Хирургическое лечение в сочетании с антибиотиками сопровождается высоким процентом послеоперационных септических осложнений [180]. Эффективным альтернативным методом служит чрескожная холецистостомия.

Перфорация жёлчного пузыря

Острый калькулёзный холецистит может привести к трансмуральному некрозу стенки жёлчного пузыря и его перфорации. Перфорация происходит за счёт давления камня на некротизированную стенку либо разрыва дилатированных инфицированных синусов Рокитанского–Ашоффа.

Обычно разрыв происходит по дну – наименее васкуляризированной области жёлчного пузыря. Прорыв содержимого жёлчного пузыря в свободную брюшную полость

наблюдается редко, обычно формируются спайки с прилежащими органами и абсцессы. Прорыв в прилегающий к жёлчному пузырю полый орган заканчивается образованием внутренней жёлчной фистулы.

Симптомы перфорации включают тошноту, рвоту и боль в правом верхнем квадранте живота. В половине случаев в этой области определяется пальпируемое образование, с такой же частотой встречается лихорадка. Осложнение часто остаётся нераспознанным. КТ и УЗИ помогают выявить жидкость в брюшной полости, абсцессы и конкременты.

Выделяют три клинических варианта перфорации жёлчного пузыря [151].

1. *Острая перфорация с жёлчным перитонитом.* В большинстве случаев указания в анамнезе на желчнокаменную болезнь отсутствуют. Сопутствующие состояния — сосудистая недостаточность или иммунодефицит (атеросклероз, сахарный диабет, коллагенозы, использование кортикостероидов или декомпенсированный цирроз печени). Следует в первую очередь исключить этот диагноз у иммунокомпрометированных больных (например, у больных СПИДом) с острым животом. Прогноз плохой, смертность составляет около 30%. Лечение включает большие дозы антибиотиков, инфузионную терапию, традиционное или чрескожное удаление/дренирование гангренозного жёлчного пузыря, дренирование абсцессов.

2. *Подострая перфорация с околопузырным абсцессом.* В анамнезе отмечается желчнокаменная болезнь, клиническая картина промежуточная между вариантами 1 и 3.

3. *Хроническая перфорация* с образованием пузырно-кишечного свища, например с ободочной кишкой.

Газовый холецистит

Термином «газовый холецистит» обозначают инфицирование жёлчного пузыря газообразующими микроорганизмами *E. coli*, *Cl. welchii* или анаэробными стрептококками после окклюзии пузырного протока или пузырной артерии [115].

Газовый холецистит обычно встречается у мужчин, страдающих сахарным диабетом, и проявляется картиной тяжёлого острого холецистита с токсемией, иногда обнаруживается пальпируемое образование в брюшной полости.

Рентгенография. На обзорных рентгенограммах брюшной полости виден резко очерченный жёлчный пузырь грушевидной формы. В отдельных случаях газ не только заполняет полость жёлчного пузыря, но и инфильтрирует его стенку и окружающие ткани, не проникая в заблокированный пузырный проток. В положении обследуемого стоя внутри жёлчного пузыря отмечается уровень жидкости, что нехарактерно для внутреннего жёлчного свища.

На КТ также можно определить наличие газа. УЗИ менее показательно [60].

Лечение. Большие дозы антибиотиков, традиционная или чрескожная холецистостомия.

Хронический калькулезный холецистит

Хронический калькулезный холецистит является самым распространённым заболеванием жёлчного пузыря и характеризуется почти постоянным сочетанием хронического холецистита и камней.

Этим объясняется полное совпадение этиологических факторов при хроническом калькулезном холецистите и образовании жёлчных камней. Хроническому воспалению может предшествовать острый холецистит, но обычно оно развивается исподволь.

Патоморфология

Обычно жёлчный пузырь уменьшен в размерах, его стенки утолщены, иногда кальцифицированы, в просвете содержится мутная жёлчь со сгустками, называемая жёлчной замазкой. Камни неплотно располагаются в стенке пузыря или ячейках из разросшейся фиброзной ткани, один из них обычно ущемлён в шейке. Слизистая оболочка изъязвлена и рубцово изменена, гистологически отмечаются утолщение и за-

стойное полнокровие стенки с лимфатической инфильтрацией. Иногда слизистая оболочка разрушена полностью.

Клинические проявления

Из-за отсутствия специфических симптомов заболевание трудно диагностировать. В пользу хронического холецистита свидетельствуют семейный анамнез желчно-каменной болезни, перенесённые эпизоды желтухи, многократные роды и ожирение. Иногда на хронический холецистит указывают эпизоды острого холецистита или приступы жёлчной колики.

Характерны вздутие живота и неприятные ощущения в эпигастральной области, которые часто связаны с приёмом жирной пищи и уменьшаются после отрыжки. Многие больные жалуются на тошноту, но при отсутствии холедохолитиаза рвота возникает редко. Помимо постоянных ноющих болей в правом подреберье, отмечается иррадиация в область правой лопатки, за грудину и в правое плечо. Щёлочи могут ослаблять боли, возникающие после еды.

Характерны болезненность при пальпации жёлчного пузыря и положительный симптом Мэрфи.

Обследование

Температура тела, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина и СОЭ в пределах нормы. На обзорной рентгенограмме брюшной полости могут определяться кальцифицированные жёлчные камни, но первоочередным методом визуализации является УЗИ, которое позволяет увидеть жёлчные камни внутри фиброзированного жёлчного пузыря с утолщёнными стенками. Невозможность визуализировать жёлчный пузырь также свидетельствует о его поражении. При пероральной холецистографии обычно находят нефункционирующий жёлчный пузырь. КТ может выявить жёлчные камни, но для диагностики хронического холецистита она не показана.

Дифференциальный диагноз

Основными симптомами хронического холецистита являются непереносимость жиров, метеоризм и неприятные ощущения после еды; при этом симптомы не всегда можно объяснить наличием жёлчных камней, даже верифицированных, поскольку холелитиаз часто протекает бессимптомно.

Чтобы избежать ненужной операции, перед тем как планировать холецистэктомию, следует исключить другие причины подобных нарушений: язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, синдром раздражённой толстой кишки, хронические инфекции мочевых путей и функциональную диспепсию. Перед операцией необходимо тщательно исследовать психологический профиль больного.

Наличие холелитиаза у 10% больных молодого и среднего возраста может служить причиной гипердиагностики клинически проявляющейся желчнокаменной болезни. Вместе с тем при чувствительности УЗИ и пероральной холецистографии, равной примерно 95%, заболевание жёлчного пузыря иногда остаётся невыявленным.

Прогноз

Прогноз для жизни при хроническом холецистите хороший, но, раз появившись, особенно в виде печёночной колики, симптомы сохраняются и в дальнейшем; при этом вероятность рецидива в течение 2 лет составляет около 40% [177]. Очень редко на поздней стадии заболевания развивается рак жёлчного пузыря.

Лечение

При неясном диагнозе в период наблюдения возможно проведение консервативной терапии. Это особенно важно при неопределённых симптомах, функционирующем жёлчном пузыре и наличии противопоказаний, обусловленных общим состоянием больного. Роль литолитической терапии и ударно-волновой литотрипсии обсуждалась выше.

При ожирении следует рекомендовать меры по уменьшению массы тела. При не функционирующем жёлчном пузыре показана диета с низким содержанием жиров. Термическую обработку жиров следует исключить, поскольку её продукты плохо переносятся.

Холецистэктомия

Холецистэктомия показана при клинических проявлениях желчнокаменной болезни, особенно при повторных болевых приступах. Поскольку лапароскопическое удаление камней общего жёлчного протока технически сложно, требует специальных инструментов и выходит за рамки компетенции большинства хирургов, при подозрении на холедохолитиаз перед лапароскопической или традиционной холецистэктомией следует произвести эндоскопическую холангиографию и папиллосфинктеротомию с экстракцией конкрементов. Альтернативный подход заключается в интраоперационной холангиографии, ревизии общего жёлчного протока, удалении камней и введении Т-образного дренажа.

Многие послеоперационные осложнения обусловлены инфекцией, поэтому необходимо микробиологическое исследование жёлчи. Т-образный дренаж оставляют в среднем на 2 нед, перед его удалением проводят холангиографию.

После неосложнённой холецистэктомии возможно незначительное переходящее повышение уровня билирубина в сыворотке и активности сывороточных трансаминаз [571. Значительное повышение этих показателей свидетельствует о неудалённом камне общего жёлчного протока или повреждении жёлчных протоков.

Бескаменный холецистит

Острый бескаменный холецистит

Острый бескаменный холецистит составляет около 5–10% всех случаев острого холецистита у взрослых и 30% у детей. Наиболее распространёнными предрасполагающими факторами являются критические состояния, например внебiliaryная операция большого объёма, множественные травмы, обширные ожоги, недавние роды, тяжёлый сепсис, искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) и парентеральное питание. Тяжёлая форма заболевания, связанная с серьёзными ранениями и бактериемией, наблюдалась во время войны во Вьетнаме [99].

Патогенез заболевания неясен и, возможно, включает много звеньев, однако установлено значение таких факторов, как застой жёлчи на фоне пареза жёлчного пузыря, повышение её вязкости и литогенности, ишемия жёлчного пузыря. Опорожнение жёлчного пузыря может нарушаться из-за спазма сфинктера Одди после введения опиатов. При шоке отмечается снижение кровотока в пузырной артерии.

Клинические признаки острого бескаменного холецистита не должны отличаться от таковых при остром калькулезном холецистите (лихорадка, лейкоцитоз и боль в правом верхнем квадранте живота), но у тяжёлого больного, которому проводят ИВЛ и назначают наркотические анальгетики, диагноз часто представляет трудности.

В крови может наблюдаться повышение уровня билирубина и активности ЩФ, указывающее на холестаза. Холесцинтиграфия имеет меньшую чувствительность (40%), чем при остром калькулезном холецистите, и сопровождается большим количеством ложноположительных результатов. В установлении диагноза помогают УЗИ и КТ, позволяющие визуализировать утолщение стенки жёлчного пузыря (более 4 мм), околопузырную жидкость или субсерозный отёк без асцита, внутривеночный газ и отслойку слизистой оболочки [26]. Из-за трудностей, связанных с диагностикой острого бескаменного холецистита, необходима повышенная настороженность, особенно у больных с высоким риском развития заболевания. Острый бескаменный холецистит ча-

ще встречается у мужчин, сопровождается в 2 раза большей летальностью, чем калькулезный [52], часто осложняется гангреной и перфорацией жёлчного пузыря.

Показана экстренная холецистэктомия, при критическом состоянии больного спасительной может оказаться чрескожная холецистостомия под контролем УЗИ.

Хронический бескаменный холецистит

Заболевание трудно диагностировать, поскольку клиническая картина напоминает симптомы других болезненных состояний, особенно синдрома раздражённой толстой кишки и функциональной диспепсии. Несмотря на отсутствие патологических признаков при УЗИ и пероральной холецистографии, в жёлчном пузыре развивается хроническое воспаление при отсутствии жёлчных камней, чем и объясняется эффективность холецистэктомии.

Показательна холесцинтиграфия с измерением фракции выброса жёлчного пузыря через 15 мин после инфузии ХЦК. В норме она составляет 70% [25]. Холецистэктомия была эффективна у 10 из 11 больных с фракцией выброса жёлчного пузыря ниже 40% [195]. Состояние 10 неоперированных больных не изменилось. При исследовании удалённых жёлчных пузырей были выявлены признаки хронического холецистита, гипертрофия мышечного слоя и сужение пузырного протока. В отдельных случаях инфузия ХЦК провоцирует боли, и этот синдром может быть использован при отборе больных для холецистэктомии.

Тифозный холецистит

Тифозные бациллы фильтруются печенью из кровотока и выделяются в жёлчь. Лишь у 0,2% больных брюшным тифом это приводит к инфицированию жёлчных путей.

Острый тифозный холецистит встречается всё реже. Картина острого холецистита развивается в конце 2-й недели заболевания или даже в периоде реконвалесценции. Иногда наблюдается перфорация жёлчного пузыря.

Хронический тифозный холецистит и носительство тифозной бациллы. Носитель выделяет с калом микроорганизмы из очага инфекции в жёлчных путях. Заболевание протекает бессимптомно.

Носители резистентны к антибиотикотерапии, однако носительство излечивается холецистэктомией (если нет очагов инфекции в жёлчных протоках). Хронический тифозный холецистит редко приводит к образованию камней.

Описано носительство в жёлчных путях других видов сальмонелл, поддающееся антибиотикотерапии (ампициллин) и хирургическому лечению (холецистэктомия).

Острый холецистит при СПИДе

За 4 года наблюдения за 904 больными СПИДом в 4% случаев потребовалась абдоминальная операция [142], в 33% случаев — холецистэктомия по поводу острого бескаменного холецистита. Последний связывают с застоем жёлчи и повышением её литогенности при критических состояниях, с оппортунистическими микроорганизмами, в том числе с цитомегаловирусом (CMV) и криптоспоридиями, сосудистой недостаточностью на фоне отёка и инфекции.

Симптомы включают лихорадку, боль в верхнем правом квадранте живота и болезненность при пальпации. Количество лейкоцитов в пределах нормы, но часто отмечается нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. При УЗИ выявляются признаки острого бескаменного холецистита. Пузырный проток обычно проходим, но при холецистографии жёлчный пузырь может не контрастироваться [1].

Показана холецистэктомия. Послеоперационная летальность составляет 30% и связана с септическими осложнениями.

Другие инфекции

Актиномикоз жёлчного пузыря встречается крайне редко, *лямблиоз* жёлчных путей вызывает их дисфункцию [53], *стафилококк* [181] и *холерный вибрион (vibrio cholerae)* [54] могут вызывать бескаменный холецистит.

Другие факторы

Химический холецистит возникает после длительных инфузий цитотоксичных препаратов, например флоксуридина, в печёночную артерию [165].

Причиной холецистита может быть поражение *пузырной артерии*, в частности при узелковом полиартериите [131].

Описано вовлечение жёлчного пузыря при *болезни Крона* [101].

Холестероз жёлчного пузыря

При этом заболевании эфиры холестерина и другие липиды откладываются в клетках эпителия и подслизистого слоя жёлчного пузыря. Красная, пропитанная жёлчью слизистая оболочка с мелкими жёлтыми вкраплениями напоминает поверхность спелой клубники. Сначала отложения встречаются только в складках, затем распространяются по всей слизистой оболочке жёлчного пузыря. По мере накопления липидов в просвет жёлчного пузыря выдаются полипообразные выросты, иногда на ножке. Жёлчные протоки никогда не вовлекаются в патологический процесс.

Липиды откладываются в ксантомных ретикулоэндотелиальных клетках слизистой оболочки и не вызывают её воспаления. Холестероз связывают с повышением уровня холестерина в жёлчи, а не в крови.

Этиология заболевания неясна [77]. Жёлчь при холестерозе перенасыщена холестерином, что приводит к образованию камней у половины больных. Возможно, в слизистой оболочке жёлчного пузыря просто оседает избыточный холестерин. Холестероз также объясняли дефектом макрофагов подслизистого слоя и повышением синтеза липидов в слизистой оболочке.

Холестероз находят в 10% случаев всех вскрытий, чаще всего у женщин среднего возраста.

Единого мнения о клинической картине холестероза нет, тем не менее иногда он обуславливает боль в верхнем правом квадранте живота и другие проявления, сходные с синдромом раздражённой толстой кишки. Диагностика затруднена и потому, что пероральная холецистография (предпочтительно с ХЦК) выявляет дефекты наполнения в жёлчном пузыре только у трети больных, а результаты УЗИ недостоверны.

Возникновение болей при введении ХЦК указывает на возможность улучшения после холецистэктомии [93].

Ксантогранулёматозный холецистит

Ксантогранулёматозный холецистит представляет собой редкое воспалительное заболевание жёлчного пузыря, которое характеризуется фокальным или диффузным деструктивно-воспалительным процессом с участием нагруженных липидами макрофагов. Макроскопически находят жёлтые образования в стенках жёлчного пузыря [147]. Стенки жёлчного пузыря всегда утолщены, в просвете обычно присутствуют холестериновые или смешанные камни.

Патогенез заболевания неясен, вероятнее всего, воспаление является реакцией на экстравазацию жёлчи при разрыве синусов Рокитанского–Ашоффа или развивается по другому механизму.

Часто заболевание начинается с приступа острого холецистита, после чего симптомы сохраняются до 5 лет. Образования жёлтого цвета прорастают в соседние органы, иногда с формированием наружных или холецистодуоденальных свищей [147]. Для исключения рака жёлчного пузыря во время операции обычно прибегают к морфологическому исследованию замороженных срезов его ткани.

Аденомиоматоз жёлчного пузыря

В процесс может вовлекаться весь жёлчный пузырь или его часть. Отмечаются пролиферация эпителия, мышечная гипертрофия и образование дивертикулов стенки (синусы Рокитанского—Ашоффа), которые определяются при пероральной холецистографии после приёма жирной пищи в виде внепузырных затёков контрастного вещества. Аденомиоматоз жёлчного пузыря (*cholecystitis glandularis proliferous*) может вызывать симптомы хронического холецистита, которые исчезают после холецистэктомии [116].

«Фарфоровый» жёлчный пузырь

Это редкое заболевание, обнаруживаемое в 0,4–0,8% случаев холецистэктомии, связано с выраженной кальцификацией стенок жёлчного пузыря. Кальцификация видна на обзорных рентгенограммах брюшной полости и компьютерных томограммах, УЗИ позволяет оценить её распространённость. Состояние больных часто (в 12–61% случаев) осложняется раком жёлчного пузыря [168].

Постхолецистэктомический синдром

В трети случаев холецистэктомия не даёт ожидаемых результатов. Это можно объяснить ошибочной диагностикой, так как при наличии холелитиаза холецистэктомия полностью или частично эффективна у 95% больных. Отсутствие камней заставляет усомниться в первоначальном диагнозе и искать другие причины сходной симптоматики, например психосоматические расстройства или другие нарушения, включая боли, не связанные с висцеральной патологией [163]. Вмешательство по поводу неспецифических симптомов, таких как метеоризм и диспепсия, даёт неудовлетворительные результаты [148, 187]. Если на операции были найдены камни, а после операции отмечался светлый промежуток, ухудшение, скорее всего, связано с поражением жёлчных протоков. Другой возможной причиной является патология ободочной кишки и поджелудочной железы.

Постхолецистэктомический синдром может быть связан с осложнениями самой операции, а именно с травматической *стриктурой жёлчных протоков* (см. главу 32) или *неудалёнными камнями*. Часто хирурги оставляют *длинную* (более 1 см) *культю пузыряного протока*. Однако это редко является единственной причиной симптомов при отсутствии холелитиаза. Если последний исключен, то удаление культы пузыряного протока или жёлчного пузыря приводит к исчезновению симптомов.

Описаны *ампутационные невриномы*, удаление которых не улучшает состояния больных, и, по-видимому, симптомы нельзя объяснять их наличием.

Хронический панкреатит часто сопутствует *холедохолитиазу* и может персистировать после холецистэктомии.

Эндоскопическая холангиография особенно ценна для установления причины постхолецистэктомического синдрома. Она позволяет обнаружить или исключить неудалённые конкременты, стриктуру, стеноз ампулы и длинную культю пузыряного протока.

Дисфункция сфинктера Одди [25]

Несмотря на разногласия, существовавшие ранее, дисфункция сфинктера Одди у некоторых больных, по-видимому, может быть причиной постхолецистэктомического синдрома. Существуют две её формы.

Папиллярным стенозом называют сужение части или всего сфинктера Одди, которое обусловлено фиброзом, может развиваться после повреждения камнем [65], инструментами, вследствие инфекции жёлчных путей или панкреатита и проявляется болевыми приступами с изменениями функциональных печёночных проб. При ЭРХПГ общий жёлчный проток расширен, опорожняется медленно. Манометрия показывает увеличение базального тонуса сфинктера, который не изменяется после введения спазмолитиков.

Дискинезию сфинктера Одди диагностировать труднее. Манометрия жёлчных протоков указывает на спазм, учащённое фазовое сокращение (тахиддию) сфинктера, парадоксальную сократительную реакцию на введение ХЦК и патологическое распространение фазовых волн.

При дискинезии сфинктера Одди выделяют ряд клинических критериев (табл. 31-3), позволяющих выбрать тактику лечения. Папиллосфинктеротомия эффективна у 90% больных 1-й группы. У больных 2-й группы была необходима предварительная манометрия. Эффективность папиллосфинк-

Таблица 31-3. Классификация больных с дисфункцией сфинктера Одди

1-я группа (диагностированная дисфункция) Характерные боли

Изменения функциональных печёночных проб (повышение активности АлАТ и ЩФ в 2 раза), выявленные по меньшей мере двукратно

Расширение общего жёлчного протока более 12 мм Замедление эвакуации контрастного вещества при ЭРХПГ более 45 мин (манометрия не обязательна)

2-я группа (предполагаемая дисфункция)

Характерные боли и один или два критерия первой группы (манометрия необходима)

3-й группа (возможная дисфункция)

Характерные боли без других изменений (манометрия необходима, если предполагается хирургическое вмешательство)

теротомии больше при повышенном базальном тонусе сфинктера, чем при нормальном давлении (91 и 42% соответственно) [48]. В 3-й группе папиллосфинктеротомия улучшила состояние лишь половины больных с выявленными при манометрии изменениями [25]. Нитраты, нитроглицерин и антагонисты кальция расслабляют сфинктер Одди и заслуживают дальнейшего изучения, хотя системное сосудорасширяющее действие ограничивает их применение.

Камни общего жёлчного протока (холедохолитиаз)

В большинстве случаев камни общего жёлчного протока мигрируют из жёлчного пузыря и сочетаются с калькулезным холециститом. Процесс миграции зависит от соотношения размеров камня и просвета пузырного и общего жёлчного протоков. Увеличение размера камня в общем жёлчном протоке вызывает обтурацию последнего и способствует миграции новых камней из жёлчного пузыря.

Вторичные камни (образующиеся не в жёлчном пузыре) обычно связаны с частичной обтурацией жёлчных протоков при неудалённом камне, травматической стриктуре, склерозирующем холангите или врождённых аномалиях жёлчных путей. Пусковым звеном для образования камня может стать инфекция. Камни имеют коричневый цвет, могут быть одиночными или множественными, имеют овальную форму и ориентированы вдоль оси протока (см. рис. 31-1, б). Обычно они ущемляются в печёочно-поджелудочной (фатеровой) ампуле.

Изменения при холедохолитиазе

Из-за клапанного эффекта обтурация камнем конечной части общего жёлчного протока обычно бывает частичной и преходящей. При отсутствии желтухи гистологическая картина в печени не изменена; желтуха сопровождается признаками холестаза. При хроническом холедохолитиазе находят концентрическое рубцевание жёлчных протоков (рис. 31-12), а в итоге развиваются вторичный склерозирующий холангит и билиарный цирроз.

Холангит. Застой жёлчи способствует её инфицированию, в частности кишечной микрофлорой, при этом жёлчь становится мутной, тёмно-коричневой (*жёлчная замазка*), в редких случаях – гнойной. Общий жёлчный проток расширен, стенки его утолщены, отмечаются слушивание и изъязвление слизистой оболочки, особенно в печёочно-поджелудочной ампуле. Холангит может распространяться на внутрипеченочные жёлчные протоки и при тяжёлой длительной инфекции приводит к формированию абсцессов печени, которые на разрезе выглядят как сообщающиеся с жёлчными путями полости, заполненные гноем и жёлчью. Наиболее часто при холангите высевается *Escherichia coli*, реже – *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridia spp.*

Ущемление или прохождение конкрементов через фатеров сосок может вызвать *острый* или *хронический панкреатит*.



Рис. 31-12. Портальная зона при исследовании биоптата печени, полученного во время операции, у больного холедохолитиазом, осложнившимся склерозирующим холангитом. Видны концентрический фиброз стенок жёлчного протока и распространённый фиброз портальной зоны. ШИК-реакция,х126.

Клинические синдромы

Холедохолитиаз может протекать бессимптомно и быть обнаружен лишь с помощью визуализационных методов исследования при холецистэктомии, предпринимаемой по поводу хронического калькулезного холецистита. В других случаях холедохолитиаз осложняется острым холангитом с желтухой, болью и лихорадкой. У пожилых людей болезнь может проявляться только умственной и физической истощаемостью [24J. Неудалённые камни общего жёлчного протока обуславливают клинические признаки в ранние или поздние сроки после операции либо остаются «немыми».

Холангит с желтухой

Классическая клиническая картина характеризуется появлением желтухи, болей в животе, озноба и лихорадки у пожилых женщин с ожирением и болями в эпигастриальной области в анамнезе, метеоризма, диспепсии, непереносимости жирной пищи. Холестатическая желтуха развивается не у всех больных, может быть слабовыражен-

ной или интенсивной. Полная обтурация общего жёлчного протока наблюдается редко, с чем связаны колебания уровня жёлчных пигментов в кале.

Около 75% больных жалуются на боли в правом верхнем квадранте живота или эпигастральной области, которые носят сильный схваткообразный характер со светлыми промежутками и требуют применения анальгетиков. В некоторых случаях наблюдаются постоянные, резкие интенсивные боли. Боли иррадиируют в спину и правую лопатку, сопровождаются рвотой. Эпигастральная область при пальпации болезненна. У трети больных наблюдается *лихорадка*, иногда с ознобом. *Моча* тёмная, цвет её зависит от степени обтурации общего жёлчного протока.

В *посевах жёлчи* отмечается рост смешанной кишечной микрофлоры, преимущественно *Escherichia coli*.

Повышаются активность ЩФ, ГГТП и уровень конъюгированного билирубина в сыворотке, что характерно для холестаза. При острой обтурации может наблюдаться кратковременное значительное повышение активности трансаминаз.

Обтурация камнем главного панкреатического протока приводит к быстрому повышению активности амилазы, иногда при наличии клинических симптомов панкреатита.

Гематологические изменения. Количество полиморфноядерных лейкоцитов увеличено в зависимости от остроты и тяжести холангита.

Посевы крови повторяют на протяжении всего периода лихорадки. Необходимо определять чувствительность выявленных микроорганизмов к антибиотикам. Несмотря на преобладание в посевах кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, анаэробные стрептококки), необходимо направленно искать и другие, необычные штаммы (*Pseudomonas spp.*). При проведении ЭРХПГ следует взять жёлчь для посева.

На *обзорных рентгенограммах* брюшной полости можно увидеть камни жёлчного пузыря или камни общего жёлчного протока, которые расположены более медиально и дальше от проекции жёлчного пузыря.

УЗИ может выявить расширение внутрипеченочных жёлчных протоков, хотя чаще они не расширены. Камни терминального отдела общего жёлчного протока обнаружить с помощью УЗИ часто бывает невозможно.

Наличие камней подтверждается с помощью холангиографии (желательно эндоскопической).

Диагноз

Установить диагноз обычно нетрудно, если желтухе предшествовали печёночная колика и лихорадка. Однако часто встречаются клинические варианты с нечётко выраженной диспепсией, но без болезненности жёлчного пузыря, лихорадки, изменений лейкоцитарной формулы или с желтухой (иногда зудом), но без болей. В этих случаях дифференциальный диагноз проводят с другими формами холестаза (включая холестаз, обусловленный опухолью) и острым вирусным гепатитом (см. табл. 12-2). При опухолевой обструкции жёлчного протока инфицирование жёлчи и холангит наблюдаются редко и обычно развиваются после эндоскопической холангиографии или стентирования.

Неудалённые камни общего жёлчного протока

Примерно у 5–10% больных при холецистэктомии с ревизией общего жёлчного протока не удаётся удалить все камни. Чаще других остаются незамеченными во время операции камни внутрипеченочных жёлчных протоков. Боли, возникающие при переедании Т-образного дренажа, позволяют заподозрить наличие в жёлчных путях камней, которые на холангиограммах выглядят как дефекты заполнения. В послеоперационном периоде могут развиваться сепсис и холангит, однако в большинстве случаев неудалённые камни жёлчных протоков не проявляются в течение многих лет.

Лечебная тактика зависит от клинической картины, возраста и общего состояния больного, оснащённости медицинского учреждения оборудованием и наличия квалифицированного персонала. Назначение антибиотиков в большей мере направлено на лечение и предотвращение септицемии, чем на стерилизацию жёлчи, и при неустрашённой обтурации общего жёлчного протока позволяет добиться лишь временного эффекта. Необходимо дренировать общий жёлчный проток, корректировать водно-электролитные нарушения, при наличии желтухи внутримышечно вводить витамин К.

Острый гнойный обтурационный холангит

Клиническими проявлениями этого синдрома являются лихорадка, желтуха, боли, спутанность сознания и артериальная гипотензия (пентада Рейнольда) [145]. Позже развиваются почечная недостаточность и как следствие ДВС-синдрома – тромбоцитопения. Состояние требует срочного врачебного вмешательства.

Лабораторные исследования включают посевы крови, определение количества лейкоцитов и тромбоцитов, протромбинового времени и показателей функции почек. При УЗИ выявляют расширение жёлчных путей, которые могут содержать камни. Даже при отрицательных результатах УЗИ необходимо произвести *эндоскопическую холангиографию*, если симптоматика свидетельствует о патологии жёлчных путей.

Лечение заключается в назначении антибиотиков широкого спектра действия, экстренной декомпрессии жёлчных путей и массивной инфузионной терапии. В расчёте на грамотрицательную кишечную микрофлору [185] целесообразно комбинировать аминогликозиды (гентамицин или нетилмицин) с уреидопенициллинами (пиперациллин или азлоциллин) и метронидазолом (для анаэробов). При наличии камней в общем жёлчном протоке, с которыми связано большинство случаев заболевания, производят ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией и удалением камня, если этому не препятствует строение жёлчных путей и состояние свёртывающей системы. Когда извлечь камень не удаётся, оставляют назобилиарный дренаж.

Хирург должен *обеспечить декомпрессию жёлчных путей* любым доступным ему методом. В настоящее время методом выбора считается эндоскопическая декомпрессия, хотя она и сопряжена со значительной летальностью (5–10%) [90, 94]. Если эндоскопическую декомпрессию провести невозможно, прибегают к чрескожному чреспечёчному дренированию жёлчных путей. При «открытом» дренировании летальность значительно выше, чем при малоинвазивном, и составляет 16–40% [94]. Обычно после декомпрессии септицемия и токсемия быстро исчезают. Если этого не произошло, нужно проверить проходимость дренажа, а также исключить другие причины сепсиса, например эмпиему жёлчного пузыря и абсцесс печени.

Лечение антибиотиками продолжают в течение недели, что особенно важно при камнях жёлчного пузыря, поскольку холангит может осложниться эмпиемой жёлчного пузыря.

Такие вмешательства, как холангиография без дренирования или эндопротезирование стенозированного участка, могут привести к развитию гнойного холангита на фоне опухолевой стриктуры общего жёлчного протока. Лечебная тактика при этих осложнениях также заключается в назначении антибиотиков и декомпрессии жёлчных путей.

Острый холангит

Изложенные выше принципы применимы к лечению менее тяжёлых случаев холангита, но если состояние больного не требует немедленной эндоскопии, то её можно выполнить в плановом порядке.

Недомогание и лихорадка сменяются ознобом с обильным потоотделением (*перебегающая билиарная лихорадка Шарко*). Некоторые составляющие триады Шарко (лихорадка, боль, желтуха) могут отсутствовать. Лабораторное исследование включает определение количества лейкоцитов, показателей функции почек, печени и посевы крови. При УЗИ можно выявить поражение жёлчных путей.

Выбор антибиотиков зависит от состояния больного и установок лечебного учреждения. Обычно бывает достаточно назначить ампициллин, ципрофлоксацин [56] или препарат цефалоспоринового ряда. Время проведения холангиографии определяют, исходя из ответа на антибиотики и состояния больного. Удаление камней производят после эндоскопической сфинктеротомии. Если удалить камни не удаётся, обеспечивают отток жёлчи по назобилиарному дренажу или эндопротезу (рис. 31-13) независимо от того, был удален жёлчный пузырь или нет. Вопросы, касающиеся холецистэктомии, обсуждаются ниже.

С помощью многофакторного анализа в смешанной группе больных, которым проводилось хирургическое и малоинвазивное лечение, были выявлены признаки, сочетающиеся с неблагоприятным исходом холангита: острая почечная недостаточность, сопутствующие абсцесс или цирроз печени, холангит на фоне высокого опухолевого стеноза жёлчных путей или после чрескожной чреспечёночной холангиографии (ЧЧХГ), холангит у женщин и возраст старше 50 лет [59].

Холедохолитиаз без холангита

При холедохолитиазе без холангита показаны плановая эндоскопическая холангиография, папиллосфинктеротомия, удаление камня и профилактическое назначение антибиотиков. Камень можно извлечь, не прибегая к папиллосфинктеротомии, чаще всего с помощью баллонной дилатации сфинктера [106, ИЗ]. В 4–10% наблюдений развивается панкреатит. Ожидаются результаты рандомизированных исследований, которые пока свидетельствуют о нецелесообразности папиллосфинктеротомии.



Рис. 31-13. При ЭРХПГ у больного острым холангитом в общем жёлчной протоке обнаружен крупный камень, который не удалось удалить. Дрчя опока желчи установлен сквит.

Тактика при не удалённом жёлчном пузыре

Как и «ел крытое» вмешательство, эндоскопическая папиллосфинктеротомия эффективна в 90% случаев не удалённых при холецистэктомии камней общего жёлчного протока и является радикальным методом лечения этого осложнения.

Если жёлчный пузырь не был удалён и содержит камни, дальнейшая тактика зависит от возраста и состояния больноу. Поданным нескольких исследований, через 1– 9 лет после эндоскопической папиллосфинктеротомии лишь у 5–10% боль ных пожилого возраста потребовалась холецистэктомия [39, 751. У этой категории больных целесообразно отложить холецистэктомию до развития заболевания жёлчноу пузыря. Во избежание поздних осложнений холелитиаза молодых больных рекомендуется оперировать (возрастные критерии ещё не разработаны).

Желчнокаменная болезнь и острый панкреатит

Попадая в фатерову ампулу, камни общео жёлчного протока могут послужить причиной острого панкреатита. Они редко достигают больших размеров и обычно проходят в двенадцатиперстную кишку, после чего воспаление стихает. Если камни ущемляются в сосочке, симптомы панкреатита нарастают. Панкреатит, связанный с жёлчными камнями, диагностируют по изменениям функциональных печёночных проб, особенно по повышению активности трансаминаз и по результатам УЗИ [351. Показано, что ранняя ЭРХПГ и папиллосфинктеротомия с удалением камня уменьшают количество холангитов и других осложнений у больных с тяжёлым панкреатитом [45, 123]. Вопросы о выборе времени этого вмешательства и отборе больных нуждаются в дальнейшем изучении.

Жёлчная замазка также может вызвать приступ острого панкреатита [92].

Крупные камни общего жёлчного протока

После папиллосфинктеротомии камни диаметром более 15 мм бывает трудно либо невозможно удалить с помощью стандартной корзинки или баллонного катетера. И хотя отдельные камни отходят самостоятельно, хирург может применить ту или иную альтернативную методику в зависимости от своих навыков и предпочтений (табл. 31–4).

Можно *разрушить камень механически*, но возможность удаления фрагментов зависит от их размеров и формы, а также конструкции корзинки. С новыми моделями корзинок механическая литотрипсия успешна в 90% случаев [164].

Самым простым методом, особенно у больных с высоким риском, является введение постоянного или временного (для декомпрессии перед «открытой» или эндоскопической ревизией общего жёлчного протока) эндопротеза (см. рис. 31–13). Ранние осложнения наблюдаются в 12% случаев, летальность составляет 4% [122]. К поздним осложнениям относятся жёлчная колика, холангит и холецистит [136].

Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия позволяет разрушить 70–90% крупных камней общего жёлчного протока, после чего у большинства больных конкременты эвакуируются через сфинктеротомическое отверстие. Летальность в первые 30 дней после процедуры не превышает 1% [158, 156].

Таблица 31–4. Нехирургическое удаление крупных камней общего жёлчного протока

Механическая литотрипсия («разрушение корзинкой»)

Эндопротезирование

Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия

Контактная литолитическая терапия

Электрогидравлическая литотрипсия

Лазерная литотрипсия

Камни можно *растворить метилбутиловым эфиром*, хотя введение препарата через назобилиарный зонд связано с определёнными техническими трудностями [84J].

Электрогидравлическая и лазерная литотрипсия через эндоскоп находятся в стадии разработки [125].

Удаление камней через канал Т-образного дренажа

Через канал Т-образной дренажной трубки можно удалить камни у 77–96% больных [127]. В 2–4% случаев манипуляция осложняется холангитом, панкреатитом, разрывом канала. Т-образную трубку после операции следует оставлять на 4–5 нед, с тем чтобы вокруг неё сформировался фиброзный канал. Этот метод удаления камней является дополнением к эндоскопической папиллосфинктеротомии и повышает её эффективность до 75% [127]. У пожилых больных, а также при непереносимости Т-образного дренажа, недостаточном диаметре или неблагоприятном направлении его канала выбирают эндоскопическую методику.

Внутрипеченочные камни

Камни внутрипеченочных протоков особенно часто встречаются в некоторых регионах, например в Бразилии и странах Дальнего Востока, где их причиной являются паразитарные инвазии. Также камни образуются при хронической обструкции жёлчных путей в связи со стриктурой билиодигестивного анастомоза, первичным склерозирующим холангитом или болезнью Кароли и относятся к типу коричневых пигментных камней. Присоединение вторичной инфекции приводит к образованию множественных абсцессов печени.

Чрескожное чреспечёночное введение катетеров большого диаметра, при необходимости в сочетании с «открытой» операцией, позволяет удалять камни у 90% больных, что в большинстве случаев приводит к исчезновению симптомов [137]. Чрескожная чреспечёночная холангиоскопия позволяет удалять камни внутрипеченочных протоков более чем у 80% больных [78]. У 50% больных со стриктурами жёлчных протоков камни рецидивируют.

Синдром Миризи

Ущемление камня в пузырном протоке или шейке жёлчного пузыря может привести к частичной обтурации общего печёночного протока [118], что влечёт за собой развитие рецидивирующего холангита. За счёт пролежня может образоваться сообщение с общим печёночным протоком [29].

Состояние диагностируют при эндоскопической или чрескожной холангиографии (рис. 31–14). При УЗИ определяются камни за пределами печёночного протока. Лечение заключается в удалении жёлчного пузыря, пузырного протока и камней.

Жёлчные фистулы

Наружные фистулы

Наружные жёлчные фистулы обычно образуются после таких вмешательств на жёлчных путях, как холецистотомия, чреспечёночное дренирование жёлчных путей и дренирование общего жёлчного протока с помощью Т-образной трубки. Очень редко фистулы могут образоваться как осложнение желчнокаменной болезни, рака жёлчного пузыря или травмы жёлчных путей.

Вследствие потерь натрия и бикарбоната с жёлчью у больных с наружными жёлчными фистулами могут развиваться тяжёлый гипонатриемический ацидоз и гиперамониемия.

Обструкция жёлчных путей дистальнее фистулы препятствует её заживлению. В таких случаях эндоскопическая или чрескожная установка стента позволяет добиться закрытия свища без сложной повторной операции.



Рис. 31-14. Синдром Миризи. При чрескожной холангиографии выявлен крупный камень пузырного протока (указан стрелками), вызывающий частичную обтурацию общего печёчного протока.

Внутренние фистулы

В 80% случаев причиной внутренних жёлчных фистул является длительное существование калькулезного холецистита. После спаивания воспалённого жёлчного пузыря с участком кишки (обычно двенадцатиперстной, реже ободочной; рис. 31-15) и образования фистулы камни попадают в просвет кишечника и могут полностью его перекрыть (*желчнокаменная кишечная непроходимость*). Обычно это происходит в терминальном отделе подвздошной кишки.

Послеоперационные стриктуры жёлчных путей, особенно после многократных попыток их устранения, могут осложняться образованием фистул, чаще печёчно-дуоденальных или печёчно-желудочных. Такие свищи узкие, короткие и легко блокируются.

Жёлчный свищ может развиваться вследствие пенетрации в жёлчный пузырь или общий жёлчный проток хронической язвы двенадцатиперстной кишки, язвы толстой кишки при неспецифическом язвенном колите или болезни Крона, особенно если больной получал кортикостероиды.

В редких случаях камень может привести к образованию фистулы между печёчным протоком и воротной веной с массивной гемобилией, шоком и смертью больного [6].



Рис. 31-15. При ЭРХПГ выявлена фистула между жёлчным пузырём и ободочной кишкой (указана стрелкой).

Клинические проявления

Заболеванию предшествует длительный анамнез холелитиаза. Фистулы могут протекать бессимптомно, самостоятельно закрываться после отхождения камня в кишечник. В таких случаях они диагностируются во время холецистэктомии.

Приблизительно у трети больных в анамнезе или при поступлении в стационар отмечается желтуха [155]. Боль может отсутствовать, но иногда выражена и по интенсивности напоминает жёлчную колику. Могут иметь место симптомы холангита. При холецистоободочных свищах общий жёлчный проток заполнен камнями, гнилостными и каловыми массами, что приводит к тяжёлому холангиту. Поступление в кишечник жёлчных солей является причиной профузной диареи и выраженного уменьшения массы тела.

Рентгенологические признаки

К рентгенологическим признакам относятся наличие газа в жёлчных путях и необычное расположение конкрементов. Жёлчные пути могут контрастироваться после перорального приёма бария (при холецистодуоденальных свищах) или после бариевой клизмы (при холецистоободочных свищах). В некоторых случаях выявляется раздутая тонкая кишка.

Обычно свищ визуализируется при ЭРХПГ (см. рис. 31-15).

Лечение

При фистулах, развившихся в результате заболеваний жёлчного пузыря, необходимо хирургическое лечение. После разделения вовлечённых органов и закрытия дефектов в их стенке выполняют холецистэктомию и дренирование общего жёлчного протока. Операционная летальность высокая и составляет около 13% [1551].

Закрытие холецистоободочных и бронхобилиарных свищей может произойти после эндоскопического удаления камней холедоха [20, 112].

Кишечная непроходимость, вызванная жёлчным камнем

Жёлчный камень диаметром более 2,5 см, попадающий в кишечник, вызывает обструкцию, обычно на уровне подвздошной кишки, реже – на уровне дуоденоеюнального перехода, луковицы двенадцатиперстной кишки, пилорического отдела или даже ободочной кишки [23]. В результате ущемления камня развивается воспалительная реакция стенки кишки или инвагинация.

Кишечная непроходимость, обусловленная жёлчным камнем, встречается очень редко, но у больных старше 65 лет жёлчные камни являются причиной обтурационной непроходимости кишечника в 25% случаев [89].

Осложнение обычно наблюдается у пожилых женщин с хроническим холециститом в анамнезе. Кишечная непроходимость развивается постепенно. сопровождается тошнотой, иногда рвотой, схваткообразными болями в животе. При пальпации живот вздутый, мягкий. Температура тела нормальная. Полная обтурация кишки камнем приводит к быстрому ухудшению состояния.

На обзорной рентгенограмме брюшной полости можно увидеть раздутые петли кишечника с уровнями жидкости, иногда камень, вызвавший непроходимость. Наличие газа в жёлчных путях и жёлчном пузыре указывает на жёлчный свищ.

Обзорная рентгенография при поступлении позволяет установить диагноз у 50% больных, ещё у 25% больных диагноз устанавливают с помощью УЗИ, КТ или рентгенологического исследования после приёма бариевой взвеси. При отсутствии холангита и лихорадки лейкоцитоз, как правило, не отмечается.

До лапаротомии желчнокаменную кишечную непроходимость удаётся диагностировать в 70% случаев [23].

Прогноз заболевания плохой и с возрастом ухудшается.

Лечение

После коррекции водно-электролитных нарушений кишечную непроходимость устраняют хирургически. Камень проталкивают в нижележащие отделы кишечника или извлекают путём энтеротомии. Если позволяют состояние больного и характер поражения жёлчных путей, выполняют холецистэктомию и закрытие свища [23]. Летальность составляет около 20%.

Гемобилия

Кровотечение в жёлчные пути может развиваться после операционной и пункционной биопсии печени, как осложнение аневризмы печёночной артерии или её ветвей, вне- и внутрипеченочных опухолей жёлчных путей, желчнокаменной болезни, гельминтной инвазии и абсцесса печени, редко – варикозно-расширенных вен при портальной гипертензии и иногда при первичном раке печени. В настоящее время 40% случаев гемобилии носят ятрогенный характер (после биопсии печени, чрескожной чреспечёночной холангиографии – ЧЧХГ и дренирования жёлчи) [196].

Отмечаются боли, обусловленные прохождением по жёлчным путям сгустков, желтуха, кровавая рвота и мелена. Небольшие по объёму кровотечения может выявить анализ кала на скрытую кровь.

Сочетание желудочно-кишечного кровотечения с жёлчной коликой, желтухой, болезненностью или пальпируемым образованием в правом верхнем квадранте живота заставляет думать о гемобилии.

При ЭРХПГ или ЧЧХГ могут определяться сгустки в жёлчных протоках (рис. 31-16).

Лечение

Часто гемобилия прекращается самостоятельно, в других случаях показана эмболизация под контролем ангиографии [32]. Если кровотечение и приступы жёлчной колики не прекращаются, могут потребоваться «открытая» ревизия и дренирование общего жёлчного протока.

Жёлчный перитонит

Этиология

После холецистэктомии жёлчь может просачиваться из ложа пузыря или негерметично перевязанного пузырного протока. Повышение давления в жёлчных путях, например в связи с неудалённым камнем общего жёлчного протока, усиливает



Рис. 31-16. Гемобилия. При ЭРХПГ выявлены сгустки крови в виде дефектов наполнения в жёлчных протоках.

истечение желчи, скопление которой вокруг жёлчных путей способствует развитию их стриктуры.

После трансплантации печени возможно подтекание жёлчи из области анастомоза жёлчных протоков.

Эмпиема или гангрена жёлчного пузыря могут осложниться его *разрывом* с формированием абсцесса. Осумковыванию излившегося содержимого способствуют образовавшиеся ранее спайки.

К *травматическим причинам* жёлчного перитонита относятся тупые или огнестрельные ранения жёлчных путей и, редко, прокол жёлчного пузыря или расширенного внутрипеченочного протока при пункционной биопсии печени, а также при ЧЧХГ у больных с выраженным холестазом. Подтекание жёлчи иногда наблюдается после операционной биопсии печени.

Спонтанный жёлчный перитонит может развиваться при тяжёлой длительной механической желтухе без видимых повреждений жёлчных путей. Этот феномен объясняют разрывом мелких внутрипеченочных протоков.

Перфорация общего жёлчного протока встречается очень редко и обусловлена теми же причинами, что и перфорация жёлчного пузыря: повышением давления в жёлчных путях, эрозией стенки камнем и её некрозом в результате тромбоза сосудов [85].

Иногда желтуху новорождённых вызывает спонтанная перфорация внепеченочных жёлчных протоков, которая наиболее часто локализуется в месте слияния пузырного и общего печёночного протоков [98]. Патогенез этого процесса неясен.

Клиническая картина

Выраженность симптомов зависит от степени распространения жёлчи по брюшной полости и её инфицированности. Попадание жёлчи в свободную брюшную полость приводит к тяжёлому шоку. Жёлчные соли химически раздражают брюшину, что вызывает экссудацию больших объёмов плазмы в асцитическую жидкость. Излияние жёлчи сопровождается сильнейшими разлитыми болями в животе. При осмотре больной неподвижен, кожные покровы бледные, отмечаются низкое артериальное давление, стойкая тахикардия, доскообразная ригидность и диффузная болезненность при пальпации живота. Часто развивается парез кишечника, поэтому у больных с необъяснимой кишечной непроходимостью всегда следует исключить жёлчный перитонит. Через несколько часов присоединяется вторичная инфекция, что проявляется повышением температуры тела на фоне сохраняющихся болей в животе и его болезненности.

Результаты *лабораторных исследований* непоказательны. Может наблюдаться гемоконцентрация; при лапароцентезе находят жёлчь, как правило, инфицированную. Повышается уровень билирубина в сыворотке, позднее возрастает активность ЩФ. Холесцинтиграфия или холангиография выявляют истечение жёлчи. Эндоскопическое или чрескожное дренирование жёлчных путей улучшает прогноз.

Лечение

Обязательно проведение заместительной инфузионной терапии; при паралитической кишечной непроходимости может потребоваться интубация кишечника. Для профилактики вторичной инфекции назначают антибиотики.

При разрыве жёлчного пузыря показана холецистэктомия. При подтекании жёлчи из общего жёлчного протока можно выполнить эндоскопическое стентирование (с пиллосфинктеротомией или без неё) или назобилиарное дренирование. Если истечение жёлчи не прекращается в течение 7–10 сут, может потребоваться лапаротомия.

Сочетание желчнокаменной болезни с другими заболеваниями

Колоректальный рак и рак другой локализации

Популяционные исследования показали, что желчнокаменная болезнь не увеличивает риска возникновения злокачественных новообразований, возможно, за исключением рака жёлчного пузыря [111] и внепеченочных жёлчных протоков [42].

Содержащиеся в кале жёлчные кислоты и метаболиты холестерина могут способствовать развитию колоректального рака [160]. После холецистэктомии конъюгированные первичные жёлчные кислоты в большей степени подвергаются воздействию анаэробной кишечной микрофлоры, что может приводить к увеличению образования канцерогенов. Предположение о связи между желчнокаменной болезнью, холецистэктомией и колоректальным раком прямой кишки не подтвердилось последними исследованиями [3, 47]. Такое сочетание можно объяснить более тщательным обследованием больных с постхолецистэктомическим синдромом, в ходе которого иногда выявлялся колоректальный рак.

Сахарный диабет

Жёлчные камни встречаются приблизительно у 30% всех больных сахарным диабетом старше 20 лет. У лиц того же возраста из общей популяции этот показатель составляет 11,6%. Больные диабетом старшей возрастной группы обычно имеют избыточную массу тела, что играет важную роль в образовании жёлчных камней. Отмечается сочетание хронического панкреатита и жёлчных камней, а хронический панкреатит способствует развитию сахарного диабета (лёгкой степени).

У больных сахарным диабетом наблюдаются увеличение жёлчного пузыря, снижение его сократительной способности и нарушение наполнения [86]. Указанные изменения характеризуются как синдром «диабетического нейрогенного жёлчного пузыря».

Как плановая, так и экстренная холецистэктомия у больных сахарным диабетом часто сопровождается осложнениями. Возможно, это объясняется сопутствующими заболеваниями сердечнососудистой системы и почек, а также более старшим возрастом больных [134J.

Глава 32. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ СТРИКТУРЫ ЖЁЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Доброкачественные стриктуры жёлчных протоков встречаются редко, обычно после оперативных вмешательств, особенно после лапароскопической или «открытой» холецистэктомии (табл. 32-1). Кроме того, они могут развиваться после трансплантации печени, при первичном склерозирующем холангите (см. главу 15), хроническом панкреатите и травмах живота.

Клиническими признаками стриктур жёлчных протоков являются холестаз, который может сопровождаться сепсисом, и боли. Диагноз устанавливают с помощью холангиографии. В большинстве случаев причину заболевания удаётся установить на основании клинической картины.

Постхолецистэктомические стриктуры

Патогенез

При холецистэктомии возможны перевязка жёлчных протоков, их пересечение, прошивание, повреждение электрокоагулятором или лазером. Повреждению протоков может способствовать ряд факторов: ошибочная оценка анатомического строения вследствие отёка или кровотечения в области воспалённого жёлчного пузыря, аномалии пузырного или правого печёночного протоков (рис. 32-1) или недостаточный опыт хирурга. Некоторые хирурги рекомендуют, прежде чем приступить к выделению пузырного протока или артерии, осторожно выделить шейку жёлчного пузыря. Для предотвращения повреждения жёлчных протоков необходимо тщательное выделение пузырного протока в области воронки жёлчного пузыря.

Таблица 32-1. Причины доброкачественных стриктур жёлчных протоков

Послеоперационные стриктуры

Холецистэктомия

Повторное наложение билиодигестивного анастомоза

Массивная резекция печени

Трансплантация печени Воспалительные стриктуры
Первичный склерозирующий холангит
Хронический панкреатит
Лучевая терапия Травма Идиопатические стриктуры

К факторам риска *повреждения жёлчных протоков при лапароскопических вмешательствах* относят ожирение, кровотечение, острый холецистит и наличие рубцов в области треугольника Кало (пространство между пузырным и общим печёночным протоком). Риск увеличивается при недостаточной оценке анатомического строения, отсутствии опыта у хирурга, большой продолжительности операции [25, 26]. Важно также знать показания для перехода от лапароскопического к «открытому» вмешательству.

Стриктура жёлчных протоков может развиваться также после длительного дренирования с помощью Т-образной трубки, холецистотомии, грубого зондирования протоков для выявления камней, попыток проведения интраоперационной холангиографии, особенно при нормальных размерах протоков. Наличие камня в общем жёлчном протоке недостаточно для развития стриктур. При истечении жёлчи в послеоперационном периоде могут образовываться перидуктальные абсцессы, сдавливающие примыкающие протоки.

Морфологические изменения

Клинические признаки полной перевязки, пережатия или пересечения протока появляются уже в раннем послеоперационном периоде. При частичном повреждении окклюзия развивается медленно. Обычно обнаруживаются стриктуры общего печёночного или правого печёночного протоков (особенно при аномалиях строения). Реже наблюдается повреждение общего жёлчного протока.

Жёлчные протоки, расположенные выше стриктуры, расширяются с утолщением их стенок, а ниже на различном протяжении замещаются фиброзным тяжом, который бывает трудно выявить при операции. Внутривнутрипеченочные протоки могут расширяться в зависимости от степени обструкции.

Жёлчь в закупоренном протоке становится вязкой и обычно инфицирована, с наличием клеточных скоплений или жёлчного осадка. Выше участка стриктуры и во внутривнутрипеченочных протоках могут образовываться мелкие камни.

В печени выявляется холестаз. Со временем, если обструкция не распознана и не устранена, развиваются билиарный цирроз и портальная гипертензия со спленомегалией.

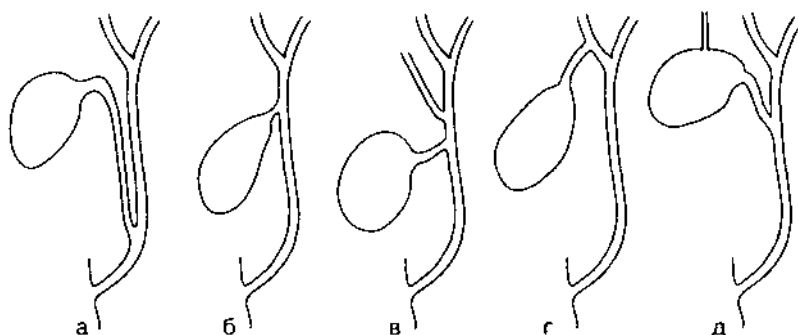


Рис. 32-1. Анатомическое строение жёлчных протоков и их аномалии, затрудняющие выполнение холецистэктомии: а — длинный пузырный проток, примыкающий к общему жёлчному протоку; б — короткий пузырный проток; в — аномальный правый печёночный проток, соединяющийся с общим жёлчным протоком вне печени; г — пузырный проток, отходящий от правого печёночного протока; д — наличие протока, соединяющего жёлчный пузырь с печенью.

Клинические проявления

Постхолецистэктомические стриктуры обычно развиваются у женщин, поскольку они чаще подвергаются операциям на жёлчных путях. Из них 70% моложе 50 лет.

Частота повреждения жёлчных протоков при открытой холецистэктомии составляет примерно 1:400 [16]. Аналогичная частота отмечена и при лапароскопической холецистэктомии (1:200–1:400) [6, 15], хотя в «период освоения» метода она обычно бывает выше. Эти показатели получены за относительно короткий период наблюдения, хотя стриктуры могут выявляться через много лет после холецистэктомии.

Если повреждение не было распознано во время холецистэктомии, клинические проявления зависят от характера повреждения. О возможном повреждении жёлчного протока свидетельствуют послеоперационная анорексия, тошнота, рвота, боли, вздутие живота, развитие кишечной непроходимости и медленное восстановление в послеоперационном периоде [25]. Однако клиническая картина обычно бывает более выраженной. При полном пересечении общего жёлчного протока часто на 3–7-е сутки после операции появляются боль (жёлчный перитонит), лихорадка и холестатическая желтуха либо формируется наружная жёлчная фистула, о которой свидетельствует истечение желчи в течение нескольких дней. Вслед за этим может развиться стриктура. Фистула может «функционировать» непостоянно, и периоды её закрытия сопровождаются эпизодами желтухи. Возможно развитие подпечёчного абсцесса.

Перевязка или пережатие общего жёлчного протока вызывают нарастающую холестатическую желтуху с наличием холангита или без него.

Если жёлчный проток поврежден частично, признаки холестаза можно выявить уже в раннем послеоперационном периоде, однако может пройти несколько месяцев, прежде чем желтуха станет очевидной. Постепенно развивается фиброз, сдавливающий проток. Стриктуры жёлчных путей обычно сопровождаются рецидивирующим холангитом с наличием желтухи или без неё. Признаками холангита являются лихорадка, иногда очень высокая, с ознобами, потом, болями в эпигастральной области, сопровождающимися потемнением мочи и обесцвечиванием кала (*интермиттирующая билиарная лихорадка Шарко*). Может наблюдаться зуд. Приступы могут иметь более лёгкое течение без желтухи. Больные могут принимать их за простуду или кратковременную вирусную инфекцию.

При имеющихся знаниях об осложнениях лапароскопической холецистэктомии и доступности эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и других методов визуализации не следует допускать развития хронических осложнений билиарной обструкции. Исключение составляют больные, у которых даже после многократных хирургических вмешательств не удалось обеспечить беспрепятственный ток жёлчи. Не следует длительно лечить больных методами рентгено- и эндоскопической хирургии во избежание развития в отдалённом периоде билиарного цирроза, за исключением тех случаев, когда все попытки открытой хирургической коррекции в специализированных центрах не увенчались успехом.

При хроническом холестазе, особенно при рецидивирующем сепсисе, развиваются вторичный склерозирующий холангит, а затем билиарный цирроз. Появляются пигментация и изменение концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек. На поздних стадиях появляются кожные ксантомы. Печень увеличена и уплотнена. Пальпируется селезёнка. На поздних стадиях развиваются желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные портальной гипертензией, терминальная печёчно-клеточная недостаточность. В этих редких случаях следует рассмотреть возможность трансплантации печени, хотя противопоказаны ей являются многократные операции в анамнезе и билиарный сепсис.

Больные, перенёсшие повреждение жёлчных протоков при холецистэктомии, с течением времени могут «уходить в болезнь». Они подробно описывают беспокоящие их симптомы, становятся раздражительными и к советам врача относятся с подозрением. Таким образом, необходима психологическая поддержка.

Обследование

Биохимическое исследование сыворотки крови выявляет нарастающий или перемежающийся холестаз. Даже при нормальном уровне билирубина в сыворотке (хотя обычно он повышается) активность ЩФ, ГГТП и уровень жёлчных кислот могут быть повышены.

В общем анализе крови отмечают небольшую нормохромную нормоцитарную анемию. Эпизоды лихорадки сопровождаются умеренным лейкоцитозом.

При посеве крови во время обострения холангита возможен рост кишечной микрофлоры, особенно *Escherichia coli*.

Методы визуализации. Ультразвуковое исследование (УЗИ) обычно выявляет расширение жёлчных протоков, но их нормальные размеры не позволяют исключить поражения протоков с истечением жёлчи или рецидивирующей обструкцией. Истечение жёлчи можно выявить с помощью радиоизотопного исследования жёлчных путей (см. рис. 29-8, г). Оптимальным видом холангиографии является ЭРХПГ (рис. 32-2). При полной обструкции или пересечении протока предоперационная подготовка должна включать чрескожную холангиографию и катетеризацию жёлчного протока.

Диагностика

Показаниями для холангиографии, позволяющей установить диагноз, служат недавно произведённая холецистэктомия, осложнённое течение послеоперационного периода, данные биохимического исследования и методов визуализации.

Лечение (рис. 32-3)

Профилактика

В большинстве случаев развитие стриктур удалось бы предотвратить, если бы холецистэктомию производили только опытные хирурги, использовался метод удаления «от шейки» с тщательным выделением места соединения воронки жёлчного



Рис. 32 2. Доброкачественная стриктура жёлчного протока (указана стрелкой), развившаяся после лапароскопической холецистэктомии. Виден аномальный жёлчный проток справа (а).

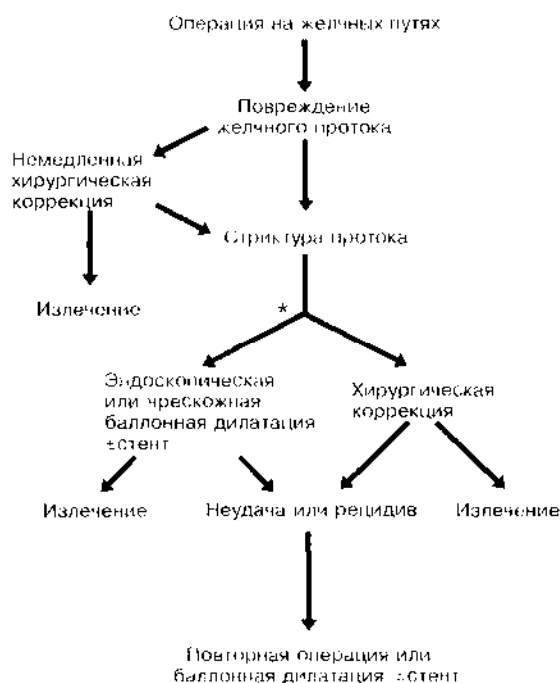


Рис. 32-3. Лечение доброкачественных стриктур жёлчных путей. Выбор метода лечения зависит от анатомического строения, клинических данных и опыта врача.

пузыря и пузырную протока и был осуществлён своевременный переход от лапароскопической к «открытой» операции. Это особенно важно при остром холецистите.

Не следует пережимать или пересекать любые анатомические образования до их идентификации. С технической стороны важны хороший доступ, сухое операционное поле и адекватное ассистирование [18J. Пузырную артерию необходимо перевязывать *прежде*, чем пузырный проток. Следует избегать тракции жёлчного пузыря.

Необходимость обязательного проведения холангиографии во время лапароскопической холецистэктомии остаётся предметом дискуссии. Если придерживаться тактики селективной холангиографии, частота обнаружения резидуальных камней снижается. Некоторые авторы подчёркивают важность уточнения анатомического строения жёлчных путей для уменьшения риска их повреждения, который, однако, не зависит от проведения холангиографии.

Лекарственная терапия

Необходимо поддерживать баланс жидкости и электролитов, особенно при наличии желтухи и билиарной фистулы. Антибиотикотерапия, основанная по возможности на данных посева крови и жёлчи, эффективна при септицемии, однако при обструкции жёлчных протоков первостепенное значение в лечении сепсиса имеют катетеризация и эндоскопическое или чрескожное дренирование жёлчных протоков. Затёки жёлчи потребуют проведения чрескожного дренирования.

Хирургические и неоперативные вмешательства

Основополагающим принципом ведения больных является госпитализация в специализированный гепатологический центр, в котором может быть обеспечено совместное наблюдение, проводимое хирургом, рентгенологом и эндоскопистом. При полной обструкции жёлчного протока (или при его полном пересечении) необходима операция после обследования и подготовки, включающей чрескожное дренирование жёлчи. Истечение жёлчи из культи пузырного протока или мелких протоков в ложе жёлчного пузыря обычно ус 1 раня ют путём эндоскопического стентирования [1]. При неполных

стриктурах у части больных удаётся избежать операции, применяя, например, эндоскопическую баллонную дилатацию или установку стента; отдалённые результаты таких вмешательств изучаются. При оперативном лечении в специализированном центре положительные результаты отмечены в 75% случаев; период наблюдения составил в среднем 7 лет [2]. Таким образом, несмотря на успешные результаты неоперативных вмешательств в ближайшие годы после их выполнения [1], всегда необходимо рассматривать возможность хирургического лечения.

Баллонная дилатация и введение стента

Баллон для дилатации можно ввести эндоскопическим или чрескожным чреспечёночным путём.

Эндоскопический путь предпочтителен, если имеется доступ к большому сосочку двенадцатиперстной кишки (см. главу 29). Для проведения катетера с баллоном эндоскоп должен иметь широкий просвет. После выполнения диагностической холангиографии через участок стриктуры вводят проводник (см. рис. 29-18) и по нему – баллонный катетер. О местоположении баллона относительно стриктуры судят по металлическим маркёрам. Для облегчения проведения катетера обычно выполняют папиллосфинктеротомию. Размер баллона определяется степенью сужения просвета стриктуры, обычно баллон раздувают до диаметра 6–8 мм. Время, в течение которого баллон находится в раздутом состоянии, строго не лимитировано и зависит от ригидности стриктуры и лёгкости, с которой была выполнена дилатация. В ряде случаев при чрескожном доступе оно составляет 15–20 мин при использовании седативных препаратов и анальгетиков. Процедура дилатации может быть очень болезненной. При эндоскопическом пути введения длительно удерживать баллон в раздутом состоянии не следует.

После эндоскопической баллонной дилатации для уменьшения риска рестеноза может быть установлен один или несколько стентов на срок до года (период найден эмпирически) [9].

Накоплен большой опыт дилатации при *чрескожном чреспечёночном* введении баллона. Этот метод применяется в течение многих лет и во многих случаях обеспечивает единственный доступ к билиарным стриктурам (особенно развившимся после оперативных вмешательств).

Жёлчный проток катетеризируют чрескожно по обычной методике (см. главу 29). Через стриктуру вводят проводник (обычно управляемый), затем – катетер с баллоном (рис. 32-4). Баллон раздувают также до диаметра 6–8 мм. Для стриктур с более узким просветом имеются баллоны меньшего диаметра. После дилатации устанавливают съёмный катетер с множественными боковыми отверстиями, расположенными выше и ниже дилатированного участка. По мере необходимости дилатацию можно производить повторно. Продолжительность нахождения баллона в раздутом состоянии в разных центрах различна и колеблется от 5 до 20 мин.

Столь же различаются сроки, на которые оставляют дренаж после дилатации. В разных центрах они составляют от нескольких суток до 6–9 мес. Влияние этих различий на исход дилатации не изучено [19].

Обычно проводят несколько сеансов дилатаций под местной анестезией и/или на фоне внутривенного введения седативных или анальгезирующих средств. Для уменьшения сроков госпитализации и улучшения результатов баллонная дилатация производилась однократно под общей анестезией. Полученные результаты были не хуже, чем при повторных сеансах дилатации и внутривенном введении седативных средств [12].

Частота положительных результатов значительно варьирует и, по некоторым данным, достигает 90% при наблюдении в среднем в течение 3 лет [12]. Различия в результатах отражают влияние ряда факторов, таких как использование разных критериев эффективности лечения, разная продолжительность периода наблюдения, особенности стриктуры.

Обычно первый сеанс чрескожной баллонной дилатации проводят без установки стента, чтобы не оставлять в жёлчных путях инородное тело. Если после баллонной дилатации стриктура рецидивирует, а оперативное вмешательство не показано (по оценке специалиста – билиарного хирурга), может быть установлен стент. При

стриктурах анастомозов трудность заключается в недоступности стента при необходимости его удаления.

Существует много разновидностей стентов, однако имеющихся данных недостаточно, чтобы предпочесть один стент другому. Использование металлических стентов Gianturgo и Wallstent в одном исследовании оказалось эффективным в 55% случаев; период наблюдения составлял 3 года [14].

Чрескожный чреспечёночный метод, как и другие чреспечёночные процедуры, сопровождается риском развития осложнений, основным из которых является *сепсис*. В 20% случаев отмечается *гемобилия* [22], при которой необходима эмболизация печёочной артерии. При дилатации возможна *перфорация жёлчного протока* [7].



Рис. 32-4. Чреспечёночная баллонная дилатация доброкачественной билиарной стриктуры. Виден раздутый баллон.

Сравнительное изучение эффективности операций и баллонной дилатации не проводилось. Данные ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что результаты оперативного лечения более благоприятны, чем при чрескожной баллонной дилатации (соответственно 88 и 55%); при этом частота геморрагических осложнений была ниже [22]. Без сомнения, оперативное лечение в большинстве случаев является методом выбора. Чрескожная и эндоскопическая баллонная дилатация показана лишь некоторым больным, особенно имеющим несколько операций в анамнезе и признаки портальной гипертензии.

Оперативное лечение следует проводить под прикрытием антибиотиков, как можно раньше после повреждения жёлчных протоков, до развития облитерирующего холангита, спаек и вторичных изменений в печени, которые увеличивают риск операции и создают технические трудности. Хирург, выполняющий первую реконструктивную операцию, несёт большую ответственность, поскольку неудачный результат значительно уменьшает вероятность последующего излечения. Желательно, чтобы первую реконструктивную операцию выполнял наиболее опытный хирург.

Выбор операции зависит в основном от двух факторов: от расположения и длины стриктуры и от длины протока, который можно использовать для реконструкции. Во всех случаях стриктуру иссекают и тщательно сопоставляют слизистую оболочку протока и кишки. Анастомоз должен быть максимально широким и не испытывать натяжения.

Даже если имеется достаточно большой проксимальный участок протока, иссечение стриктуры с наложением анастомоза конец в конец выполняют редко. Несоответствие в диаметре проксимального и дистального концов протока препятствует наложению качественного анастомоза. Стриктуры рецидивируют в 58% случаев.

Анастомоз конец в конец нельзя накладывать, если диастаз между концами превышает 2 см, повреждение не распознано ко времени операции, а также если диаметр протока составляет менее 4 мм [5].

Обычно накладывается анастомоз проксимального конца жёлчного протока с кишкой. Дополнительно накладывают межкишечный анастомоз, чтобы уменьшить до минимума рефлюкс содержимого кишечника, который может привести к развитию холангита. Стандартной операцией является наложение анастомоза между проксимальным концом общего жёлчного протока и выключенной по Ру петлей тощей кишки — *холедохоюностомия*. При высоком расположении стриктуры используют печёночный проток — *гепатикоеюностомия* (рис. 32-5).

Вопрос о необходимости установки в анастомозах трубок из силиката или других материалов и длительности их функционирования остаётся предметом дискуссии. Некоторые авторы рекомендуют сроки 6–12 мес [23], однако отдалённые результаты такого подхода не изучены [2].

Длительный чрескожный доступ к стриктуре возможен при подкожной фиксации расширенного сегмента выключенной по Ру петли кишки, расположенного выше анастомоза. Положение конца петли кишки под кожей маркируют металлическими клипсами, которые видны при рентгеноскопии. Чрескожный доступ к петле позволяет проводить холангиографию и при необходимости дополнительную дилатацию стриктуры [10].

Устранение стриктуры приводит к уменьшению портальной гипертензии, в противном случае может потребоваться портокавальное шунтирование. Спайки в результате предшествующих операций создают технические трудности в выполнении шунтирования (иногда только спленоренального или мезентерикокавального).

Результаты

После оперативной коррекции стриктур в специализированном гепатобилиарном отделении положительные результаты (исчезновение симптомов поражения жёлчных путей и отсутствие необходимости дальнейших вмешательств в течение 7,2 года) отмечены у 76% из 110 больных [2]. Операционная летальность была низкой (1,8%). В других специализированных центрах получены аналогичные результаты [22]. Менее благоприятный исход наблюдается в следующих случаях: при нарушении целостности правого или левого внутрипеченочных протоков во время устранения стриктуры, наличии в анамнезе трёх попыток оперативной коррекции или более, при гипоальбуминемии, высоком уровне билирубина в сыворотке и наличии поражения печени и портальной гипертензии [2].

Стриктура билиодигестивного анастомоза

После холедохо- и гепатикоеюностомии возможно развитие стриктуры анастомоза. Необходимость дальнейшего лечения — оперативного или рентгенохирургического — возникает приблизительно в 20–25% случаев. Рецидивы стриктур отмечаются в 65% случаев в течение 2 лет и в 90% случаев в течение 5 лет [21]. Если через 4 года

после операции симптомы отсутствуют, вероятность полного излечения составляет 90%. По мере увеличения

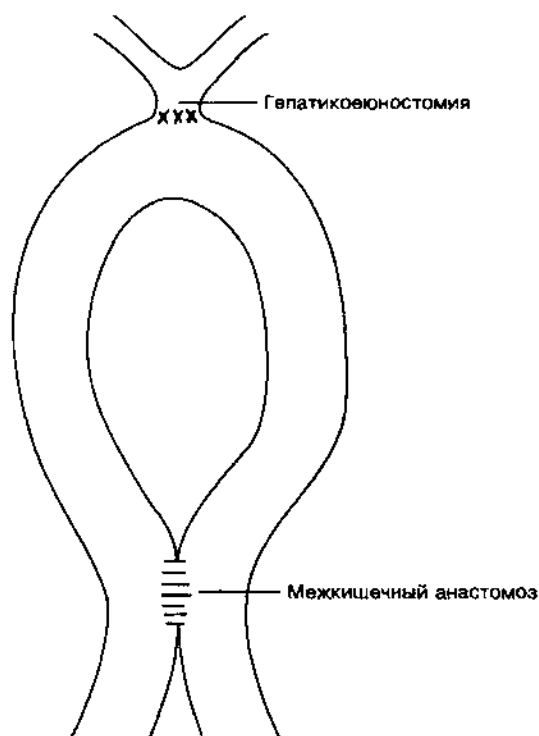


Рис. 32-5. Восстановление оттока жёлчи при высоко расположенной билиарной стриктуре путём гепатикоеюностомии и наложения межищечного анастомоза.

количества выполненных операций лот показатель снижается, однако вероятность успешного исхода после многих попыток коррекции всё-таки *существует*.

Клинические проявления

Клиническими признаками стриктуры билиодигестивного анастомоза являются лихорадка, озноб и желтуха, возможен болевой синдром. Перед этим могут наблюдаться эпизоды гриппоподобного состояния. Холангит не обязательно свидетельствует о рестенозе и может наблюдаться при внутри-печёночных стриктурах или камнях, а также при неадекватном выделении петли кишки [17].

Лабораторное исследование

При обследовании в острой фазе выявляются лейкоцитоз и изменение показателей функции печени, часто с проходящим повышением активности трансаминаз (вследствие кратковременной острой обструкции) и последующим повышением активности ЩФ и ГГТП.



Рис. 32-6. Чрескожная чреспечёночная холангиография после геиатикоеюностомии у больноу с постхо-
лецистэктомической стриктурой. В области анастомоза развился рестеноз, протоки правой доли расширены.

Рентгенологическое исследование

Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет обнаружить воздух в жёлчных путях (см. рис. 29-1) и уточнить локализацию стриктуры. Наличие воздуха в жёлчных путях не обязательно указывает на полную проходимость анастомоза. Расширение протоков, которое можно выявить при УЗИ, часто отсутствует из-за преходящего характера обструкции. Чрескожная чреспечёночная холангиография выявляет стриктуру анастомоза (рис. 32-6). Тщательное наблюдение за скоростью прохождения контрастного вещества через анастомоз имеет более важное значение, чем более поздние рентгенограммы. При длительной неполной обструкции с рецидивами холангита могут выявляться изменения, характерные для вторичного склерозирующего холангита (рис. 32-7).

Для исследования холедоходуоденоанастомоза может использоваться ЭРХПГ. Другим подходом к анастомозу в области ворот печени является чрескожный доступ через фиксированную под кожей петлю кишки [8].

Обследование больных с холангитом при нормально функционирующем анастомозе представ-



Рис. 32-7. Билиарная стриктура (указана стрелкой) на фоне проходимого холедохоеюноанастомоза. Повторные атаки холангита привели к развитию вторично склерозирующего холангита, признаками которого являются неравномерный стеноз и дилатация внутрипеченочных жёлчных протоков.

ляет собой чрезвычайно трудную задачу, так как ни один из методов визуализации не выявляет причину холангита [17].

Лечение

Используют рассмотренные выше оперативные и неоперативные методы лечения. Обычно чрескожный доступ к жёлчным путям является единственно возможным. Важное значение имеет совместная работа группы специалистов — хирургов и рентгенологов [2].

При хроническом холестазе может потребоваться дополнительное назначение жирорастворимых витаминов (см. главу 13).

Стриктуры после трансплантации печени

Патогенез

Осложнения со стороны жёлчных путей после трансплантации печени развиваются в 10–20% случаев. К ним относят стриктуры, истечение жёлчи, фистулы и холангит. Могут наблюдаться стриктуры *анастомозов*, обусловленные техническими погрешностями, воспалением вследствие истечения жёлчи и фиброзом, и стриктуры, *не связанные с анастомозами*, образующиеся выше анастомоза в направлении ворот печени, обусловленные в ряде случаев ишемией протоков.

Дистальный отдел жёлчного протока (реципиент) получает обильное кровоснабжение из коллатералей. Кровоснабжение проксимального отдела (донор) хуже [30] и обеспечивается перибилиарными сплетениями, образующимися из реконструированной печёночной артерии. После тромбоза печёночной артерии наблюдается истечение жёлчи с некрозом стенки протока, не связанное с анастомозом [33]. Развитие не связанных с анастомозом стриктур, по-видимому, не зависит от метода реконструкции жёлчных протоков (холедохохоледохостомия или анастомоз с выключенной по Ру пет-

лѐй кишки). В большинстве случаев стриктуры в области ворот печени образуются в течение 3 мес после трансплантации [32].

Развитию стриктур, не связанных с анастомозом, могут способствовать, помимо ишемии, замедление процессов заживления вследствие применения высоких доз кортикостероидов, инфекция, хроническая реакция отторжения с дуктопенией и артериопатией.

Истечение жѐлчи может быть связано с Т-образными дренажными трубками и возникает при их смещении или удалении. Дренирование с помощью Т-образной трубки применялось для предупреждения билиарных осложнений, однако не влияло на их частоту, которая не повышалась при отсутствии дренирования [24].

Клинические проявления

Показатели функции печени ухудшаются; при этом могут наблюдаться признаки сепсиса. Следует исключить другие причины ухудшения функции печени путѐм её биопсии и серологического исследования на маркѐры вирусов. В круг дифференциальной диагностики включают реакцию отторжения, сепсис любой этиологии, цитомегаловирусную инфекцию, рецидив основного заболевания, лекарственное поражение.

Обследование

Признаками поражения жѐлчных протоков могут быть перемежающееся повышение и понижение уровня билирубина в сыворотке и значительные колебания активности трансаминаз, не зависящие от иммунодепрессивной терапии [29].

УЗИ выявляет расширение протоков или затѐки жѐлчи. Допплеровское УЗИ выполняют для оценки кровотока по печѐночной артерии. Если при УЗИ патологические изменения отсутствуют, производят биопсию печени или холангиографию. При ЭРХПГ выявляют истечение жѐлчи или стриктуры.

Лечение

При развитии посттрансплантационных стриктур (как связанных, так и не связанных с анастомозом) часто требуются ревизия или реконструкция анастомоза; применяют также баллонную дилатацию и установку стента [20, 32]. Факторы, способствующие успешному устранению стриктур методами рентгено- и эндоскопической хирургии, нуждаются в дальнейшем изучении.

Первичный склерозирующий холангит (см. главу 15)

Приблизительно в 80% случаев отмечается диффузное вовлечение вне- и внутрипеченочных жѐлчных протоков. При развитии персистирующей желтухи или рецидивирующего сепсиса необходимо выяснить наличие «доминантных стриктур», вызывающих значительную обструкцию по сравнению с диффузными изменениями протоков. Расширение протоков можно выявить при УЗИ, доминантную стриктуру – при ЭРХПГ. Необходимо произвести щѐточный соскоб с цитологическим исследованием. Доброкачественные стриктуры бывает трудно, а часто невозможно дифференцировать с холангиокарциномой.

С помощью баллонной дилатации (иногда в сочетании с установкой стента) можно добиться улучшения клинической картины [11]. Определить причины ухудшения (внутрипеченочное поражение и печѐчно-клеточная недостаточность или стриктуры жѐлчных протоков, которые поддаются коррекции) часто бывает сложно, однако это необходимо для своевременного выполнения трансплантации печени.

Другие причины стриктур

Обструкцию дистальных жёлчных путей могут обуславливать хронический панкреатит (см. главу 33), лучевая терапия [3], пенетрирующая или зарубцевавшаяся язва двенадцатиперстной кишки [13] и травма. Наиболее вероятной причиной стриктуры после резекции головки поджелудочной железы является рецидив опухоли, однако возможно развитие доброкачественных стриктур вследствие нарушения кровоснабжения. Это нарушение зависит от различий в кровоснабжении проксимальных и дистальных участков общего жёлчного протока. При необходимости жёлчный проток следует пересекать как можно ближе к ампуле, где лучше кровоснабжение.

Заключение

При доброкачественных стриктурах жёлчных протоков исход зависит от опыта и согласованных действий хирурга, эндоскописта и рентгенолога в выборе наиболее подходящей для данного больного тактики лечения.

Глава 33. ЗАБОЛЕВАНИЯ ФАТЕРОВОЙ АМПУЛЫ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Периампулярный рак

Рак области головки поджелудочной железы развивается часто [44]. Он может исходить из самой головки железы (чаще из эпителия протоков, чем из клеток ацинусов), из эпителия дистальных отделов общего жёлчного протока, из фатеровой ампулы и фатерова соска и реже из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Опухоли, развивающиеся из любого из этих образований, вызывают сходные клинические проявления (рис. 33-1). Поэтому их объединяют в одну группу под общим названием «рак головки поджелудочной железы»*. Однако по своему прогнозу эти опухоли значительно различаются. Резектабельность при раке ампулы составляет 87%, при раке двенадцатиперстной кишки – 47%, а при раке собственно головки поджелудочной железы – 22% [28].

Факторами риска развития опухоли могут быть курение, несбалансированное питание, резекция желудка в анамнезе, сахарный диабет [44]. В ряде случаев выявляется отягощённый семейный анамнез, что позволяет думать о возможной наследственной предрасположенности [26]. Достоверной связи с употреблением кофе или алкоголя не выявлено.

Изменения на молекулярном уровне

Во многих случаях при раке поджелудочной железы сравнительно чаще, чем при других опухолях, выявляют мутацию гена *K-ras*, особенно в его кодоне 12 [18]. Мутацию можно выявить с помощью полимеразной цепной реакции на парафиновых срезах ткани, фиксированной формалином, и материале, полученном при пункционной биопсии. В 60% случаев рака поджелудочной железы отмечается необычно повышенная экспрессия гена p53, особенно при опухолях протоков [31]. Эти изменения часто встречаются при других опухолях, поэтому не имеют какого-либо специфического значения в понимании канцерогенеза в поджелудочной железе. Выявление мутаций *K-ras* в материале щеточной биопсии протоков поджелудочной железы может повысить эффективность диагностики, но в настоящее время этот метод используют в основном в научных целях.

Морфологическая картина

Гистологически опухоли представляют собой аденокарциному независимо от того, исходят ли

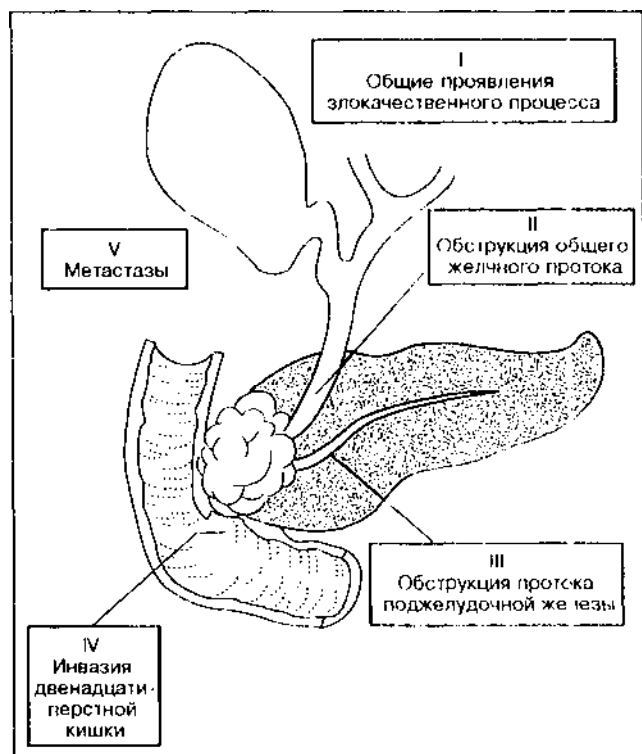


Рис. 33-1. Последствия рака области фатерова соска I. Общие проявления злокачественного процесса — слабость и уменьшение массы тела. II. Обструкция общего желчного протока. Расширение желчного пузыря и желчных протоков — желтуха, гепатомегалия и зуд. III. Обструкция главного панкреатического протока — фиброз и атрофия поджелудочной железы, стеаторея, непостоянная глюкозурия. IV. Инвазия двенадцатиперстной кишки — периодическая обструкция двенадцатиперстной кишки, положительный анализ кала на скрытую кровь, иногда мелена. V. Метастазы опухоли в нервные стволы и сплетения (боли в спине и в эпигастрии), в регионарные лимфатические узлы, печень, легкие и брюшину.

* В отечественной литературе эту группу опухолей принято называть опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны. *Примеч. ред.*

они из протоков или ацинусов поджелудочной железы или из желчного протока. Они имеют папиллярное строение, мягкие, напоминают полипы и часто отличаются низкой степенью злокачественности. При гистологическом исследовании выражен фиброз. В отличие от них ацинарно-клеточный рак обычно крупный и плотный и склонен к инфильтрирующему росту.

Обструкция общего желчного протока

Обструкция общего желчного протока может быть следствием опухолевой инвазии, циркулярного сдавления опухолью и роста опухоли в просвет протока. Кроме того, опухолевый конгломерат может сдавливать проток.

В результате обструкции желчные протоки расширяются, а желчный пузырь увеличивается. Восходящий холангит наблюдается редко. В печени развиваются изменения, характерные для холестаза.

Изменения в поджелудочной железе

Обструкция главного протока поджелудочной железы может происходить непосредственно в области его перехода в ампулу. Протоки и ацинусы, расположенные дистальнее участка обструкции, расширяются, их разрывы приводят к появлению очагов панкреатита и жирового некроза. В дальнейшем вся ацинарная ткань замещается фиброзной тканью. Изредка, особенно при ацинарноклеточном раке, жировой некроз и нагноение могут развиваться не только внутри поджелудочной железы, но и в окружающих её тканях.

Часто развивается сахарный диабет или снижается толерантность к глюкозе. Причиной этого, помимо разрушения инсулинпродуцирующих клеток опухолью, может быть выработка амилоидного полипептида в клетках островков, прилежащих к опухоли [32].

Распространение опухоли

Ацинарноклеточный рак в отличие от ампулярного часто инфильтрирует головку поджелудочной железы и распространяется по стенке жёлчного протока. Возможна инвазия нисходящей части двенадцатиперстной кишки с изъязвлением слизистой оболочки и вторичным кровотечением. Опухоль может прорасти селезёночную и воротную вены, что влечёт за собой их тромбоз и развитие спленомегалии.

Почти в трети случаев во время операции выявляют метастазы в регионарные лимфатические узлы. Распространение опухоли часто происходит по периневральным лимфатическим путям. Прорастание в селезёночную и воротную вены может явиться источником гематогенных метастазов в печень и лёгкие. Кроме того, возможны метастазы в брюшину и сальник.

Клинические проявления

У мужчин заболевание встречается в 2 раза чаще. Преимущественно болеют люди в возрасте от 50 до 69 лет.

Клиническая картина складывается из симптомов холестаза, недостаточности поджелудочной железы, а также из общих и местных проявлений злокачественного процесса (см. рис. 33-1).

Желтуха начинается исподволь и постепенно усиливается; при опухолях ампулы она может быть умеренной и интермиттирующей. *Зуд* развивается часто, но не всегда, и появляется после желтухи. Холангит развивается редко.

Боли при раке головки поджелудочной железы отмечаются не всегда. Может появляться боль в спине, эпигастриальной области, правом верхнем квадранте живота; обычно она постоянная, усиливается по ночам, иногда облегчается при наклоне вперёд. Приём пищи может усиливать боль.

Слабость и уменьшение массы тела имеют прогрессирующий характер и обычно появляются как минимум на 3 мес раньше, чем желтуха.

Хотя явная стеаторея развивается редко, больные часто жалуются на нарушение деятельности кишечника (обычно поносы).

При распространении опухоли в нисходящую часть двенадцатиперстной кишки могут появиться рвота и непроходимость кишечника. Изъязвление двенадцатиперстной кишки может сопровождаться арозивным кровотечением, часто скрытым, реже оно проявляется кровавой рвотой.

Часто трудности в установлении диагноза вызывают у больного депрессию. Это может послужить основанием для подозрения на психическое заболевание или невроз.

Обследование. Больной желтушен, видны признаки быстрого похудения. Теоретически жёлчный пузырь должен быть увеличен и пальпируем (*симптом Курвуазье*). В действительности он прощупывается лишь в половине случаев, хотя в последующем при лапаротомии увеличение жёлчного пузыря выявляют у трёх четвертей больных. Печень увеличена, её край острый, гладкий, плотный. Метастазы в печень выявляются редко. Опухоль поджелудочной железы обычно пропальпировать не удаётся.

Селезёнка пальпируется в случае тромбоза селезёночной вены в результате прорастания опухоли. Распространение опухоли на брюшину влечёт за собой асцит.

Метастазы в лимфатические узлы при раке тела поджелудочной железы наблюдаются чаще, чем при раке головки. Тем не менее иногда отмечается увеличение подмышечных, шейных и паховых, а также левую надключичного (вирховская железа) лимфатических узлов.

Изредка (венозный тромбоз носит распространённый характер и напоминает мигрирующий тромбофлебит (*thrombophlebitis migrans*)).

Лабораторные исследования

В 15-20% случаев рака головки поджелудочной железы развивается глюкозурия; при этом снижается также толерантность к глюкозе.

Биохимическое исследование крови. Активность ЩФ значительно повышена. При раке ампулы активность амилазы и липазы иногда стойко повышена. Возможна гипопротеинемия, впоследствии приводящая к периферическим отёкам.

Сывороточных маркёров опухоли, имеющих достаточную для практического использования специфичность, не существует [44]. Чувствительность теста на онко-маркёр СА242 несколько выше, чем на СА19/9, но на ранних стадиях развития опухоли результаты бывают положительными лишь в половине случаев.



Рис 332. Фатеров сосок при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Слизистая оболочка соска неровная, на ней видны узелки. Биопсия выявила аденокарциному. См также цветную иллюстрацию на с. 793.

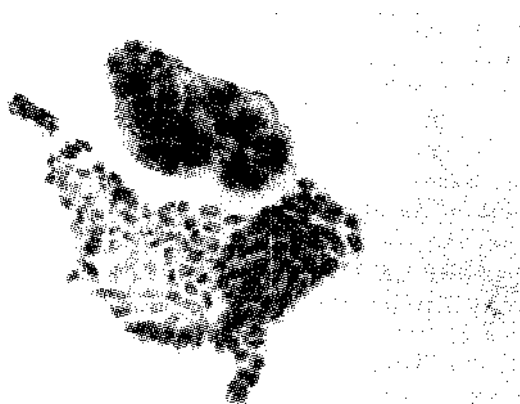


Рис. 33-3. Цитологический препарат из материала, полученного при щёточной биопсии места стриктуры дистального отдела общего жёлчного протока. Виден слой неизмененных эпителиальных клеток жёлчного протока, а над ним — небольшое скопление крупных полиморфных клеток, свойственных аденокарциноме. См. также цветную иллюстрацию на с. 793.

Гематологические изменения. Анемия не наблюдается или она выражена слабо. Количество лейкоцитов может быть нормальным или слегка увеличенным, отмечается относительный нейтрофилез. СОЭ обычно повышена.

Дифференциальный диагноз

Заболевание следует исключать у всех больных старше 40 лет, страдающих прогрессирующим или даже перемежающимся холестазом. В пользу опухоли свидетельствуют упорные, часто не имеющие очевидной причины боли в животе, слабость и уменьшение массы тела. поносы, глюкозурия, наличие скрытой крови в кале. гепатомегалия, пальпируемая селезёнка или мигрирующий тромбофлебит.

Визуализационные методы диагностики

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и **компьютерная томография (КТ)** позволяют выявить в поджелудочной железе объёмное образование диаметром до 2 см, а также расширение жёлчных протоков и протока поджелудочной железы, метастазы в печень и внепеченочное распространение первичной опухоли. Хотя УЗИ более доступно и его стоимость меньше, проведение исследования может быть затруднено из-за усиленного газообразования в кишечнике. Часто КТ более предпочтительна (см. рис. 29-5), а современные модификации её — спиральная КТ и динамическая КТ с высоким разрешением — позволяют установить диагноз более чем в 95% случаев [14]. В настоящее время не выявлено каких-либо преимуществ магнитно-резонансной томографии.

Прицельная **пункционная биопсия** объёмного образования поджелудочной железы под контролем УЗИ или КТ безопасна и позволяет установить диагноз у 57–96% больных [30, 44]. Риск метастазирования опухоли по пункционному каналу невелик [33].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) обычно позволяет визуализировать проток поджелудочной железы и жёлчные протоки, выполнить биопсию ампулы (рис. 33-2), получить жёлчь или сок поджелудочной железы, выполнить щёточную биопсию места стриктуры для цитологического исследования (рис. 33-3) [20].

Выявление стриктуры жёлчных или панкреатических протоков даёт веские основания подозревать её злокачественную природу (см. рис. 29-11, а), но иногда результаты ЭРХПГ могут быть ошибочными, и тогда для установления диагноза необходимо морфологическое исследование. Особенно важно выявить нетипичные опухоли, например лимфому, поскольку они поддаются традиционным методам лечения.

У больных, у которых отмечается рвота, **исследование с барием** позволяет оценить степень инвазии и обструкции двенадцатиперстной кишки.

Определение стадии опухоли

Определение стадии опухоли важно для оценки её резектабельности. Несомненные признаки метастазирования можно выявить при клиническом обследовании, рентгенографии грудной клетки, КТ или УЗИ. Неоперабельность опухоли можно установить при динамической КТ с контрастированием, но с уверенностью судить о резектабельности по результатам этого исследования невозможно [14, 15]. Динамическая КТ может выявить прорастание в сосуды, но менее пригодна для оценки инвазии подлежащих тканей и местных или отдалённых метастазов. Ангиография столь же эффективна для определения резектабельности опухоли, как и динамическая КТ; при этом окклюзия крупных сосудов, особенно плотное облевание их опухолью, служит противопоказанием к операции [13]. Хотя в некоторых специализированных центрах необходимость в ангиографии в связи с широким применением КТ уменьшилась, во многих случаях её применение перед операцией целесообразно для уточнения анатомии сосудов, так как различные аномалии их встречаются примерно у трети оперируемых больных.

Лапароскопия позволяет выявить мелкие метастазы в печень, а также обсеменение брюшины и сальника и выполнить биопсию. Если метастазы не выявлены при лапа-

роскопии, КТ и ангиографии, благоприятный исход операции возможен у 78% больных [46].

Портография с КТ также позволяет выявлять метастазы в печень, но малоэффективна для оценки местных изменений, вызванных самой опухолью поджелудочной железы.

Эндоскопическое УЗИ предложено недавно. Оно позволяет с помощью эндоскопа с ультразвуковым датчиком на конце визуализировать через стенку желудка и двенадцатиперстной кишки поджелудочную железу и окружающие её ткани. В опытных руках точность оценки стадии опухоли (Т) достигает 85%, выявления инвазии сосудов – 87%, поражения регионарных лимфатических узлов (N) – 74%

[35]. Опыт применения этого метода пока невелик. Результаты исследования в значительной степени зависят от квалификации врача, а само оно требует больших затрат времени, поэтому метод не вошел в повседневную клиническую практику.

Прогноз

Прогноз при раке поджелудочной железы неблагоприятный. После наложения билиодигестивного анастомоза средняя выживаемость составляет около 6 мес. Прогноз при ацинарном раке хуже, чем при протоковом, поскольку регионарные лимфатические узлы поражаются раньше. Опухоль резектабельна лишь у 5–20% больных.

Летальность после радикальной операции составляет 15–20% [17], но в последнее время в специализированных центрах, где производится гораздо больше операций и хирурги обладают большим опытом, её удалось снизить до 5% [44]. В недавнем сообщении из одного специализированного центра после 145 панкреатодуоденальных резекций летальных исходов не было. Однако это исключительный случай [8].

Параллельно снижению послеоперационной летальности пятилетняя выживаемость повысилась до 20% [6]. Возможно, это отражает более раннюю диагностику благодаря применению современных визуализационных методов исследования либо является следствием отбора для операции больных с менее распространённым поражением. Однако по-прежнему не решена проблема борьбы с рецидивами опухоли. Тотальная панкреатэктомия не позволяет достичь большей продолжительности жизни по сравнению с меньшей по объёму панкреатодуоденальной резекцией по Уипплу и вызывает недостаточность экзокринной функции железы и тяжёлый диабет [4].

В целом перспективы при раке поджелудочной железы неблагоприятные: в одном исследовании из 912 больных через 3 года были живы 23 и только 2 больных можно было считать излеченными [10].

Прогноз при раке ампулы более благоприятен, пятилетняя выживаемость после радикальной операции при опухоли, не распространяющейся за пределы сфинктера Одди, составила 85%, а при более выраженной инвазии – 11–25%. Методом выбора является панкреатодуоденальная резекция. В некоторых случаях можно выполнить локальное иссечение опухоли [3].

Лечение

Панкреатодуоденальная резекция

Решение о выполнении панкреатодуоденальной резекции принимают исходя из результатов клинического обследования больного и визуализационных методов исследования, позволяющих установить стадию рака. Операцию усложняет ограниченный доступ к поджелудочной железе, которая расположена на задней стенке брюшной полости вблизи основных жизненно важных органов. Лишь небольшая часть больных оказываются операбельными.

Классическим вариантом панкреатодуоденальной резекции является *операция Уиппла*, которую производят одномоментно, удаляя регионарные лимфатические узлы, всю двенадцатиперстную кишку и дистальную треть желудка. В 1978 г. эту операцию модифицировали [42], чтобы сохранить функцию привратника и антрального отдела желудка (пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция). Благодаря этому умень-

шаются клинические проявления постгастрорезекционного синдрома и частота образования язв, а также улучшается пищеварение [23]. Выживаемость не отличается от таковой после классической операции. Для восстановления пассажа жёлчи общий жёлчный проток анастомозируют с тощей кишкой. Проток оставшейся части поджелудочной железы также анастомозируют с тощей кишкой. Проходимость кишечника восстанавливают путём дуоденоеюностомии.

Обязательно следует проводить исследование замороженных срезов краёв резецированных органов.

Прогноз определяется размерами опухоли, гистологически выявляемой инвазией кровеносных сосудов и состоянием лимфатических узлов. Наиболее важна гистологическая картина при исследовании лимфатических узлов. Если в них нет метастазов, пятилетняя выживаемость составляет 40–50%, а в случае их выявления – 8% [7]. Прогноз зависит также от гистологических признаков инвазии сосудов (в случае их выявления продолжительность жизни в среднем составляет 11 мес, при их отсутствии – 39 мес).



Рис. 33-4. Эндопротез из полиэтилена 10 F . установленный эндоскопически в суженном дистальном отделе общего желчного протока, обеспечил свободное прохождение контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку и декомпрессию жёлчных путей.

Методом выбора при раке ампулы также является панкреатодуоденальная резекция. В ряде случаев у таких больных производят локальное иссечение опухоли (ампулэктомия) [3]. У неоперабельных больных иногда удаётся добиться ремиссии или уменьшения размеров рака ампулы эндоскопической фотохимиотерапией [11]. Этот метод заключается в эндоскопическом облучении опухоли, sensibilized введенным гематопорфирина, красным светом (длина волны 630 нм).

К паллиативным вмешательствам относятся наложение обходных анастомозов и эндоскопическое или чрескожное чреспечёночное эндопротезирование (стентирование).

При появлении на фоне желтухи рвоты вследствие обструкции двенадцатиперстной кишки выполняют холедохоеюностомию и гастроэнтеростомию. При изолированной обструкции жёлчного протока некоторые авторы рекомендуют во время наложения билиодигестивного анастомоза профилактически наложить также гастроэнтероанастомоз. Однако большинство хирургов решают этот вопрос исходя из размеров опухоли и проходимости двенадцатиперстной кишки во время интраоперационной ревизии.

Выбор между хирургическим и нехирургическим методом лечения зависит от состояния больного и опыта хирурга.

Эндоскопическое стентирование (рис. 33-4) оказывается успешным в 95% случаев (в 60% с первой попытки); при этом летальность в течение 30 дней после вмешательства оказывается ниже, чем при наложении билиодигестивного анастомоза [38]. Если эндоскопическая процедура оказывается безуспешной, можно выполнить чрескожное или комбинированное чрескожное и эндоскопическое стентирование [34] (см. главу 29).

Результаты *чрескожного стентирования* (рис. 29-20), летальность, частота осложнений аналогичны результатам паллиативных операций; при этом средняя продолжительность жизни больных после этих вмешательств составляет соответственно 19 и 15 нед. К осложнениям стентирования относятся кровотечение и жёлчеистечение [5]. Эндоскопическое эндопротезирование реже сопровождается осложнениями и смертью больных, чем чрескожное [40].

У 20–30% больных в течение 3 мес после установки пластмассовые стенты приходится заменять вследствие обструкции их сгустками жёлчи [39]. *Расправляющиеся стенты из металлической сетки* вводят как эндоскопически, так и чрескожно (см. рис. 29-16). Эти стенты остаются проходимыми дольше, чем пластмассовые (в среднем 273 и 126 дней соответственно) [11]. Но, учитывая высокую стоимость таких стентов, их устанавливают в основном у тех больных с нерезектабельным периампулярным раком, у которых во время замены пластмассового стента в связи с закупоркой констатирован медленный рост опухоли и предполагают относительно большую продолжительность жизни [29].

Стентирование жёлчных протоков без вскрытия брюшной полости особенно показано пожилым больным из групп высокого риска, у которых выявлены крупная нерезектабельная опухоль поджелудочной железы или обширные метастазы. У более молодых больных с нерезектабельной опухолью, у которых предполагается большая продолжительность жизни, можно прибегнуть к наложению билиодигестивного анастомоза.

Согласно современным подходам к лечению рака головки поджелудочной железы, больной не должен умереть с неустранённой желтухой или страдая от невыносимого зуда.

Вспомогательные методы лечения

Результаты предоперационной химио- и рентгенотерапии неутешительны. В некоторых случаях улучшения удастся добиться, применяя после радикальной резекции комбинированную рентгено-и химиотерапию [16]. При нерезектабельных опухолях никакие схемы лучевой или химиотерапии не дали положительных результатов.

Блокада чревного сплетения (чрескожная под рентгенологическим контролем или интраоперационная) позволяет на несколько месяцев уменьшить боли, однако более чем в половине случаев они появляются вновь [24].

Доброкачественная ворсинчатая аденома фатеровой ампулы [36]

Эта опухоль вызывает жёлчную колику и обструктивную желтуху. ЭРХПГ позволяет выявить опухоль ампулы и выполнить биопсию.

При исследовании полученной ткани выявляют дисплазию, карциноэмбриональный антиген и онкомаркёр СА19/9 [48]. Эти изменения следует трактовать как предрак. При ворсинчатой аденоме ампулы производят панкреатодуоденальную резекцию [3]. Если радикальная операция невозможна, прибегают к паллиативной мере — установке

стента. В настоящее время изучается эффективность эндоскопической фотохимиотерапии [1].

Кистозные опухоли поджелудочной железы [45]

Кистозные опухоли поджелудочной железы могут быть доброкачественными или злокачественными. К ним относят цистаденокарциному, простую (серозную или слизистую) и папиллярную цистаденому. Их можно принять за псевдокисты. В 40% случаев они протекают бессимптомно. Программа обследования должна включать КТ, ангиографию и ЭРХПГ. Диагностике может помочь исследование содержимого кисты (цитологическое и иммуногистохимическое для выявления онкомаркёров) [22]. Опухоль бывает злокачественной в 44% случаев. Методом выбора является панкреатодуоденальная резекция. Результаты исследования свежзамороженных срезов и даже результаты обычного гистологического исследования могут быть ошибочными. Все слизистые кистозные новообразования следует считать потенциально злокачественными.

Эндокринные опухоли поджелудочной железы [37]

К эндокринным опухолям поджелудочной железы относят инсулиному, карциноидную опухоль, гастриному, ВИПому, ППому и соматостатиному. Для клинической картины этих опухолей характерны признаки объёмного образования в эпигастриальной области, боль, желтуха, а также системные проявления действия выделяемого ими гормона. Частота малигнизации зависит от типа опухоли. Лечение заключается в иссечении опухоли или резекции поджелудочной железы, а также в назначении лекарственных средств для нейтрализации эффектов выделяемых опухолью гормонов. Пятилетняя выживаемость в целом составляет 40–60%.

Хронический панкреатит

Панкреатит, обычно алкогольной этиологии, может вызывать сужение внутри панкреатической части общего жёлчного протока [2]. При обострениях панкреатит может возникать преходящий холестаз, который обусловлен преимущественно отёком поджелудочной железы. Более длительно сохраняющийся холестаз наблюдается при сдавлении общего желчного протока фиброзно-изменённой тканью поджелудочной железы на фоне прогрессирующего панкреатита. Обструкция общего желчного протока и стойкий холестаз могут наблюдаться также при сдавлении его псевдокистой или абсцессом головки поджелудочной железы.

Стеноз общего жёлчного протока развивается примерно у 8% больных с хроническим алкогольным панкреатитом: если чаще проводить холангиографию, этот показатель, по-видимому, окажется ещё выше. Заподозрить стеноз общего жёлчного протока можно при более чем двукратном повышении активности ЩФ на протяжении более 1 мес. При ЭРХПГ выявляют сужение дистального отдела общего жёлчного протока, ровные контуры его, что иногда напоминает «крысиный хвост» (рис. 33–5). Проток поджелудочной железы может быть извитым, расширенным и иметь неровные контуры. Возможно обызвествление поджелудочной железы.

При биопсии печени выявляют портальный фиброз [27]. признаки билиарной обструкции, иногда билиарный цирроз. Признаки алкогольного поражения печени встречаются редко.

Хронический панкреатит может осложняться тромбозом селезёночной вены.



Рис. 33-5. Хронический алкогольный панкреатит. При ЭРХПГ отмечается сужение дистальных отделов общего жёлчного протока по типу «крысиного хвоста» (показано стрелкой).

Лечение

При панкреатите большое значение имеет ранняя диагностика стриктуры жёлчных путей, поскольку отсутствие желтухи не исключает возможности развития билиарного цирроза и острого холангита.

Больной должен полностью отказаться от употребления алкоголя.

Значение хирургического лечения окончательно не установлено. Данные клинического и лабораторного обследования, а также результаты визуализационных методов исследования не всегда позволяют отличить больных со стенозом общего жёлчного протока от больных, страдающих алкогольной болезнью печени или имеющих нормальную гистологическую картину при биопсии печени [211. Биопсия печени позволяет оценить необходимость хирургической декомпрессии жёлчного протока. Обструкцию жёлчного протока, обусловленную хроническим панкреатитом, можно успешно устранить с помощью пластиковых или металлических сетчатых стентов, но для оценки этого метода лечения требуется изучение отдалённых результатов. Острый холангит, билиарный цирроз и стойкая желтуха — абсолютные показания к хирургическому вмешательству. Обычно выполняют холедохоэнтеростомию.

Обструкция общего жёлчного протока увеличенными лимфатическими узлами

Сдавление общего жёлчного протока лимфатическими узлами наблюдается чрезвычайно редко. Увеличенные лимфатические узлы билиопанкреатодуоденальной зоны почти всегда поражены метастазами; источник этих метастазов часто находится в желудочно-кишечном тракте, в лёгких или в молочной железе или им оказывается гепатокарцинома.

Метастазы в лимфатические узлы ворот печени вызывают выраженную желтуху; при этом чаще отмечается инвазия общего жёлчного протока, чем просто сдавление. Метастазы в паренхиму печени также могут поражать жёлчные протоки, вызывая их обструкцию.

Лимфатические узлы по ходу общего жёлчного протока могут увеличиваться не только при злокачественных новообразованиях, но при этом обычно не происходит сдавление протока. Желтуха при саркоидозе и инфекциях, например при туберкулёзе,

инфекционном мононуклеозе, обусловлена не обструкцией, а непосредственным поражением печени или гемолизом.

Увеличение лимфатических узлов при ретикулёзах очень редко вызывает обструкцию общего жёлчного протока, а наблюдаемая в этом случае желтуха обусловлена поражением паренхимы печени, усилением гемолиза или имеет неясную холестатическую природу (см. главу 4).

Другие причины сдавления общего жёлчного протока

Язвы двенадцатиперстной кишки

Язвы двенадцатиперстной кишки вызывают механическую желтуху чрезвычайно редко. Пенетрация язвы в общий жёлчный проток или спаечный процесс вокруг двенадцатиперстной кишки, обусловленный язвой, иногда могут приводить к обструкции общего жёлчного протока. Кроме того, обструкция общего жёлчного протока может развиться после рубцевания язвы или её склерозирования при эндоскопической остановке кровотечения [25].

Дивертикулы двенадцатиперстной кишки

Дивертикулы двенадцатиперстной кишки вблизи от фатеровой ампулы обнаруживаются часто, но редко вызывают обструкцию общего жёлчного протока, которая обычно бывает частичной и вызывает переходящую желтуху.

Глава 34. ОПУХОЛИ ЖЁЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Доброкачественные опухоли жёлчного пузыря

Папиллома

После холецистэктомии в препарате жёлчного пузыря в 80% случаев выявляются множественные мелкие папилломатозные опухоли, состоящие из гипертрофированных ворсинок, заполненных эфирами холестерина. Часто они сочетаются с холестерозом.

При холецистографии папилломы выявляются приблизительно в 0,3% случаев. При ненарушенной функции жёлчного пузыря они представляют собой вогнутые дефекты наполнения, расположенные на боковой стенке и направленные к центру, диаметром 5–10 мм, иногда множественные. В отличие от жёлчных камней они неподвижны.

Аденома

Это очень редко встречающаяся мелкая одиночная опухоль. Аденома обычно располагается в области дна в виде полусолидного или кистозного папиллярного образования. Она обычно не проявляется клинически и выявляется случайно, хотя отделившиеся опухолевые частицы могут спровоцировать жёлчную колику.

Аденому случайно выявляют при операциях или ультразвуковом исследовании (УЗИ) по поводу жёлчных камней, хотя камни могут маскировать аденому [17]. При холецистографии аденома обычно выявляется в области дна как мелкий округлый или полукруглый полупрозрачный дефект наполнения. Аденомы диаметром более 1 см чаще подвергаются злокачественному перерождению, их следует удалять [17].

Карцинома жёлчного пузыря

Эта опухоль встречается редко. В 75% случаев она сочетается с жёлчными камнями, во многих случаях – с холециститом. Убедительных признаков этиологической связи между этими заболеваниями нет. Любая причина образования жёлчных камней предрасполагает к развитию опухоли.

Опухоль особенно часто развивается в кальцифицированном («фарфоровом») жёлчном пузыре

[38]. Папилломы жёлчного пузыря обычно не подвергаются злокачественному перерождению. Развитию опухоли может способствовать неспецифический язвенный колит. Показано, что аномальное слияние протока поджелудочной железы с общим жёлчным протоком на расстоянии более чем 15 мм от дуоденального сосочка сочетается с карциномой жёлчного пузыря и врождённой кистозной дилатацией общего жёлчного протока [29]. Забрасывание сока поджелудочной железы может способствовать развитию этой опухоли.

При хронической тифо-паратифозной инфекции жёлчного пузыря риск развития карциномы увеличивается в 167 раз [6], что ещё раз подчёркивает необходимость антибиотикотерапии хронической тифо-паратифозной инфекции либо выполнения плановой холецистэктомии.

Папиллярная аденокарцинома вначале выглядит как бородавчатое разрастание. Она медленно растёт до тех пор, пока в виде грибовидной массы не заполнит весь жёлчный пузырь. При слизистом перерождении опухоль растёт быстрее, рано метастазирует и сопровождается студенистым карциноматозом брюшины. Морфологически выделяют *плоскоклеточную карциному и скирр*. Особенно злокачественный характер имеет *анapластический тип*. Чаще опухоль относится к дифференцированным аденокарциномам [7, 15] и может быть папиллярной.

Опухоль обычно развивается из слизистой оболочки дна или шейки, но в связи с её быстрым ростом установить исходное расположение бывает трудно. Обильный лимфатический и венозный отток от жёлчного пузыря приводит к раннему метастазированию в регионарные лимфатические узлы, что сопровождается холестатической желтухой и диссеминацией. Происходит инвазия в ложе печени, возможно также прорастание в двенадцатиперстную кишку, желудок и толстую кишку с образованием фистулы или сдавлением этих органов.

Клинические проявления. Болеют обычно пожилые женщины белой расы. Их могут беспокоить боли в правом верхнем квадранте живота, тошнота, рвота, уменьшение массы тела и желтуха [15]. Иногда карцинома случайно обнаруживается при гистологическом исследовании ткани жёлчного пузыря после холецистэктомии. Во время операции эти мелкие изменения могут даже остаться незамеченными [12].

При обследовании можно выявить плотное, а иногда и болезненное объёмное образование в области жёлчного пузыря.

В сыворотке крови, моче и кале при сдавлении жёлчных протоков выявляются изменения, свойственные холестатической желтухе.

При биопсии печени гистологические изменения соответствуют билиарной обструкции, но не указывают на её причину, поскольку этой опухоли не свойственно метастазирование в печень.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в просвете жёлчного пузыря визуализируется объёмное образование, которое может полностью заполнять пузырь. На ранних этапах карциномы жёлчного пузыря трудно отличить от утолщения его стенки, обусловленного острым или хроническим холециститом.

При компьютерной томографии (КТ) в области жёлчного пузыря также может выявляться объёмное образование. УЗИ и КТ позволяют диагностировать карциному жёлчного пузыря в 60–70% случаев [34].

К моменту, когда опухоль выявляется при УЗИ и КТ, весьма вероятно наличие метастазов, и шансы на её полное удаление невелики. Распространённость заболевания и его стадию можно оценить с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [42].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) у больного с желтухой позволяет установить сдавление жёлчных протоков. При ангиографии выявляют смещение печёчных и портальных сосудов опухолью.

Точный диагноз до операции удаётся установить только в 50% случаев [10].

Прогноз

Прогноз неблагоприятен, поскольку в большинстве случаев к моменту установления диагноза опухоль оказывается неоперабельной. У 50% больных к этому времени уже имеются отдалённые метастазы [15]. Вероятность длительного выживания существует лишь в тех случаях, когда опухоль обнаруживается случайно при холецистэктомии по поводу жёлчных камней (карцинома *in situ*).

Выживаемость после установления диагноза в среднем составляет 3 мес, а к концу первого года в живых остаются 14% больных [10]. При папиллярных и высокодифференцированных аденокарциномах выживаемость выше, чем при тубулярных и недифференцированных [21]. Результаты радикальных вмешательств, в том числе резекции печени и радикальной лимфаденэктомии, противоречивы [8, 15]; в некоторых исследованиях выживаемость увеличивалась, а в других — нет.

Лечение

Всем больным с камнями жёлчных путей для предотвращения карциномы жёлчного пузыря рекомендуют производить холецистэктомию. Такая тактика по поводу столь распространённого заболевания представляется слишком радикальной, её следствием будет большое количество неоправданных холецистэктомий.

Диагноз карциномы жёлчного пузыря не должен служить препятствием для лапаротомии, хотя результаты хирургического лечения разочаровывают. Сделаны попытки радикальной операции с резекцией печени, но результаты оказались неудовлетворительными [15]. Не отмечено увеличения выживаемости и после лучевой терапии [22].

Эндоскопическое или чрескожное стентирование жёлчных протоков позволяет устранить их обструкцию.

Другие опухоли

В жёлчном пузыре изредка могут развиваться лейомиосаркома, рабдомиосаркома [2], овсяноклеточная карцинома [23] и карциноидные опухоли.

Доброкачественные опухоли внепеченочных жёлчных протоков

Эти чрезвычайно редко встречающиеся опухоли обычно остаются нераспознанными до тех пор, пока не появляются признаки билиарной обструкции и холангита. Их редко диагностируют до операции.

Установление диагноза имеет большое значение, поскольку при резекции наступает излечение.

Папиллома — полипоидная опухоль, выступающая в просвет общего жёлчного протока. Это мелкая мягкая васкуляризированная опухоль, которая может быть на широком основании или на ножке. Папилломы могут быть как одиночными, так и множественными; они могут содержать кисты. Возможно злокачественное перерождение [32]. При холангиографии обнаруживают объёмное образование с гладкими контурами, выступающее в просвет жёлчного протока. Секреция слизи опухолью может приводить к развитию обструктивного холангита.

Аденомиома может развиваться в любом отделе жёлчных путей. Это плотная, чётко отграниченная опухоль размером до 15 см. Метод лечения – иссечение опухоли [9].

Фиброма — мелкая плотная опухоль, вызывающая обструкцию жёлчного протока.

Зернистоклеточная опухоль происходит из мезенхимы. Она развивается у молодых женщин, обычно негроидной расы, и приводит к развитию холестаза [5]. Её следует дифференцировать с холангиокарциномой и локализованным склерозирующим холангитом. Все эти опухоли излечимы и подлежат иссечению.

Карцинома жёлчных протоков (холангиокарцинома)

Карцинома жёлчных протоков диагностируется всё чаще. Отчасти это можно объяснить внедрением современных диагностических методов, включая новые методы визуализации и холангиографию. Они позволяют более точно установить локализацию и распространённость опухолевого процесса.

Карцинома может развиваться на любом уровне билиарного дерева, от мелких внутрипеченочных протоков до общего жёлчного протока (рис. 34-1). Клинические проявления и методы лечения зависят от места развития опухоли. Хирургическое лечение малоэффективно, в основном вследствие малой доступности опухоли; тем не менее появляется всё больше данных о необходимости оценки резектабельности опухоли у всех больных, поскольку операция, хотя и не обеспечивает излечения, улучшает качество жизни больных. При неоперабельной опухоли аргументом в пользу рентгенохирургических и эндоскопических вмешательств служит устранение желтухи и зуда у умирающих больных.

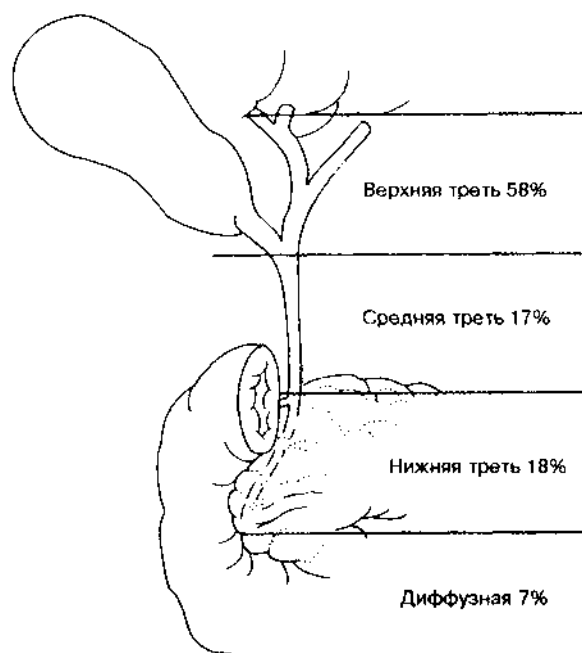


Рис. 34-1. Локализация холангиокарциномы. В большинстве случаев она развивается в верхней трети внепеченочных жёлчных протоков [46].

Сопутствующие заболевания

Холангиокарцинома ассоциируется с язвенным колитом в сочетании со склерозирующим холангитом или без него (см. главу 15). В большинстве случаев холангиокарцинома развивается на фоне первичного склерозирующего холангита (ПСХ), сопровождающегося язвенным колитом. У больных, у которых ПСХ сочетается с язвенным

колитом и колоректальной опухолью, риск развития холангиокарциномы выше, чем у больных без опухоли кишечника [4].

Из 70 больных с ПСХ, наблюдавшихся в течение в среднем 30 мес, 15 умерли от печёночной недостаточности. Из 12 больных у 5 (40%) при аутопсии выявлена холангиокарцинома — 7% всех наблюдавшихся больных [41].

При врождённых кистозных заболеваниях риск развития холангиокарциномы повышен у всех членов семьи больного (см. главу 30). К врожденным кистозным заболеваниям относят врождённый фиброз печени, кистозные расширения в внутрипечёночных протоках (синдром Кароли), кисту холедоха, поликистоз печени и микрогамартому (комплексы фон Мейенберга). Риск развития холангиокарциномы повышен также при билиарном циррозе вследствие атрезии жёлчных протоков.

Инвазия печени трематодами у людей восточного происхождения может осложняться внутрипечёночной (холангиоцеллюлярной) холангиокарциномой. На Дальнем Востоке (Китай, Гонконг, Корея, Япония), где наиболее распространён *Clonorchis sinensis*, холангиокарцинома составляет 20% всех первичных опухолей печени. Эти опухоли развиваются при значительной инвазии паразитами жёлчных протоков вблизи от ворот печени.

Инвазия *Opisthorchis viverrini* имеет наибольшее значение в Таиланде, Лаосе и западной части Малайзии [26]. Эти паразиты вырабатывают канцерогены и свободные радикалы, вызывающие изменения ДНК и мутации, а также стимулируют пролиферацию эпителия внутрипеченочных жёлчных протоков [35].

Риск развития карциномы внепеченочных жёлчных протоков через 10 лет и более после холецистэктомии значительно снижается, что свидетельствует о возможной связи опухоли с жёлчными камнями [16].

Развитие злокачественных опухолей жёлчных путей не имеет непосредственной связи с циррозом, за исключением билиарного цирроза.

Морфологические изменения

Опухоль часто развивается в месте слияния пузырного и общего печёночного протоков или правого и левого печёночных протоков в воротах печени (см. рис. 34-1) и прорастает в печень. Она вызывает полную обструкцию внепеченочных жёлчных протоков, сопровождающуюся расширением внутрипеченочных протоков и увеличением печени. Жёлчный пузырь спадается, давление в нём снижается. Если опухоль поражает только один печёночный проток, билиарная обструкция неполная и желтуха не развивается. Доля печени, дренируемая этим протоком, подвергается атрофии; другая доля гипертрофируется.

Опухоль общего жёлчного протока представляет собой плотный узел или бляшку; она приводит к кольцевидной стриктуре, которая может изъязвляться. Опухоль распространяется по ходу жёлчного протока и через его стенку.

Местные и отдалённые метастазы даже при аутопсии выявляются только приблизительно в половине случаев. Их выявляют на брюшине, в лимфатических узлах брюшной полости, в диафрагме, печени или жёлчном пузыре. Инвазия в кровеносные сосуды встречается редко; распространение за пределы брюшной полости этой опухоли не свойственно.

Гистологически опухоль обычно представляет собой муцинпродуцирующую аденокарциному, состоящую из кубического или цилиндрического эпителия (рис. 34-2). Возможно распространение опухоли вдоль нервных стволов. Опухоли в области ворот сопровождаются склерозированием, имеют хорошо развитую фиброзную строму. Дистальные расположенные опухоли бывают узловыми или папиллярными.

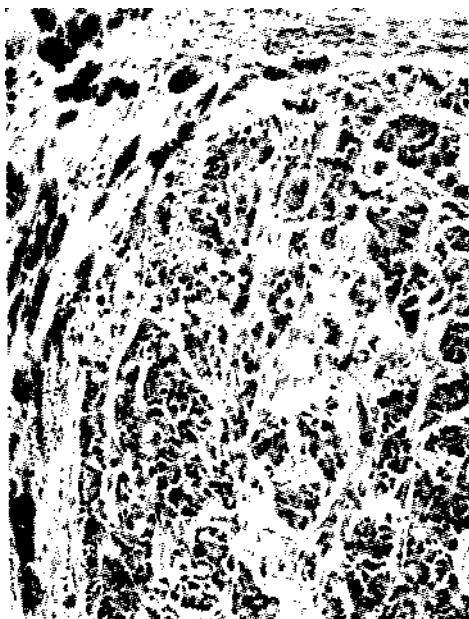


Рис. 34-2. Карцинома жёлчного протока. Видна папиллярная фиброзная строма. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$. См. также цветную иллюстрацию на с. 794.

Изменения на молекулярном уровне

При холангиокарциноме обнаружены точечные мутации в 12-м кодоне *онкогена K-ras* [50]. При этой опухоли, особенно при её расположении в средней и нижней третях жёлчных путей, экспрессируется *протеин p53*. При холангиокарциноме ворот печени выявляется *анеуплоидия* (нарушение нормального числа хромосом) [43], сочетающаяся с инвазией в нервные стволы и низкой выживаемостью.

Клетки холангиокарциномы содержат РНК *рецепторов соматостатина*, а в клеточных линиях имеются специфические рецепторы. Аналоги соматостатина подавляют рост клеток. Холангиокарциному удаётся выявить при радионуклидном сканировании с меченым аналогом соматостатина [45].

Клинические проявления

Опухоль чаще развивается у пожилых людей в возрасте около 60 лет, несколько чаще у мужчин.

Обычно первым проявлением заболевания бывает желтуха, вслед за этим появляется зуд — это отличает опухоль от первичного билиарного цирроза (ПБЦ). При поражении только одного главного печёночного протока желтуха может развиваться на более поздних этапах. Уровень билирубина в сыворотке всегда повышается, но почти у 50% больных желтуха периодически исчезает [24].

Боли обычно умеренные, локализуются в эпигастральной области и отмечаются приблизительно в трети случаев. Наблюдается стеаторея. Значительно выражены слабость и уменьшение массы тела.

Заболевание может сочетаться с хроническим язвенным колитом, часто развивается на фоне длительного холестаза, обусловленного склерозирующим холангитом.

Данные осмотра. Желтуха интенсивная. Лихорадка обычно развивается в терминальной стадии. Холангит, если не выполнялись операции, эндоскопические или чрескожные вмешательства на жёлчных путях, встречается редко.

Печень крупная, край её гладкий, выступает из-под рёберной дуги на 5–12 см. Селезёнка не пальпируется. Асцит встречается редко.

Лабораторное обследование

Биохимические показатели сыворотки свидетельствуют о холестатической желтухе. Уровень билирубина, активность ЩФ и ГГТП могут быть очень высокими. Их колебания могут отражать неполную обструкцию или исходное вовлечение только одного печёночного протока.

Антимитохондриальные антитела в сыворотке не выявляются, уровень α -ФП не повышен.

Кал обесцвечен, жирный, часто содержит скрытую кровь. *Глюкозурии* нет.

Анемия более выражена, чем при карциноме ампулы, однако не вследствие кровопотери; причины этого неясны. Уровень лейкоцитов находится на верхней границе нормы, повышен процент полиморфноядерных лейкоцитов.

При *биопсии печени* выявляют признаки обструкции крупных жёлчных протоков. Опухолевую ткань получить не удаётся. Злокачественность процесса очень трудно подтвердить гистологически.

Важно провести *цитологическое исследование* тканей в области стриктуры жёлчного протока. Лучше всего выполнить щёточную биопсию при эндоскопических или чрескожных вмешательствах либо пункционную биопсию под ультразвуковым или рентгенологическим контролем. Опухолевые клетки выявляются в 60–70% случаев. Исследование жёлчи, аспирированной непосредственно при холангиографии, имеет гораздо меньшее значение.

В некоторых случаях при холангиокарциноме повышается уровень онкомаркера СА19/9, но есть сообщения о высоких уровнях этого маркера также и при доброкачественных заболеваниях, что уменьшает его значимость для скрининговых исследований. Более точным может быть одновременное определение СА19/9 и карциноэмбрионального антигена.

Сканирование

Особенно большое значение имеет УЗИ, позволяющее выявлять расширение внутрипеченочных протоков. Опухоль удаётся выявить в 40% случаев. УЗИ (в реальном масштабе времени, в сочетании с доплеровским исследованием) точно выявляет поражение опухоли воротной вены, как окклюзию, так и инфильтрацию стенки, но менее пригодно для выявления поражения печёночной артерии [31]. Эндоскопическое внутрипротоковое УЗИ пока остаётся экспериментальным методом, с его помощью можно получить важную информацию о распространении опухоли внутри и вокруг жёлчного протока [44].

При КТ выявляется дилатация внутрипеченочных жёлчных протоков, но опухоль, плотность которой не отличается от плотности печени, визуализировать сложнее. КТ позволяет выявить долевую атрофию и взаимное расположение хвостатой доли и опухоли в области ворот печени. Современный метод спиральной КТ с компьютерной реконструкцией позволяет точно определить анатомические соотношения сосудов и жёлчных протоков в воротах печени.

МРТ позволяет выявлять более крупные внутрипеченочные (холангиоцеллюлярные) карциномы, но при внепеченочном расположении опухоли МРТ по сравнению с УЗИ и КТ не имеет дополнительных преимуществ. В некоторых центрах выполняют магнитно-резонансную холангиографию с реконструкцией жёлчных (и панкреатических) протоков (см. рис. 29–7), которая может быть очень ценным диагностическим методом.

Холангиография

Эндоскопическая или чрескожная холангиография либо их сочетание имеют большое значение в диагностике; их следует выполнять у всех больных с клиническими признаками холестаза и признаками расширения внутрипеченочных жёлчных протоков, выявленными при УЗИ или КТ.

Опухоль можно выявить с помощью цитологического исследования или транспиллярной щипцовой биопсии во время ЭРХПГ.

При *эндоскопической ретроградной холангиографии* выявляют нормальные общий жёлчный проток и жёлчный пузырь, а также обструкцию в области ворот печени (рис. 34-3).

Чрескожная холангиография. Обструкция выглядит в виде резкого обрыва протока или в виде соска (рис. 34-4). Внутривенеченочные жёлчные



Рис. 34-3. Карцинома жёлчного протока в области ворот печени. При ЭРХПГ выявляется общий жёлчный проток нормальных размеров, деформированный в области обструкции.



Рис. 34-4. Чрескожная чрепечёночная холангиограмма того же больного (см. рис. 34-3). Видно значительное расширение внутрипеченочных жёлчных протоков и нарушение проникновения контрастного вещества в общий жёлчный проток.

протоки расширены во всех случаях. Если обструкция развивается только в правом или левом печёночном протоке, для точной её локализации может потребоваться пункция обоих протоков.

Ангиография

С помощью дигитальной субтракционной ангиографии можно визуализировать печёночную артерию и воротную вену, а также их внутрипеченочные ветви. Этот метод по-прежнему имеет большое значение для дооперационной оценки резектабельности опухоли.

Диагностика

При нарастании холестатической желтухи наиболее вероятен клинический диагноз карциномы периампулярной области. Кроме того, возможны лекарственная желтуха, ПСХ (см. главу 15) и ПБЦ

(см. главу 14). Хотя такое течение для холангиокарциномы нехарактерно, при планомерном диагностическом поиске её следует исключать (см. рис. 13-20). Данные анамнеза и объективного обследования обычно мало помогают в диагностике.

Первым этапом обследования при холестазе является УЗИ. При холангиокарциноме выявляют расширение внутрипеченочных жёлчных протоков. Общий жёлчный проток может быть неизменённым, изменения могут быть сомнительными, либо возможно расширение протока ниже внепеченочно расположенной опухоли. Для установления уровня

и параметров стриктуры выполняют чрескожную или эндоскопическую холангиографию, цитологическое исследование и биопсию.

Иногда больных с холестазом направляют на операцию, не выполняя холангиографии, поскольку причина обструкции – карцинома поджелудочной железы или камни – определяется другими методами визуализации. Если общий жёлчный проток не изменён, при пальпации области ворот печени патологии не выявляется и холангиограмма (без заполнения внутрипеченочных жёлчных протоков) не изменена, диагноз вызывает сомнения. Объёмное образование в области ворот печени расположено слишком высоко и имеет слишком малые размеры, чтобы быть обнаруженным. Следует с должным вниманием отнестись к таким признакам, как увеличенная зелёная печень и спавшийся жёлчный пузырь.

Если у больного с холестазом расширение жёлчных протоков при УЗИ не выявлено, следует рассмотреть другие возможные причины холестаза (см. главу 13), в том числе лекарственную желтуху (анамнез) и ПБЦ (антимитохондриальные антитела). Полезно гистологическое исследование ткани печени. Если предполагается ПСХ, основным методом диагностики является холангиография. У всех больных с холестазом без расширения жёлчных протоков, у которых диагноз неясен, следует проводить ЭРХПГ.

Сканирование и холангиография позволяют диагностировать стриктуру жёлчных протоков, обусловленную холангиокарциномой. При поражении области ворот печени дифференциальный диагноз проводят между метастазом в лимфатический узел, карциномой пузырного протока и карциномой поджелудочной железы в периапулярной области с учётом анамнеза и результатов других методов визуализации.

Прогноз

Прогноз определяется локализацией опухоли. При дистальном расположении опухоли чаще резектабельны, чем при локализации в воротах печени.

Прогноз при более дифференцированных опухолях лучше, чем при недифференцированных. Наиболее благоприятен прогноз при полипоидном раке.

Выживаемость в течение 1 года без резекции составляет 50%, в течение 2 лет – 20%, 3 лет – 10% [18]. Из этих данных видно, что некоторые опухоли растут медленно и метастазируют на поздних стадиях. Желтуху можно устранить хирургически либо с помощью эндоскопического или чрескожного стентирования. Угроза для жизни обусловлена не столько степенью злокачественности опухоли, сколько её локализацией, которая может сделать опухоль нерезектабельной. После иссечения опухоли средняя продолжительность жизни больных увеличивается, что делает необходимым тщательное обследование для проведения хирургического вмешательства.

Определение стадии опухоли

Если состояние больного позволяет произвести операцию, следует оценить резектабельность и размеры опухоли. Необходимо выявлять метастазы, которые обычно бывают поздними.

Поражения нижних и средних отделов общего жёлчного протока обычно поддаются резекции, хотя для исключения инвазии в сосуды необходимо выполнить ангиографию и венографию.

Чаще встречающаяся холангиокарцинома ворот печени создаёт больше проблем (табл. 34-1). Если при холангиографии отмечается поражение печёночных протоков второго порядка обеих долей печени (рис. 34-5, тип IV) или при ангиографии выявляется распространение опухоли вокруг основного ствола воротной вены или печёночной артерии, то опухоль нерезектабельна. В этих случаях показано паллиативное вмешательство.

Если опухоль ограничена областью бифуркации жёлчного протока, поражает только одну долю печени или сдавливает ветвь воротной вены или печёночной артерии на этой же стороне, резекция возможна. Предоперационные *визуализационные* исследования необходимы для того, чтобы уяснить, сохранит ли печень после резекции жизнеспособность [47]. Оставшийся сегмент печени должен иметь достаточно крупный

проток, который можно анастомозировать с кишкой, интактную ветвь воротной вены и печёночной артерии. Во время операции проводят дополнительное УЗИ и обследование для исключения поражения лимфатических узлов.

Таблица 34-1. Критерии нерезектабельности холангиокарциномы области ворот печени

Двустороннее поражение жёлчных протоков либо многофокусное поражение при холангиографии
Окклюзия/сужение воротной вены
Двустороннее поражение ветвей печёночной артерии или воротной вены
Одностороннее поражение печёночной артерии и значительно выраженное поражение жёлчных протоков н.1 той же стороне

Лечение

Оперативное

При локализации опухоли в дистальном отделе жёлчевыводящей системы её удаётся иссечь; выживаемость в течение 1 года составляет около 70% [30]. При более проксимальной локализации удаление опухоли сочетают с резекцией печени вплоть до лобэктомии; при этом иссекают бифуркацию общего жёлчного протока и накладывают двусторонний гепатикоеюанастомоз.

Некоторые авторы высказываются в пользу удаления хвостатой доли, так как 2–3 жёлчных протока этой доли впадают в печёочные протоки непосредственно вблизи места их слияния, в связи с чем вероятность поражения их опухолью велика.

Доля резектабельных холангиокарцином в специализированных центрах возросла с 5–20% в 70-е

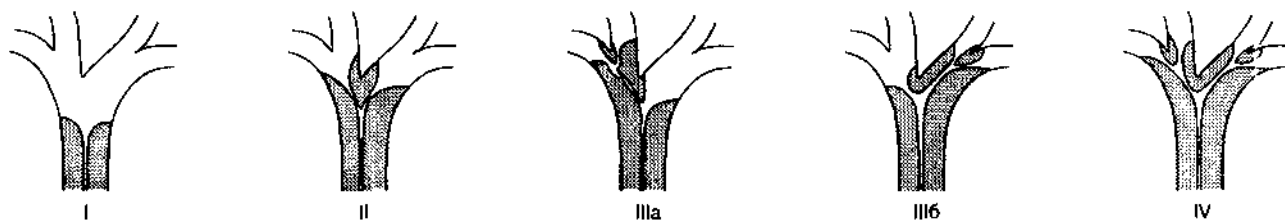


Рис. 34-5. Классификация холангиокарциномы области ворот печени по степени поражения жёлчных протоков. Резектабельность типов I–III определяется по данным ангиографии; тип IV (двустороннее поражение печёочных протоков в оро-го порядка) свидетельствует о нерезектабельности опухоли. Средняя выживаемость после установки стента при нерез штабельной опухоли определяется её размерами [39].

годы до 40% и более в 90-е годы [3, 47). Это связано с более ранней диагностикой и направлением больных в такие центры, более точным и полным предоперационным обследованием и большей радикальностью операции. Сложность операции обусловлена необходимостью удаления опухоли в пределах здоровых тканей. Средняя выживаемость после расширенной резекции при холангиокарциноме ворот печени составляет 2–3 года; при этом достигается достаточно хорошее качество жизни в течение большей части этого периода [3, 30, 49]. При локальной резекции опухолей типов I и II по Бисмуту (см. рис. 34-5) периоперационная летальность не превышает 5%. При поражениях типа III необходима резекция печени, сопровождающаяся более высокими летальностью и частотой осложнений.

Трансплантация печени при холангиокарциноме неэффективна, поскольку в большинстве случаев в раннем послеоперационном периоде развиваются рецидивы [49].

К паллиативным хирургическим вмешательствам относят формирование анастомоза тощей кишки с протоком III сегмента левой доли, который обычно бывает доступен, несмотря на поражение ворот печени опухолью (рис. 34-6). В 75% случаев желтуху удаётся устранить на срок не менее 3 мес [20]. Если отсутствует возможность наложения анастомоза с протоком III сегмента (атрофия, метастазы), накладывают правосторонний внутрипеченочный анастомоз с протоком V сегмента.



Рис. 34-6. Контрольная холангиограмма после наложения билиодигестивного анастомоза при холангиокарциноме области ворот печени. Анастомоз наложен между тощей кишкой и жёлчным протоком III сегмента левой доли печени.

Рентгенохирургические и эндоскопические паллиативные методы лечения

Перед операцией и при нерезектабельных опухолях желтуху и зуд можно устранить путём эндоскопической или чрескожной установки стента.

При неудачной попытке эндоскопического стентирования его сочетают с чрескожным, что позволяет добиться успеха почти в 90% случаев. Наиболее частым ранним осложнением является холангит (7%). Летальность в течение 30 дней колеблется от 10 до 28% в зависимости от размеров опухоли в воротах печени; выживаемость в среднем составляет 20 нед [391].

Чрескожное чреспечёночное стентирование также эффективно, но сопровождается более высоким риском осложнений, в том числе кровотечения и истечения жёлчи (см. главу 29). Стенты из металлической сетки после постановки через катетер 5 или 7 F расправляются до диаметра 1 см; они стоят дороже пластиковых, но при периапулярных стриктурах их проходимость сохраняется дольше. Эти стенты можно применять при стриктурах в области ворот. Первые исследования показали, что и в этом случае они обладают примерно такими же преимуществами перед пластиковыми стентами, но при установке от хирурга требуется больший опыт.

Сравнительная оценка хирургических и нехирургических паллиативных вмешательств не проводилась. Оба подхода имеют свои преимущества и недостатки. Нехирургические методы следует применять в группе высокого риска, когда ожидаемая выживаемость невелика.

Дренирование жёлчных путей можно сочетать с внутренней лучевой терапией с использованием проводников с иридием-192 или радиевых игл. Эффективность этого метода лечения не доказана. Применение цитостатических препаратов неэффективно. Дистанционная лучевая терапия, по данным ретроспективных исследований, обладает некоторой эффективностью, что не нашло подтверждения в рандомизированных иссле-

дованиях. Симптоматическая терапия направлена на коррекцию хронического холестаза (см. главу 13).

Холангиоцеллюлярная карцинома

Эта опухоль, развивающаяся из внутripеченочных жёлчных протоков, относится к первичным печёночным карциномам. По мере увеличения размера она проявляется клинически, в основном в виде болей в животе, а не желтухи. Опухоль растёт быстро, рано метастазирует и имеет весьма неблагоприятный прогноз. Выявлена связь опухоли с внутривенным введением за много лет до её развития контрастного вещества торотраста (диоксида тория). При инструментальных исследованиях в печени выявляют объёмное образование [1]. Опухоль трудно дифференцировать с гепатоцеллюлярной карциномой. Поражение печёочной и воротной вен наблюдается редко. Единственный эффективный метод лечения – хирургический. После резекции печени продолжительность жизни в среднем составляет 13 мес, после трансплантации по поводу нерезектабельных опухолей – 5 мес [36].

Метастазы в ворота печени

Причиной холестатической желтухи, развившейся на фоне карциномы любой локализации (особенно опухоли толстой кишки), могут быть диффузные метастазы внутри печени или сдавление протоков поражёнными лимфатическими узлами области ворот печени. Дифференцировать эти состояния можно при УЗИ. Если жёлчные протоки расширены и у больного имеется зуд, билиарную обструкцию можно устранить с помощью эндоскопического или чрескожного стентирования. Эффективность оперативного лечения зависит от размеров опухоли, но 30-дневная летальность при этом выше, а выживаемость – значительно ниже, чем после установки стента при первичных опухолях жёлчных путей [39].

Глава 35. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

В 1955 г. Велч выполнил первую трансплантацию печени у собак [149]. В 1963 г. группа исследователей под руководством Старзла осуществила первую успешную трансплантацию печени у человека [129].

Число трансплантаций печени неуклонно растёт, и в 1994 г. в США было прооперировано 3450 больных. Годичная выживаемость после плановой трансплантации печени у больных группы низкого риска составляет 90% [12,127]. Улучшение результатов можно связать с более тщательным отбором больных, усовершенствованием хирургической техники и методов ведения послеоперационного периода, а также с более частым выполнением повторных трансплантаций в случае отторжения [82]. Усовершенствование методов иммунодепрессивной терапии также благоприятно отразилось на результатах операции.

Отбор больных

Трансплантация печени показана больным с необратимым, прогрессирующим поражением печени, когда альтернативные методы лечения отсутствуют. Больной и его близкие должны осознавать сложность операции и быть готовы к возможным тяжёлым осложнениям раннего послеоперационного периода и к пожизненной иммунодепрессивной терапии.

Отбор больных на операцию особенно затруднён вследствие недостатка доноров. Он осуществляется Комитетом по отбору больных для трансплантации. По тяжести состояния потенциальные реципиенты разделяются на группы низкого, умеренного

и высокого риска. К сожалению, по мере ожидания операции состояние больного может ухудшаться, что обуславливает его переход в группу более высокого риска. У больных, принадлежащих к группе низкого риска (амбулаторные), результаты лечения гораздо лучше, а стоимость его ниже, чем у больных группы высокого риска, которым в процессе ожидания требуется интенсивная терапия.

В США число больных, которым необходима трансплантация печени, повышается, однако количество доноров меняется незначительно. Число больных, внесённых в лист ожидания трансплантации печени, сейчас превышает количество операций, производимых в течение года (рис. 35-1). Больные группы низкого риска могут ждать донорского органа 6–12 мес. Больной с фульминантной печёночной недостаточностью (ФПН) может ждать его лишь 4 сут. Дольше всех вынуждены находиться на очереди больные с редкими по системе АВ0 группами крови – В(III) и АВ(IV). Подходящего донора для детей удаётся найти исключительно редко, что способствовало разработке метода трансплантации разделённой печени (см. рис. 35-6).

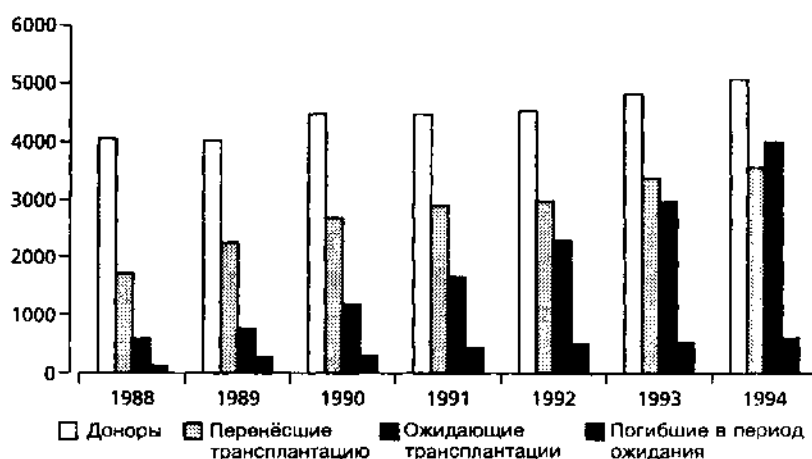


Рис. 35-1. Использование трупных донорских органов в период с 1986 по 1993 г. (данные Научного регистра Объединённой сети распределения донорских органов, 1995 г.).

Потенциальные реципиенты

(табл. 35-1 и 35-2, рис. 35-2)

В Европе абсолютные показания к трансплантации печени пересматриваются (см. рис. 35-2). Основное показание к операции – цирроз, в том числе первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Чаше стали оперировать больных с острой и подострой печёночной недостаточностью и атрезией жёлчных путей, в то время как у больных раком печени трансплантацию выполняют реже.

Цирроз печени

Вопрос о возможности выполнения трансплантации печени следует рассматривать у всех больных с терминальной стадией цирроза. Трудно установить оптимальные сроки для операции. У больных, находящихся в предсмертном состоянии, шансы на успех минимальны, а больным, которые могут вести относительно нормальный образ жизни в течение длительного времени, операция не нужна.

Показаниями к операции являются увеличение протромбинового времени (ПВ) более чем на 5 с, снижение уровня альбумина менее чем до 30 г/л и резистентный к терапии асцит. Показанием служит кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (см. главу 10) при отсутствии эффекта от консервативной терапии, включая склеротерапию. Стоимость трансплантации печени несущественно превышает стоимость

длительного консервативного и хирургического лечения таких осложнений, как кровотечение, кома и асцит.

Операция у этих больных связана с высоким риском из-за нарушений в системе свёртывания крови и наличия портальной гипертензии, что приводит к большой кровопотере. При циррозе печени операция технически более сложна, особенно когда размеры печени малы и удалять её трудно. Выживаемость при всех видах цирроза практически одинакова.

Хронический аутоиммунный гепатит

Трансплантацию печени производят на стадии цирроза, а также при выраженных побочных эффектах кортикостероидной терапии, таких как остеопороз и рецидивирующие инфекции. После трансплантации заболевание печени не рецидивирует (см. главу 17).

Таблица 35-1. Выживаемость среди 9966 больных с циррозом печени, острой печёночной недостаточностью и раком печени (данные Европейского регистра по трансплантации печени, 1993 г.)

Диагноз	Годичная выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %	Трёхлетняя выживаемость, %
Цирроз печени	80	73	71
Острая печёночная недостаточность	60	56	54
Рак печени	64	42	36

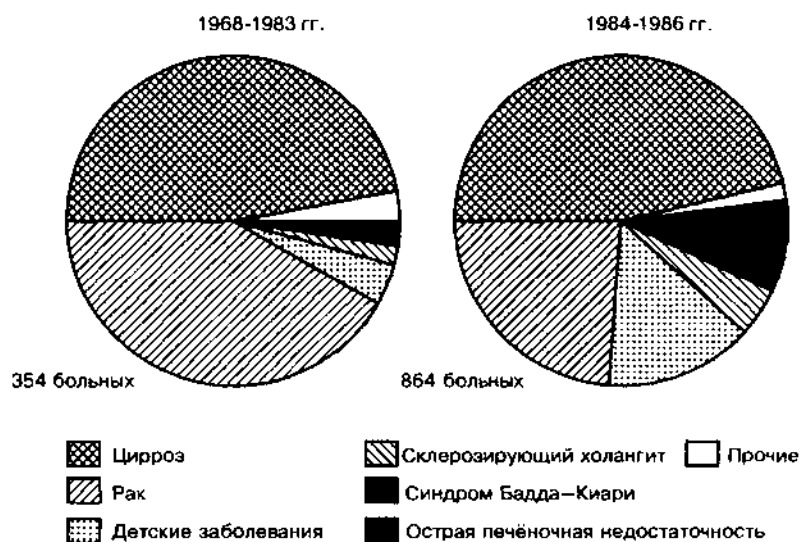


Рис. 35-2. Изменение основных показаний к трансплантации печени [13].

Таблица 35-2. Заболевания, при которых может возникнуть необходимость в трансплантации печени

Цирроз

Криптогенный

Аутоиммунный

Гепатит В (HBV-ДНК-отрицательный)

Гепатит D

Гепатит С

Алкогольный (см. главу 20)

Холестатические заболевания печени

Первичный билиарный цирроз

Атрезия жёлчных путей

Первичный склерозирующий холангит

Вторичный склерозирующий холангит

Болезнь «трансплантат против хозяина»

Хроническое отторжение печени

Саркоидоз печени с синдромом холестаза (см. главу 26)

Хронические лекарственные реакции (редко)

Первичные нарушения обмена веществ (табл. 35-3) *Фульминантная печёночная недостаточность* (см. главу 8)

Злокачественные опухоли (см. главу 28) Гепатоцеллюлярная карцинома Эпителиоидная гемангиоэндотелиома Гепатобластома

Другие заболевания Синдром Бадда-Киари Синдром короткой кишки

Трансплантация при хроническом вирусном гепатите

Трансплантация печени, выполненная по поводу *острого* фульминантного гепатита (А, В, D и Е), не сопровождается реинфицированием трансплантата в связи с очень низким уровнем виремии (см. главу 16). Однако при хроническом гепатите трансплантат очень часто подвержен повторному инфицированию.

Гепатит В

Результаты трансплантации печени у больных с хроническим гепатитом В неудовлетворительные, вероятно, вследствие внепеченочной репликации вируса, особенно в моноцитах [71]. Годичная выживаемость составляет 80%, однако 2-летняя – всего 50–60%. Трансплантацию следует производить лишь когда в сыворотке отсутствуют HBV-ДНК и HBeAg [71]. У HBV-положительных больных течение посттрансплантационного периода обычно тяжёлое, с прогрессирующим течением заболевания; через 2–3 года развиваются цирроз печени или цирроз и рак. При ретрансплантации ремиссия ещё более короткая и быстро сменяется рецидивом и печёночной недостаточностью [138].

В посттрансплантационном периоде может развиваться тяжёлый *фиброзирующий холестатический гепатит* с баллонной дистрофией печёночных клеток и матово-стекловидными гепатоцитами. Это может быть связано с высокой экспрессией вирусных антигенов в цитоплазме на фоне иммунодепрессии [10,32]. HBV может иногда давать цитопатический эффект. Попытки предотвращения реинфицирования трансплантата путём терапии интерфероном (ИФН) большей частью оказались безуспешными [73]. Длительное применение иммуноглобулина против HBV снижает вероятность рецидива инфекции у HBV-ДНК-положительных больных, если его вводить на беспечёночном этапе операции, затем ежедневно в течение недели, потом ежемесячно на протяжении 1 года и, возможно, дольше [115]. Это очень дорогой способ профилактики. Введение ламивудина до и после трансплантации может предотвратить реинфицирование. Ганцикловир может снижать репликацию HBV [48]. В трансплантированной печени может развиваться гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [78].

Гепатит D

После трансплантации печени при гепатите D впоследствии почти всегда отмечается инфицирование трансплантата. В пересаженной печени могут обнаруживаться HDV-РНК и HDAg, а в сыворотке — HDV-РНК [159]. Гепатит развивается лишь при ко-инфекции или суперинфекции HBV.

HBV подавляется HDV, и инфицирование HDV может снижать частоту рецидивов гепатита В. В целом выживаемость после трансплантации печени у больных, инфицированных HDV, высокая. Годичная выживаемость составляет 76%, а двухлетняя — 71% [30].

Гепатит С

Терминальная стадия гепатита С всё чаще служит показанием к трансплантации печени; в настоящее время у трети больных операцию выполняют именно в связи с этим состоянием.

Практически у всех больных после трансплантации возникает повторное инфицирование донорского органа [35, 102]. Источник реинфекции — организм хозяина, так как генотип вирусов до и после трансплантации сходен. К факторам, влияющим на частоту рецидивов, относится генотип 1b [43]. Заболевание может передаваться от анти-HCV-положительного донора (см. рис. 35-3). В настоящее время этот путь инфицирования наблюдается реже в связи с проведением скрининга доноров на HCV. Несмотря на массивные гемотрансфузии, вероятность переливания HCV-положительной крови и развития гепатита С не увеличилась.

Годичная, двух- и трёхлетняя выживаемость больных с хорошей функцией трансплантатов высокая и у больных циррозом печени составляет соответственно 94, 89 и 87% [7].

После трансплантации даже при отсутствии гистологических признаков гепатита отмечается 10-кратное повышение уровня HCV-РНК в сыворотке [51,114]. Чаще активность процесса зависит от количества назначаемых кортикостероидных и других химиотерапевтических препаратов [123].

Реинфекция чаще отмечается после множественных эпизодов отторжения [123].

Гепатит трансплантата имеет разную степень тяжести. Обычно характерны мягкое течение и высокая выживаемость [87]. Однако более продолжительное наблюдение свидетельствует об увеличении числа больных, у которых развиваются хронический гепатит и цирроз [42]. Персистирование HCV может вызвать тяжёлое поражение трансплантата, особенно при генотипе вируса 1b [47].

Лечение ИФН даёт лишь временный эффект [156] и может повысить частоту отторжения трансплантата. Комбинированное лечение ИФН и рибавирином представляется более эффективным; улучшается гистологическая картина ткани печени и снижается частота отторжения донорского органа [15].

Неонатальный гепатит

Это заболевание неизвестной этиологии сопровождается желтухой, развитием гигантоклеточного гепатита и в редких случаях печёночной недостаточностью, требующей выполнения трансплантации печени, которая приводит к излечению [24].

Алкогольная болезнь печени

В западных странах эти больные составляют большинство среди тех, кому необходима трансплантация печени. Отбор больных и результаты операции обсуждаются в главе 20.

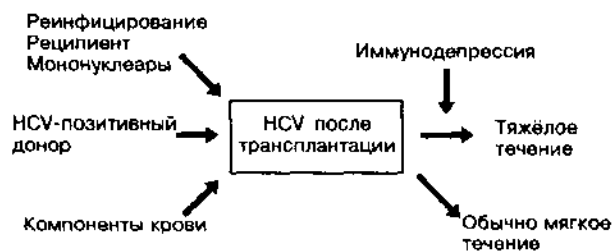


Рис. 35-3. Механизмы рецидива гепатита С после трансплантации печени.

Холестатические заболевания печени

Терминальная стадия заболеваний жёлчных путей, протекающих обычно с поражением мелких внутрипеченочных жёлчных протоков, является благоприятным показанием к трансплантации печени (рис. 35-4). Функция гепатоцитов обычно сохраняется длительно, и выбрать оптимальное время для операции легко. У всех больных в печени имеются признаки распространённого билиарного цирроза, часто в сочетании с исчезновением жёлчных протоков (*синдром исчезновения жёлчных протоков*).

Первичный билиарный цирроз (см. главу 14)

Годичная выживаемость после трансплантации печени превышает 75% [40]. Описано наблюдение, когда по поводу ПБЦ и первичной лёгочной гипертензии выполнена трансплантация трёх органов (печени, лёгкого и сердца) с хорошим результатом в течение 7 лет [147].

Атрезия внепеченочных жёлчных протоков

(см. главу 24)

Это заболевание является показанием к трансплантации печени у детей в 35–67% случаев. Результаты операции хорошие, и при высокой выживаемости наблюдается нормальное физическое и умственное развитие [99,113].



Рис. 35-4. Заболевания, характеризующиеся исчезновением жёлчных протоков, при которых выполняют трансплантацию печени.

По данным исследователей из Питтсбурга, сроки наблюдения за 12 из 20 детей после трансплантации печени составили от 1 до 56 мес, при этом 19% из них нуждались в ретрансплантации, а 37% – в различных реконструктивных операциях [39]. По результатам другого исследования, в группе из 36 детей, у которых средний воз-

раст к моменту трансплантации печени составил 30 мес, 3-летняя выживаемость оказалась равной 75% [151].

Предшествующая операция Касаи усложняет выполнение трансплантации и увеличивает число осложнений.

Синдром Алажиля

Трансплантацию печени выполняют только в случаях тяжёлого течения заболевания [25]. Сопутствующее сердечно-лёгочное заболевание может оказаться причиной смертельного исхода, поэтому необходимо тщательное предоперационное обследование [140].

Первичный склерозирующий холангит

Сепсис и ранее перенесённые хирургические вмешательства на жёлчных протоках затрудняют выполнение трансплантации печени. Тем не менее результаты трансплантации хорошие, годовичная выживаемость составляет 70%, а 5-летняя — 57% (см. главу 15). Холангиокарцинома является осложнением, значительно уменьшающим продолжительность жизни. Самая частая причина смерти — рак толстой кишки [92].

Гистиоцитоз, вызванный пролиферацией клеток Лангерханса, составляет 15–39% случаев склерозирующего холангита. Результаты трансплантации печени при этом заболевании оказались хорошими [158].

Другие холестатические заболевания в терминальной стадии

Трансплантацию производили реципиенту костного мозга, у которого развился цирроз вследствие болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ) [109]. К другим редким показаниям к операции относят саркоидоз печени с синдромом холестаза (см. главу 26) и хронические лекарственные реакции (например, токсическое действие аминазина).

Первичные нарушения обмена веществ

Трансплантированная печень сохраняет свойственную ей метаболическую активность. В связи с этим трансплантацию печени производят у больных с дефектами функции печени, приводящими к врождённым нарушениям обмена веществ. У больных, страдающих этими болезнями печени, трансплантация даёт хорошие результаты. При отборе больных учитывают прогноз заболевания и вероятность развития в отдалённом периоде первичных опухолей печени.

Показания к трансплантации печени при нарушениях обмена веществ: 1) терминальная стадия заболевания печени или предопухолевые состояния, 2) значительные внепеченочные проявления (табл. 35–3). Общая выживаемость за период наблюдения более 5,5 года составляет 85,9% [99].

Терминальная стадия болезней печени

Недостаточность α_1 -антитрипсина

Это наиболее частое нарушение метаболизма, являющееся показанием к трансплантации печени. Тяжёлое поражение печени отмечается лишь у небольшого числа больных, однако крупноузловой цирроз развивается приблизительно у 15% до достижения 20-летнего возраста. Осложнением является ГЦК. После трансплантации печени уровень α_1 -антитрипсина в плазме нормализуется и стабилизируется поражение лёг-

ких. Тяжёлые изменения в лёгких служат противопоказанием к операции, если одновременно с трансплантацией печени не планируется трансплантировать лёгкие.

Болезнь Вильсона

Трансплантацию печени следует производить у больных с клиническими признаками фульминантного гепатита, у молодых больных с тяжёлым де-

Таблица 35–3. Трансплантация печени при нарушениях метаболизма

Заболевание печени в терминальной стадии или предопухолевые состояния

Недостаточность α_1 -антитрипсина Болезнь Вильсона Тирозинемия Галактоземия
Болезни накопления гликогена Протопорфирия Гемохроматоз неонатальный β -Талассемия Муковисцидоз Болезнь Байлера

Значительные внепеченочные нарушения Первичная оксалатурия I типа Гомозиготная гиперхолестеринемия Синдром Криглера–Найяра

Первичные нарушения в системе свёртывания крови (факторы VIII, IX, белок C) Дефекты цикла синтеза мочевины Дефекты дыхательной цепи митохондрий Первичный семейный амилоидоз

компенсированным циррозом печени и отсутствием эффекта от 3-месячной адекватной терапии пеницилламином, а также у эффективно леченных пеницилламином больных в случае развития тяжёлой декомпенсации заболевания после отмены препарата [132]. Годичная выживаемость после трансплантации печени составляет приблизительно 68%. Обмен меди нормализуется.

Неврологические проявления разрешаются с различной частотой [104].

Болезни накопления гликогена

Трансплантация печени успешно выполняется при гликогенозах I и IV типов [84]; при этом больные доживают до взрослого состояния [66].

Галактоземия

У небольшого числа больных с поздно диагностированным заболеванием отмечается прогрессирующее развитие цирроза в детском и молодом возрасте. Таким больным показана трансплантация печени [99].

Протопорфирия

Это заболевание может приводить к терминальной стадии цирроза, которая является показанием к трансплантации печени [17,55,116]. В послеоперационном периоде сохраняется высокий уровень протопорфирина в эритроцитах и в кале, т.е. болезнь не излечивается.

Тирозинемия

Трансплантация печени является радикальным методом лечения, её следует производить на ранних этапах заболевания, до развития ГЦК [88].

Неонатальный гемохроматоз

Неонатальный гемохроматоз может быстро приводить к смерти. Он — проявление нескольких заболеваний. Результаты трансплантации неоднозначны.

β-Талассемия

Имеется сообщение о комбинированной трансплантации сердца и печени у взрослого больного с гомозиготной β-талассемией при терминальной стадии органной недостаточности, вызванной перегрузкой железом [95].

Муковисцидоз

Трансплантация печени показана при преимущественном поражении печени [88]. Осложнениями может быть инфекция, вызванная *Pseudomonas spp.* и *Aspergillus spp.* Возможно улучшение функции лёгких после трансплантации.

Болезнь Байлера

Это семейное заболевание, протекающее с внутрипеченочным холестазом, приводит к смерти от цирроза или сердечной недостаточности. Трансплантация печени, выполняемая при циррозе, приводит к нормализации пониженной концентрации аполи-попротеина A1 в сыворотке [21].

Значительные внепеченочные нарушения

Оксалатурия

Первичная оксалатурия I типа, вызванная дефицитом содержащегося в перокси-сомах фермента аланинглиоксаламинотрансферазы, корректируется одновременной трансплантацией печени и почки [148]. Восстанавливается функция сердца [112]. Возможно, трансплантацию печени следует производить до развития поражения почек [29].

Гомозиготная гиперхолестеринемия

Трансплантация печени приводит к снижению уровня липидов в сыворотке на 80%. Обычно необходимо также произвести трансплантацию сердца или коронарное шунтирование [11,108,142].

Синдром Криглера—Найяра

Трансплантация печени показана для предотвращения неврологических осложнений, когда уровень билирубина в сыворотке очень высокий и не контролируется фототерапией [64].

Первичные нарушения в системе свёртывания крови

Трансплантацию печени производят при терминальных стадиях цирроза, явившегося исходом вирусного гепатита В или С. В результате поддерживается нормальный уровень в крови факторов VIII и IX и гемофилия А излечивается [75]. Корректируется дефицит белка С.

Дефицит ферментов цикла синтеза мочевины

Трансплантация производилась при недостаточности орнитинкарбамоилтрансферазы, так как ферменты синтеза мочевины локализируются преимущественно в печени [72,139]. Принять решение о необходимости трансплантации печени нелегко, так как при некоторых заболеваниях, связанных с нарушением цикла синтеза мочевины, сохраняется нормальное качество жизни.

Дефекты дыхательной цепи митохондрий

Эти дефекты лежат в основе заболевания печени у новорождённых, проявляющегося гипогликемией и гиперлактацидемией, возникающими после приёма пищи. Трансплантация печени привела к излечению таких детей [49].

Первичный семейный амилоидоз

Трансплантацию печени выполняют при неизлечимой полиневропатии. Степень улучшения неврологической симптоматики после операции различна [135].

Фульминантная печёночная недостаточность

(см. главу 8)

Показаниями к трансплантации печени служат фульминантный вирусный гепатит, болезнь Вильсона, острая жировая печень беременных, передозировка лекарственных препаратов (например, парацетамола) и лекарственный гепатит (например, вызванный приёмом изониазида и рифампицина) [14].

Злокачественные опухоли (см. главу 28)

Результаты трансплантации у больных со злокачественными опухолями печени плохие, несмотря на тщательное дооперационное исключение вне-печёночного распространения опухоли. У больных раком операционная летальность низкая, однако выживаемость в отдалённые сроки наихудшая. Обычно причиной смерти является карциноматоз. Опухоль рецидивирует в 60% случаев, что, возможно, обусловлено использованием иммунодепрессантов с целью профилактики отторжения.

Периоперационная выживаемость составляет 76%, однако годовая выживаемость равна лишь 50%, а 2-летняя — 31% [13]. Независимо от вида опухоли, по поводу которой была произведена трансплантация печени, 5-летняя выживаемость составляет 20,4%. Такие результаты оправдывают выполнение трансплантации [НО].

Гепатоцеллюлярная карцинома (см. главу 28)

Размеры опухоли не должны превышать 5 см. В случае мультифокального поражения трансплантацию производят при наличии до трёх опухолевых очагов размером не более 3 см. Ко времени трансплантации важную роль играет лапароскопия, уточняющая стадию заболевания [118]. Наличие даже микроскопической инвазии сосудов опухолью повышает частоту рецидивов и летальность [81]. Предоперационная химиотерапия или химиоэмболизация могут отсрочить возникновение рецидива [145].

Выживаемость в течение 2 лет составляет 50%, в то время как при заболеваниях, не относящихся к злокачественным опухолям, она равна 83%. В связи с этим встаёт вопрос, оправдана ли трансплантация донорской печени у больных со злокачественными опухолями [135].

Трансплантация может быть предпочтительнее резекции при случайном обнаружении небольших опухолей у больного с компенсированным циррозом печени.

Фиброламеллярная карцинома

Опухоль локализуется в печени, и цирроз отсутствует. Эти больные являются наиболее подходящими «кандидатами» на трансплантацию среди всех больных со злокачественными опухолями печени.

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома

Эта опухоль представлена множественными очаговыми поражениями обеих долей печени, развивающимися на фоне неизменённой паренхимы. Течение заболевания непредсказуемо, и вероятность рецидива составляет 50%. Наличие метастазов не является противопоказанием к операции и не коррелирует с выживаемостью [65]. Трансплантация печени может быть успешной.

Гепатобластома

В результате трансплантации 50% больных живут в течение 24–70 мес [68]. Плохими прогностическими признаками являются микроскопическая инвазия сосудов и анаплазия эпителия с внепеченочным распространением.

Анудомы печени

Трансплантацию иногда производят как паллиативное вмешательство даже при наличии вторичных опухолевых очагов [6, 83].

Трансплантация комплекса органов брюшной полости при злокачественных опухолях в правом верхнем квадранте живота

Большинство органов, происходящих из эмбриональной передней кишки, включая печень, двенадцатиперстную кишку, поджелудочную железу, желудок и тонкую кишку, удаляют. Благодаря использованию мощных иммунодепрессантов лимфоретикулярные клетки донора циркулируют, не вызывая клинических признаков БТПХ, и становятся собственными для реципиента; тем самым предотвращается отторжение [118, 131]. Трансплантация комплекса органов вряд ли оправдана, так как больные обычно умирают от рецидива опухоли.

Холангиокарцинома

Результаты трансплантации при этом заболевании неудовлетворительные, так как опухоль обычно рецидивирует, и продолжительность жизни не достигает 1 года [103].

Прочие заболевания

Синдром Бадда—Киари (см. главу 11)

Несмотря на случаи успешной трансплантации печени, высок рецидив тромбозов, особенно при синдроме Бадда—Киари, развившемся в результате миелопролиферативного заболевания.

Синдром короткой кишки

Комплексная трансплантация тонкой кишки и печени производится больным при синдроме короткой кишки с вторичной печёночной недостаточностью [50].

Трансплантация печени показана также при *муковисцидозе* с сопутствующим циррозом печени и при *болезни Ниманна—Пика* у взрослых.

Абсолютные и относительные противопоказания
(табл. 35–4)

Абсолютные противопоказания

Заболевания сердца и лёгких в стадии декомпенсации, активная инфекция, метастазирующая злокачественная опухоль, СПИД и тяжёлое поражение головного мозга являются абсолютными противопоказаниями к трансплантации печени.

Трансплантацию не следует производить у больных, которые не могут оценить значения операции и справиться с физической и психологической нагрузкой, с которой она связана [82].

Относительные противопоказания (более высокий риск операции)

К группе повышенного риска относят больных, которые в связи с далеко зашедшим поражением печени нуждаются в интенсивной терапии и особенно в искусственной вентиляции лёгких.

Особенно хорошие результаты трансплантации печени отмечаются у детей, однако выполнение её у детей до 2 лет технически более сложно. Пожилой возраст как таковой не является абсолютным противопоказанием к операции; большее значение при рассмотрении показаний к трансплантации печени имеет не паспортный, а биологический возраст; необходимо учитывать общее состояние больного. Тем не менее, обычно трансплантацию печени производят у больных не старше 60 лет.

По данным немногочисленных исследований, пересадка печени от женщины-донора мужчине-реципиенту сопровождается менее благоприятными результатами, однако для подтверждения этого факта необходимо большее количество наблюдений.

Операция связана с большим риском, если масса тела больного превышает 100 кг.

Таблица 35–4. Абсолютные и относительные противопоказания к трансплантации печени

Абсолютные

Психологическая, физическая и социальная несостоятельность больного
Активные инфекции
Метастазы злокачественной опухоли
Холангиокарцинома
СПИД
Декомпенсированное сердечно-лёгочное заболевание

Относительные

Возраст старше 60 лет или младше 2 лет
Выполненное ранее портокавальное шунтирование
Выполненное ранее оперативное вмешательство на печени и жёлчных путях
Тромбоз воротной вены
Повторная трансплантация
Полиорганная трансплантация
Ожирение

Уровень креатинина более 0,176 ммоль/л (2 мг%)
Трансплантация от CMV-положительного донора CMV-отрицательному реципиенту
Далеко зашедшее поражение печени

Повторная трансплантация или полиорганная трансплантация связаны с большим риском.

Претрансплантационный уровень сывороточного креатинина, превышающий 2 мг%, является наиболее точным прогностическим фактором риска посттрансплантационной летальности [31].

Трансплантация печени от CMV-положительного донора CMV-отрицательному реципиенту связана с большим риском.

Тромбоз воротной вены затрудняет выполнение трансплантации и снижает выживаемость. Тем не менее операция обычно возможна [133]. У таких больных анастомоз формируют между воротной веной донора и местом слияния верхней брыжеечной и селезёночной вен реципиента либо используют донорский венозный трансплантат.

Предшествующее трансплантации портокавальное шунтирование затрудняет выполнение операции, поэтому целесообразно прибегать к дистальному спленоренальному шунтированию. Оптимальным вмешательством по поводу кровотечения из варикозно-расширенных вен является трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование с помощью стентов, которое не создаёт технических трудностей для последующей трансплантации [2].

Ретрансплантация сопряжена с большими техническими трудностями. Проводившиеся ранее хирургические вмешательства на верхнем этаже брюшной полости могут сделать трансплантацию печени технически невыполнимой.

Общая подготовка больного

Больного готовят к операции по стандартной методике. Следует обсудить с больным и его родственниками все детали предстоящей операции и получить их согласие на неё.

Проводят стандартные клинические, биохимические и серологические исследования, принятые у больных с заболеваниями печени.

Определяют группу крови, антигены HLA и DR, анти-CMV- и анти-HCV-антитела, а также маркёры гепатита В.

У больных со злокачественными опухолями используют все возможные методы для исключения метастазов.

Должна быть визуализирована печёночная артерия для обнаружения любых анатомических отклонений, включая аномальное отхождение печёночной артерии и пре-дуоденальное расположение воротной вены. Также следует визуализировать воротную и нижнюю полую вены. Проводят и селективную ангиографию правой почечной артерии, так как не распознанное вовремя высокое расположение правой почки может привести к неизбежной правосторонней нефрэктомии. Жёлчные протоки перед операцией исследуют путём холангиографии, выполняемой обычно эндоскопически. Проводят стандартные ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ). Тщательная оценка состояния сердца и лёгких должна включать измерение давления в лёгочных венах.

Предоперационная подготовка занимает приблизительно 10 дней. В неё входят подтверждение диагноза, консультация психиатра. Больной может ожидать многие месяцы подходящей донорской печени, и в этот период необходима интенсивная психосоциальная поддержка.

Проводят вакцинацию против HBV, пневмококков и вируса гриппа.

Подбор донора и операция

Процесс отбора доноров стандартизован [106]. Однако критерии «хорошей» или «плохой» печени в разных клиниках различные. Растущая потребность в проведении трансплантации печени привела к использованию донорских органов, которые раньше могли быть признаны непригодными. При этом существенного учащения случаев неудач, связанных с плохой функцией трансплантата, не произошло.

Информированное согласие даёт родственниками донора. Возраст донора может быть от 2 мес до 55 лет. Донором печени является человек, получивший черепно-мозговую травму, в результате которой наступила смерть мозга.

Поддерживают адекватную деятельность сердечно-сосудистой системы, для осуществления функции дыхания производят искусственную вентиляцию лёгких. Трансплантация печени и других жизненно важных органов от доноров с сокращающимся сердцем сводит к минимуму ишемию, которая появляется при нормальной температуре тела и в значительной степени влияет на исход трансплантации.

У донора не должно быть других заболеваний, в том числе сахарного диабета и ожирения. Гистологическое исследование должно исключить жировые изменения в печени [134]. У донора не должно быть периодов длительной артериальной гипотензии, гипоксии или остановки сердца.

Трансплантация печени без учёта группы крови по системе АВ0 может закончиться тяжёлой реакцией отторжения. Такую печень можно использовать в случае крайней необходимости в неотложных ситуациях [52].

Более трудным является подбор донора по системе HLA. Доказано, что несовместимость по отдельным антигенам HLA II класса даёт преимущества, особенно в предотвращении развития синдрома исчезновения жёлчных протоков [93].

Донора исследуют на маркёры вирусного гепатита В и С, антитела к CMV и ВИЧ.

Детали операции у донора и реципиента обсуждаются во многих работах [22, 82, 120]. После выделения печени её охлаждают введением через селезёночную вену раствора Рингера и дополнительно через аорту и воротную вену 1000 мл раствора Висконсинского университета [63]. Введённая в дистальный конец нижней полой вены канюля обеспечивает венозный отток. После иссечения охлаждённую печень дополнительно промывают через печёночную артерию и воротную вену 1000 мл раствора Висконсинского университета и хранят в этом растворе в пластиковом пакете на льду в переносном холодильнике. Эта стандартная процедура позволила увеличить время хранения донорской печени до 11–20 ч, сделала операцию у реципиента «полуплано-вой» и выполнимой в более удобное время. Один и тот же хирург может произвести операции у донора и реципиента. Дальнейшее усовершенствование консервации органов [16] включает использование автоматического устройства для перфузии после доставки печени в центр трансплантации. Жизнеспособность трансплантата можно исследовать с использованием ядерного магнитного резонанса.

При подборе донорской печени необходимо, чтобы она по возможности соответствовала по размерам и форме анатомическим особенностям реципиента. Размеры донорской печени не должны быть больше и по возможности не должны быть меньше таковых у реципиента. Иногда печень маленьких размеров имплантируют крупному реципиенту. Донорская печень увеличивается в объёме со скоростью приблизительно 70 мл в день вплоть до достижения размеров, соответствующих массе тела, возрасту и полу реципиента [144].

Операция у реципиента (рис. 35–5)

Средняя продолжительность операции составляет 7,6 ч (4–15 ч). В среднем переливают 17 (2–220) доз эритроцитной массы. Используемый аппарат, возвращающий эритроциты, позволяет сохранить приблизительно треть объёма крови, изливающейся в брюшную полость. При этом кровь аспирируют и эритроциты после многократного отмывания и ресуспендирования вводят больному.

Выделяют анатомические структуры ворот печени, полую вену выше и ниже печени. Выделенные сосуды пережимают, пересекают, после чего удаляют печень.

Во время имплантации донорской печени приходится прерывать кровоток в системах селезёночной и полой вен. В беспечёночном периоде вено-венозное шунтирование с помощью насоса предотвращает депонирование крови в нижней половине тела и отёк органов брюшной полости. Канюли устанавливают в нижнюю полую (через бедренную вену) и воротную вены, отток крови осуществляется в подключичную вену [122].

Веновенозное шунтирование позволяет уменьшить кровоточивость, увеличить допустимое время операции и облегчить её выполнение.

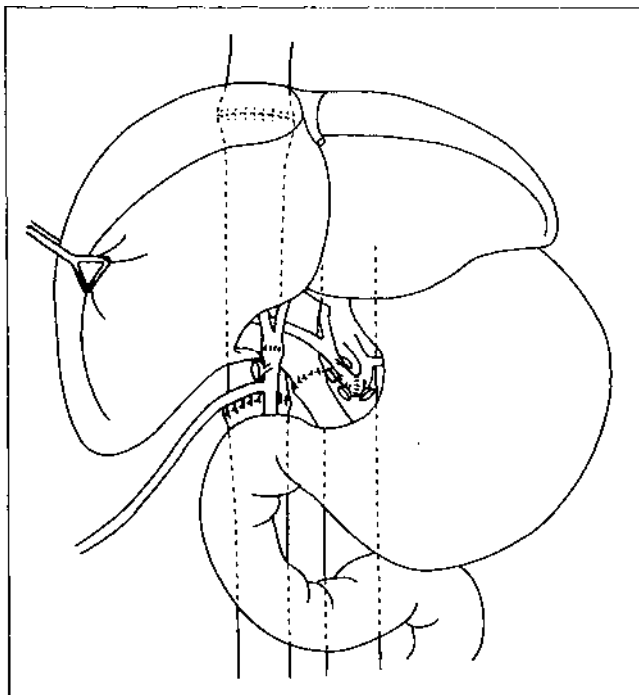


Рис. 35-5. Вид после ортотопической трансплантации печени. Билиарная реконструкция путём наложения холедохохоледохоанастомоза конец в конец.

Наложение всех сосудистых анастомозов завершают до восстановления кровотока в имплантированной печени. Необходимо исключить тромбоз воротной вены. Часто встречаются аномалии печёночной артерии, и для её реконструкции следует использовать донорские сосудистые трансплантаты.

Анастомозы обычно накладывают в следующем порядке: надпечёночный отдел полой вены, под-печёночный отдел полой вены, воротная вена, печёночная артерия, жёлчные протоки. Билиарную реконструкцию обычно выполняют наложением холедохохоледохоанастомоза на Т-образном дренаже. Если у реципиента поражён или отсутствует жёлчный проток, выполняют холедохоекностомию конец в бок с выключенной по Ру петлёй тощей кишки. Перед ушиванием брюшной полости хирург обычно выжидает примерно 1 ч для выявления и устранения оставшихся источников кровотечения.

Трансплантация частей печени (уменьшенной или разделённой печени)

Из-за трудностей в получении донорских органов малых размеров для трансплантации детям стали использовать часть печени взрослого донора (рис. 35-6) [12]. Этот метод обеспечивает получение двух жизнеспособных трансплантатов из одного донорского органа, хотя обычно используют лишь левую долю или левый латеральный сегмент [38,98]. Соотношение массы тела реципиента и донора должно составлять приблизительно 3:4. В 75% случаев трансплантации печени у детей используют уменьшенный донорский орган взрослого человека.

Результаты не столь удовлетворительны, как при пересадке всего органа (годичная выживаемость составляет соответственно 75 и 85% [18]). Наблюдается большое число осложнений, включая увеличение кровопотери во время операции и неадекватное кровоснабжение трансплантата вследствие гипоплазии воротной вены [8]. Потеря трансплантата и билиарные осложнения у детей наблюдаются чаще, чем у взрослых [14,38].

Трансплантация печени от живого родственного донора

При особых обстоятельствах, обычно у детей, можно использовать в качестве трансплантата левый латеральный сегмент печени от живого родственного донора [38, 60]. Живыми донорами являются кровные родственники больного, которые должны дать добровольное информированное согласие на операцию. Это позволяет получить трансплантат при отсутствии трупного донорского органа. Такую операцию производят у реципиентов с

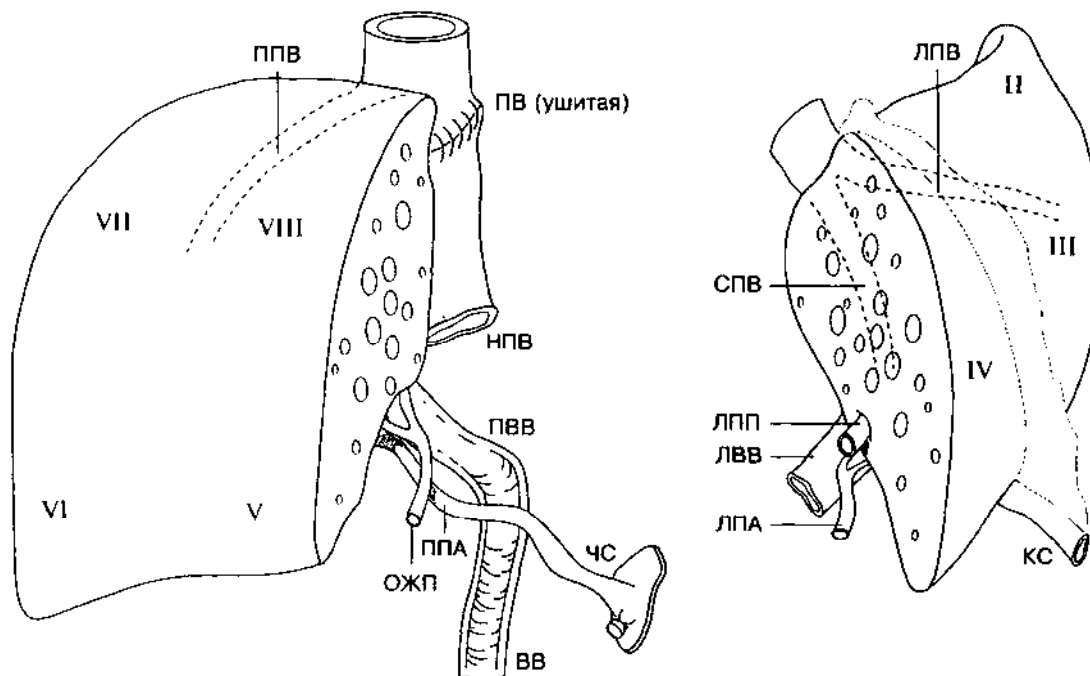


Рис. 35-6. Схематическое изображение двух трансплантатов из одной донорской печени. Как видно, все основные сосуды и желчные протоки остаются на правой доле, а левая доля кровоснабжается долевыми ветвями. НПВ — нижняя полая вена;

ВВ — воротная вена; ЧС — чревный ствол; ОЖП — общий желчный проток; ПВ — печеночная вена; ПВВ — правая ветвь воротной вены; ППА — правая печеночная артерия; ППВ — правая печеночная вена; ЛПА — левая печеночная артерия;

ЛБВ — левая ветвь воротной вены; ЛПП — левый печеночный проток; ЛПВ — левая печеночная вена; СПВ — срединная печеночная вена; КС — круглая связка. Цифрами обозначены номера сегментов печени [38]. См. также цветную иллюстрацию на с. 794.

терминальной стадией заболевания печени или в странах, где запрещена трансплантация трупных органов. При высоком уровне хирургической техники и анестезиологического пособия, а также интенсивной терапии риск для донора составляет менее 1% [157]. Период госпитализации длится в среднем 11 дней, а кровопотеря составляет только 200–300 мл. Изредка у донора могут развиваться осложнения во время операции и после неё, например повреждение желчных протоков и селезёнки или абсцедирование.

Эту операцию в основном выполняют у детей [19]. Её применяли при ПБЦ [58], а также при ФПН, когда отсутствовала возможность срочно получить трупную печень. Недостатком операции является также отсутствие времени для предоперационной подготовки донора, в том числе психологической, и заготовки аутологичной крови.

Гетеротопическая трансплантация добавочной печени

При гетеротопической трансплантации здоровую ткань донорской печени пересаживают реципиенту, оставляя его собственную печень [90]. Эта операция может проводиться при ФПН, когда есть надежда на регенерацию собственной печени, а также для лечения некоторых метаболических дефектов.

Обычно используют уменьшенный трансплантат. Левую долю донорской печени удаляют, а сосуды правой доли анастомозируют с воротной веной и аортой реципиента. Донорская печень гипертрофируется, а собственная печень реципиента подвергается атрофии.

После восстановления функции печени больного иммунодепрессивную терапию прекращают. К этому времени дополнительная печень атрофируется и может быть удалена.

Ксенотрансплантация

Трансплантация печени бабуина была осуществлена у HBV- и ВИЧ-положительного больного с терминальной стадией цирроза. Ранние результаты оказались хорошими, однако через 70 дней больной умер от сочетанной бактериальной, вирусной и грибковой инфекций [128]. Подобные операции в дальнейшем не выполнялись, что объясняется нерешенностью ряда вопросов, в том числе связанных с этической стороной проблемы и с защитой прав животных.

Трансплантация печени в педиатрической практике

Средний возраст больных детей составляет приблизительно 3 года; трансплантация была с успехом выполнена и у ребёнка в возрасте до 1 года [9]. Основная трудность заключается в подборе донора для детей, что обуславливает необходимость использования фрагментов трансплантата, полученных в результате уменьшения или разделения взрослой донорской печени.

Рост детей и качество жизни после трансплантации печени не страдают [151].

Маленькие размеры сосудов и жёлчных протоков вызывают трудности технического характера. Перед операцией необходимо исследовать анатомические особенности больного с помощью КТ или, что предпочтительнее, магнитно-резонансной томографии. Тромбоз печёночной артерии наблюдается по крайней мере в 17% случаев [136]. Часто необходимы ретрансплантации. Высока также частота билиарных осложнений.

У детей в возрасте до 3 лет годовая выживаемость составляет 75,5% [97]. Функция почек может ухудшиться после трансплантации, что обусловлено не только применением циклоспорина. Часто развиваются инфекционные осложнения, особенно ветряная оспа, а также заболевания вызываемые вирусом EBV [86], микобактериями [79], грибами рода *Candida* [67] и CMV.

Иммунодепрессия

Обычно проводится многокомпонентная терапия, выбор протокола определяется конкретным трансплантационным центром. В большинстве клиник используют сочетание циклоспорина и кортикостероидов.

Циклоспорин можно назначать в предоперационном периоде перорально. При невозможности приёма препарата внутрь его вводят внутривенно. Назначение циклоспорина сочетают с внутривенным введением метилпреднизолона.

После трансплантации циклоспорин назначают внутривенно дробными дозами, если пероральный приём препарата окажется недостаточным. Параллельно внутривенно вводят метилпреднизолон, снижая его дозу до 0,3 мг/кг в сутки к концу 1-й недели. Если возможно, терапию продолжают, назначая препарат перорально. В других трансплантационных центрах не применяют циклоспорин до трансплантации, но вместе с метилпреднизолоном назначают азатиоприн; циклоспорин начинают вводить, убедившись в адекватности функции почек. Длительную поддерживающую терапию обычно проводят циклоспорином в дозе 5–10 мг/кг в сутки.

К побочным эффектам циклоспорина относится нефротоксичность, однако клубочковая фильтрация через несколько месяцев обычно стабилизируется. Нефротоксичность усиливается при назначении таких препаратов, как аминогликозиды. Электролитные нарушения включают гиперкалиемию, гиперурикемию и снижение уровня магния

в сыворотке. Возможны также артериальная гипертензия, уменьшение массы тела, гирсутизм, гипертрофия дёсен и сахарный диабет. В отдалённые сроки могут наблюдаться лимфопролиферативные заболевания. Возможно развитие холестаза. Нейротоксичность проявляется нарушениями психики, судорогами, тремором и головной болью.

Концентрация циклоспорина и такролимуса в крови может меняться при одновременном приеме других лекарственных препаратов (табл. 35-5).

Циклоспорин — дорогой препарат; из-за малой широты терапевтического действия необходим тщательный контроль за лечением. Следует определять его истинную концентрацию в крови, вначале часто, а затем регулярно через определённые интервалы времени. Выбор дозы основывается на нефротоксичности препарата. Побочные эффекты могут потребовать снижения дозы вплоть до замены циклоспорина азатиоприном.

Такролимус (FK506) — антибиотик из группы макролидов, несколько сходный по структуре с эритромицином. Этот препарат вызывает более сильное, чем циклоспорин, подавление синтеза интерлейкина-2 (ИЛ-2) и экспрессии рецептора ИЛ-2. Препарат использовался для спасения больных с повторными кризами отторжения трансплантированной печени [130]. По своему влиянию на

Таблица 35-5. Взаимодействие между циклоспорином (и такролимусом) и другими препаратами

Повышают концентрацию циклоспорина

Эритромицин
Кетоконазол
Кортикостероиды
Метоклопрамид
Верапамил
Дилтиазем
Такролимус

Снижают концентрацию циклоспорина

Октреотид
Фенобарбитал
Фенитоин
Рифампицин
Септрин (бактрим)
Омепразол

выживаемость реципиентов и жизнеспособность трансплантатов он сопоставим с циклоспорином [141]. Такролимус реже вызывает эпизоды острого и рефрактерного к лечению отторжения и необходимость в проведении кортикостероидной терапии. Однако число побочных эффектов, требующих прекращения лечения, больше, чем при терапии циклоспорином. К ним относят нефротоксичность, сахарный диабет, диарею, тошноту и рвоту. Неврологические осложнения (тремор и головная боль) при лечении такролимусом встречаются чаще, чем при использовании циклоспорина [41]. Основным показанием к назначению такролимуса остаётся рефрактерное отторжение.

Побочные эффекты *азатиоприна* — угнетение костного мозга, холестаз, пелиоз, перисинуоидальный фиброз и веноокклюзионная болезнь.

Миграция клеток и химеризм

У реципиентов донорской печени выявлены донорские клетки. Этот химеризм может влиять на иммунную систему хозяина, вызывая развитие толерантности к тканям донора. Через 5 лет иммунодепрессивную терапию можно прекратить, не опасаясь развития отторжения трансплантата [126]. К сожалению, полное прекращение возмож-

но лишь приблизительно в 20% случаев, а значительное снижение дозы препаратов — у 55% реципиентов [155]. У больных, у которых трансплантация печени была выполнена в связи с аутоиммунным гепатитом, при снижении дозы иммунодепрессантов может развиваться рецидив заболевания.

Послеоперационное течение

Послеоперационный период протекает нелегко, особенно у взрослых больных. Может понадобиться дальнейшее хирургическое лечение, например дренирование абсцесса, билиарная реконструкция или остановка кровотечения.

У 20–25% больных требуется проведение ретрансплантации печени [121]. Основными показаниями являются первично нефункционирующий трансплантат, тромбоз печёночной артерии и хроническое отторжение, часто на фоне CMV-инфекции. Может потребоваться проведение гемодиализа. Результаты хуже, чем при первичной трансплантации.

К неблагоприятным прогностическим факторам относят истощение и тяжёлое общее состояние до операции, принадлежность больного циррозом к группе С по Чайлду, повышение уровня креатинина в сыворотке и тяжёлые коагулологические расстройства. На результаты влияют также количество перелитой крови и её компонентов во время операции, необходимость в проведении гемодиализа в посттрансплантационном периоде и тяжёлая реакция отторжения. Операцию легче выполнить у больных без цирроза и портальной гипертензии; периоперационная летальность у этих больных существенно ниже.

Причины смерти связаны с самой операцией: осложнения, связанные с техникой операции (ранние или поздние), истечение жёлчи и отторжение печени, которое может сопровождаться инфекцией, часто связанной с применением больших доз иммунодепрессантов.

Больной обычно проводит около 10 дней в палате интенсивной терапии, 2 мес лечится в больнице или амбулаторно; полностью восстановительный период заканчивается через 6 мес. Качество жизни и самочувствие больных существенно улучшаются, однако 9-месячное наблюдение за выжившими больными показало, что лишь 43% смогли приступить к работе [5]. На трудоспособность больных после трансплантации печени существенно влияют возраст, продолжительность нетрудоспособности до трансплантации и род профессиональной деятельности.

Более 87% выживших после трансплантации печени детей полностью выздоравливают с сохранением нормального роста, физического и психосоциального развития.

Посттрансплантационные осложнения

(табл. 35–6)

Осложнения после операции можно разделить на 3 основные группы:

- 1) первичная недостаточность трансплантата (I–2-е сутки);
- 2) инфекции (3–14-е сутки и более);
- 3) отторжение (начиная с 5–10-х суток).

Все 3 группы осложнений характеризуются сходными признаками: большой плотной болезненной печенью, прогрессирующей желтухой, лихорадкой и лейкоцитозом. Должна быть обеспечена возможность проведения специальных исследований [57]. К ним относятся КТ [37], УЗИ и доплеровское исследование, радио изотопное сканирование с лидофенином, ангиография, чрескожная чреспечёночная холангиография (ЧЧХГ) и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ).

Биопсию донорской печени производят перед трансплантацией, а впоследствии — через 5 сут, 3 нед и 1 год после операции. Каких-либо определённых признаков, позволяющих предсказать функционирование донорского органа после его трансплантации, не существует. Однако наличие зонального или тяжёлого фокального некроза и

Таблица 35–6. Осложнения трансплантации печени

Недели 1	Осложнения Первично нефункционирующий трансплантат Истечение жёлчи Почечные осложнения Лёгочные осложнения Осложнения со стороны центральной нервной системы
1-4	Реакция клеточного отторжения Холестаз Тромбоз печёночной артерии
5-12	Гепатит, обусловленный CMV Реакция клеточного отторжения Билиарные осложнения Тромбоз печёночной артерии Вирусный гепатит С
12-26	Реакция клеточного отторжения Билиарные осложнения Вирусный гепатит В Гепатит, обусловленный EBV Медикаментозный гепатит
Более 26	Хроническое отторжение (редко) Гепатит, обусловленный CMV Гепатит, обусловленный EBV Тромбоз воротной вены Рецидив исходного заболевания (HBV- и HCV-инфекция, опухоли)

инфильтрации нейтрофилами свидетельствует о высоком риске развития ранних осложнений [62].

Первично нефункционирующий трансплантат

Это осложнение развивается менее чем у 5% больных через 24–48 ч после операции. Оно связано с неадекватной консервацией донорской печени, в частности длительным (более 30 ч) периодом холодовой консервации и особенно временем тепловой ишемии [134], а также подострой реакцией отторжения или шоком. Основными проявлениями служат ухудшение общего состояния, нестабильная гемодинамика, нарушение функции почек, лактацидоз с увеличением ПВ, повышение уровня билирубина, калия и активности сывороточных трансаминаз (рис. 35–7). Уровень глюкозы в крови снижается.

Единственным методом лечения является ретрансплантация, которую нельзя откладывать в надежде на спонтанное улучшение.

Хирургические осложнения

Хирургические осложнения развиваются приблизительно у половины больных, что существенно повышает риск смерти в течение 6 мес (32% против 11%) [74]. Наиболее часто они встречаются у детей с маленьким диаметром сосудов и жёлчных протоков.

Для выявления стеноза или тромбоза печёночной артерии, печёночной, воротной или нижней полой вены используют доплеровское УЗИ или, при необходимости, ангиографию [96].

Для выявления поражения печёночной паренхимы, скоплений жидкости около печени и дилатации жёлчных протоков используют стандартные УЗИ или КТ.

Холангиографию через Т-образный дренаж производят с целью выявления изменений со стороны жёлчных путей. Для обнаружения жёлчных затёков можно использовать радиоизотопное сканирование с лидофенином.

Прицельная пункция позволяет аспирировать скопления жидкости.

Подкапсульный некроз печени обусловлен несоответствием массы тела донора и реципиента. Этот некроз можно визуализировать с помощью КТ. Обычно он разрешается спонтанно [1].

Кровотечение наблюдается чаще, если после удаления поражённой печени остаётся неперитонизированный участок диафрагмы или если имеются спайки в результате предшествовавших хирургических вмешательств или инфекционных осложнений. Лечение заключается в трансфузиях и, при необходимости, релапаротомии.

Сосудистые осложнения

Тромбоз печёночной артерии наиболее часто встречается у детей. Он может быть обусловлен гиперкоагуляцией, которая развивается в первые несколько суток после операции. Тромбоз может быть острым и проявляться клиническим ухудшением состояния, лихорадкой и бактериемией. Возможно и бессимптомное течение с появлением через несколько дней или недель затёка жёлчи. Прекращение кровотока по печёночной артерии может вызвать некроз общего жёлчного протока донорской печени. Впоследствии могут возникнуть инфаркт печени, абсцесс и внутripеченочное скопление жёлчи (рис. 35-8). Диагноз можно установить с помощью доплеровского УЗИ. Ангиография позволяет подтвердить диагноз. Обычно единственным методом лечения этого осложнения является ретрансплантация печени, хотя описано устранение стеноза сосудистых анастомозов посредством баллонной ангиопластики [108].

Тромбоз воротной вены часто протекает бессимптомно и проявляется кровотечениями из варикозно-расширенных вен через недели и месяцы после трансплантации. В некоторых случаях эффективными методами лечения являются наложение спленоренального шунта и баллонная ангиопластика. Часто возникает необходимость в проведении ретрансплантации.

Окклюзия печёночной вены часто встречается у больных, которым трансплантация печени была произведена по поводу синдрома Бадда-Киари.

Иногда возникает стриктура надпечёночного анастомоза поллой вены. В этом случае можно проводить баллонную дилатацию.

Осложнения со стороны жёлчных путей

Жёлчеотделение восстанавливается самостоятельно через 10–12 сут и более после операции и в значительной степени зависит от секреции жёлчных кислот [125]. К осложнениям относят истечение жёлчи, неправильное расположение Т-образного дренажа и обструкцию, обычно вызванную стриктурой общего жёлчного протока (табл. 35-7) [76,147].

Истечение жёлчи может возникнуть в раннем послеоперационном периоде (в первые 30 сут после трансплантации печени) и связано с несостоятельностью анастомоза жёлчных протоков или в поздние сроки (приблизительно через 4 мес после операции) после удаления Т-образного дренажа [105]. Боль в животе и перитонеальные симптомы могут быть нерезко выраженными на фоне иммунодепрессивной терапии.

Раннее истечение жёлчи диагностируют на основании обычной холангиографии через Т-образный дренаж на 3-и сутки или после удаления дренажа методом ЭРПХГ [124]. Может оказаться полезным сканирование с лидофенином.

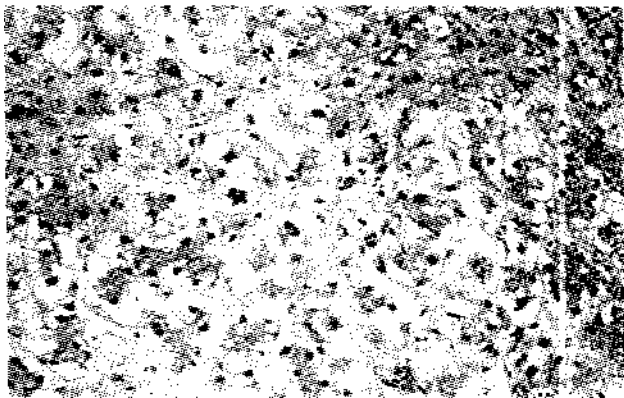


Рис. 35-7. Ишемия трансплантата через 2 сут после операции. Видны набухшие гепатоциты, утратившие цитоплазму. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 350$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 795.**

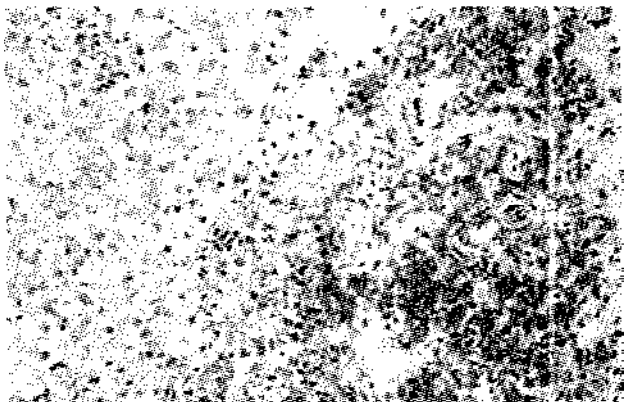


Рис. 35-8. Инфаркт печени вследствие тромбоза печёночной артерии через 3 сут после трансплантации печени. Виден участок инфаркта ткани с некротизированными гепатоцитами и геморрагическими очагами, прилежащими к нормальной печёночной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$. **См. также цветную иллюстрацию на с. 795.**

Таблица 35-7. Билиарные осложнения после трансплантации печени

Истечение желчи Раннее (3—4 нед)

Связанное с анастомозом

Связанное с Т-образным дренажем Позднее (через 4 мес), после удаления Т-образного дренажа

Стриктуры

Анастомозов (6—12 мес) Внутривнутрипеченочных протоков (3 мес)

Истечение жёлчи обычно лечат посредством введения назобилиарного катетера в сочетании с установкой стента или без него. При истечении жёлчи из анастомоза, особенно из холедохоеюноанастомоза с выключенной по Ру петлём тощей кишки, обычно необходимо хирургическое вмешательство.

Стриктуры внепеченочных анастомозов развиваются примерно через 5 мес после операции и сопровождаются интермиттирующей лихорадкой и колебанием биохимических показателей сыворотки. Проводят ЧЧХГ или ЭРПХГ с последующей дилатацией и установкой стента.

Неанастомотические («ишемические») стриктуры развиваются у 2—19% больных [44]. Они вызваны повреждением артериального сплетения вокруг жёлчных протоков. К способствующим факторам относятся длительное время холодовой ишемии, тромбоз печёночной артерии, несовместимость крови по системе АВ0, отторжение, артериопатия с пенящимися клетками и положительный лимфоцитотоксический тест на совместимость. Поражение эндотелия околопротоковых артериол приводит к сегментарным микрососу-

дистым тромбозам и возникновению множественных сегментарных ишемических стриктур жёлчных протоков.

Ишемические стриктуры обычно развиваются через несколько месяцев после операции. Их устраняют с помощью баллонной дилатации и установки стентов. Ретрансплантация печени может понадобиться при неэффективности консервативных мероприятий. Ранние стриктуры обычно требуют ретрансплантации.

Почечная недостаточность

После трансплантации печени практически всегда отмечается олигурия, однако в некоторых случаях развивается более выраженная почечная недостаточность. Она может быть обусловлена предшествовавшим заболеванием почек, артериальной гипотензией и шоком, сепсисом, применением нефротоксических антибиотиков и циклоспорина или такролимуса. Все эти факторы имеют место при тяжёлом отторжении трансплантата или инфекционных осложнениях. Проведение гемодиализа не влияет на выживаемость.

Лёгочные осложнения

В генезе лёгочных осложнений играют роль механические факторы. Воздух, проходя через аномальное лёгочное сосудистое русло, может привести к воздушной эмболии головного мозга.

У младенцев смерть *во время* трансплантации печени может быть обусловлена образованием тромбоцитарных агрегатов в мелких лёгочных сосудах [49]. Внутрисосудистые катетеры, инфузии тромбоцитарной массы и попадание фрагментов ткани печени в сосудистое русло могут также привести к смерти больного во время операции.

Правый купол диафрагмы находится в состоянии релаксации, в связи с чем часто возникает ателектаз нижней доли правого лёгкого. В одном из исследований у 20% больных производили бронхоскопию [70]. Респираторный дистресс-синдром взрослых с тромбоцитопенией может быть обусловлен эндотоксемией и требует интубации [89].

Почти во всех случаях отмечается плевральный выпот; при этом приблизительно у 18% больных требуется эвакуация свободной жидкости из плевральной полости. Приблизительно у 20% больных развиваются инфекционные лёгочные осложнения, в том числе пневмония, эмпиема и абсцессы лёгких. Их причиной часто являются оппортунистические микроорганизмы.

Посттрансплантационный гипердинамический синдром со временем разрешается [46].

Печёчно-лёгочный синдром (см. главу 6) обычно корригируется трансплантацией печени, однако течение посттрансплантационного периода тяжёлое, с длительной гипоксемией, необходимостью механической вентиляции и интенсивной терапии [69].

Во время операции и в послеоперационном периоде перегрузка сосудистого русла может приводить к отёку лёгких, особенно у больных с предшествовавшей лёгочной гипертензией.

Неспецифический холестаз

Неспецифический холестаз часто встречается в первые несколько дней после операции, уровень билирубина в сыворотке достигает максимальных значений через 14–21 сут. Биопсия печени позволяет предположить внепеченочную обструкцию жёлчных путей, однако при холангиографии патологические изменения не выявляются. К возможным причинам этого осложнения относят нетяжёлое повреждение печени, обусловленное консервацией, сепсис, кровотечение и почечную недостаточность. Если с инфекционными осложнениями удаётся справиться, функция печени и почек обычно восстанавливается, однако часто требуется длительное пребывание в отделении интенсивной терапии.

Реакция отторжения

С иммунологической точки зрения печень в трансплантологии занимает привилегированное положение. Она более, чем другие органы, устойчива к атаке иммунной системы. Возможно, на поверхности гепатоцитов имеется меньше поверхностных антигенов. Тем не менее практически у всех больных отмечаются эпизоды реакции отторжения разной степени тяжести.

Реакция клеточного отторжения инициируется при передаче специальными клетками информации об антигенах системы HLA донора Т-хелперам хозяина в трансплантате. Эти Т-хелперные клетки секретируют ИЛ-2, который в свою очередь активирует другие Т-лимфоциты. Накопление активированных Т-клеток в трансплантате приводит к опосредованному Т-клетками цитотоксическому эффекту и генерализованной воспалительной реакции [3].

Сверхострое отторжение встречается редко и обусловлено предварительной сенсибилизацией к донорским антигенам. Острое (клеточное) отторжение является полностью обратимым, однако хроническое (дуктопеническое) отторжение необратимо. Оба вида отторжения могут протекать одновременно [45]. Диагностика отторжения, вызванного оппортунистическими инфекциями, трудна и требует многократных биопсий печени. Проводимая с целью профилактики отторжения иммунодепрессивная терапия способствует развитию инфекционных осложнений.

Реакция острого клеточного отторжения

Реакция острого клеточного отторжения возникает через 5–30 сут после трансплантации. Больной жалуется на плохое самочувствие, отмечаются невысокая лихорадка и тахикардия. Печень увеличена в размерах и болезненна. Повышаются уровень билирубина в сыворотке и активность сывороточных трансаминаз, увеличивается ПВ. Изменения активности печёночных ферментов являются неспецифичными, и необходимо выполнение биопсии печени.

Первичными мишенями для инфильтрирующих иммунцитов являются эпителиальные клетки жёлчных протоков и эндотелий печёночных артерий и вен. Отторжение проявляется классической триадой, включающей воспалительную инфильтрацию портальных трактов, поражение жёлчных протоков (рис. 35-9) и субэндотелиальное воспаление воротной вены и терминального отдела печёночных вен (эндотелий; рис. 35-10). Возможно выявление эозинофилов [53] и некроза гепатоцитов.

Реакция отторжения может быть лёгкой, умеренной и тяжёлой (табл. 35-8) [34, 59]. При биопсии в динамике можно выявить эозинофилы, что напоминает аллергическую реакцию на лекарство, а также инфарктоподобные зоны некрозов, вероятно, обусловленные обструкцией лимфоцитами воротной вены. Печёночная ангиография выявляет разобщение и сужение печёночных артерий (рис. 35-11). В очень редких случаях острое отторжение может переходить в БТПХ [111]. Низкие концентрации циклоспорина или такролимуса в печёночной ткани сопровождаются клеточным отторжением [117]. Усиление иммунодепрессивной терапии эффективно у 85% больных. Пульс-терапия метилпреднизолоном (3000 мг) проводится через день. В случаях стероидорезистентной реакции отторжения назначают моноклональные антитела ОКТ3 в течение 10–14 дней. Можно предпринять попытку терапии такролимусом. При неэффективности иммунодепрессивной терапии процесс прогрессирует с развитием дуктопенического отторжения. При некупирующемся отторжении может потребоваться ретрансплантация.

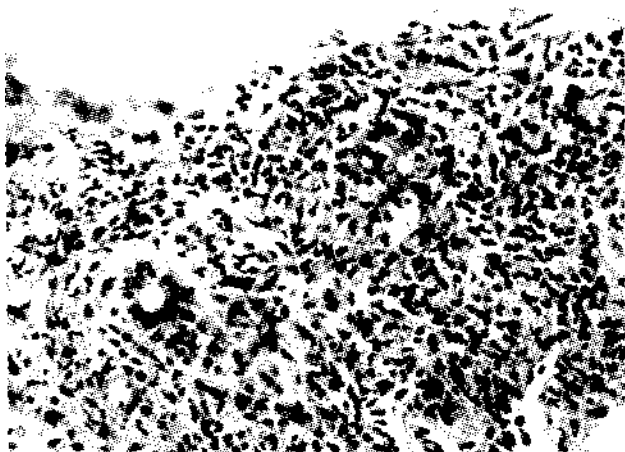


Рис. 35-9. Острое отторжение. Повреждённый жёлчный проток, инфильтрированный лимфоцитами, виден на фоне клеточной инфильтрации портального тракта. Окраска гематоксилином и эозином, x100. **См. также цветную иллюстрацию на с. 795.**

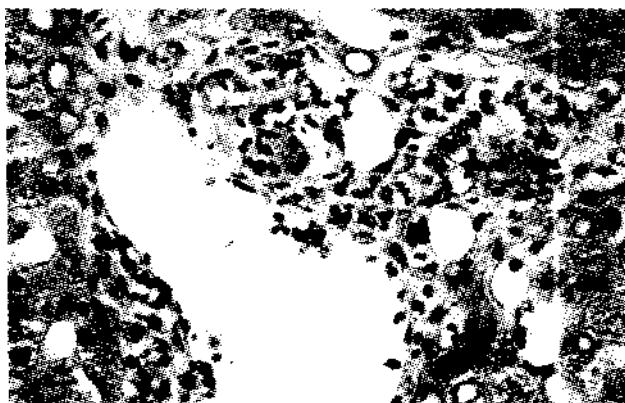


Рис. 35-10. Острое клеточное отторжение через 8 сут после трансплантации. В биоптате печени выявляются инфильтрация мононуклеарными клетками портальной зоны и эндотелит воротной вены. Окраска гематоксилином и эозином, x100. **См. также цветную иллюстрацию на с. 795.**

Таблица 35-8. Классификация реакции отторжения трансплантированной печени [34]

Острое отторжение	Хроническое (дуктопеническое) отторжение	Степень	Гистологические ярснаки
Стеиень	Гистологические ярснаки	Степень	Гистологические ярснаки
АО ^реакция отеу?- ствуег)	Нет отторжения		
Аi (тегкап?	ИнфильТруШ;;.; НОВЛСкаСТ '!;КТЬ. ii0	BS (легкое), ран нее	Иогеря хёлчиых прогоков бе:'. Нt'ri-тро^обу^гярного хоJiesia^а, перин^иу- лярного склероза, баллон- ной дш гро-

	И!гфн.;и-тр;шия с нОРJ учением боль-s- issuicrsa шм1 все'1 триад с распро-	примежуючмо- соггор-	Исче^иовенгс жс^ч^Ь", прогоКОii с одним п:i сле- дующих четырех прi' ^нз- KOR: !JCHi'DOАo6v;!}ipS- ibiM XO,^ес'Г;1K)M- нои дисгро<рией ндн некрозом гепзто-lUnv^ii, •'иьЕиддепнем^ гепато- ясп0 3
	ГриА.Т С расUpOe i'ptiHes-ii-'St^S KJiCTOK G лоськойой восиа.^игсльпой sH- s m.:ih"i'p;mHH, лобулярным некрозом s; "ньжалсинем» гепатоцитов		Исче точение желчных ирогокоь i? сочетании sio крайней мере сл.^-мя цен- тролобулярным холс- ста.юм- пери- веиу;!ЯрМ!,5М склерозом, баллоничй дистрофией гепатоцигов HAS! ii.es-T'pi.'- иие.м» геп^тоци гов

* Диагноз острого отторжения основывается на присутствии как минимум двух из трёх нижеперечислен-
ных критериев:

1) воспалительной, преимущественно моноклеарной, инфильтрации по ходу портальных трактов; 2)
воспаления/ повреждения жёлчных протоков и 3) субэндотелиальной локализации моноклеарных клеток в
портальной и центральных венах. Кроме того, на основании перечисленных признаков выделяют различные сте-
пени тяжести отторжения. (Для подтверждения диагноза исчезновения жёлчных протоков должна быть выявлена
более чем в 50% триад.)



Рис. 35-11. Печёночная артериограмма при остром клеточном отторжении. Видно разобщение внутри-
печеночных ветвей печёночной артерии с выраженным сужением их просвета.

Хроническое дуктопеническое отторжение

При этой форме отторжения отмечаются признаки прогрессирующего повреждения
и исчезновения жёлчных протоков [152]. В основе этого процесса лежит иммунный
механизм с аномальной экспрессией антигенов системы HLA класса II на эпителии
жёлчных протоков. Имеет значение также несовместимость донора и реципиента по
антигенам HLA класса I с экспрессией антигенов класса I на эпителии жёлчных про-
токов.

Дуктопеническое отторжение определяется как потеря междольковых и септальных жёлчных протоков в 50% портальных трактов. Величину потери протоков рассчитывают как соотношение между количеством ветвей печёночных артерий и жёлчных протоков в портальном тракте (в норме это соотношение превышает 0,7). Предпочтительно исследовать 20 портальных трактов [59]. Облитерирующая артериопатия с пенными клетками усиливает повреждение жёлчных протоков. Дуктопеническое отторжение по степени гистологических изменений может быть лёгким, средней тяжести и тяжёлым (см. табл. 35-8) [34].

Мононуклеарные клетки инфильтрируют эпителий жёлчных протоков, вызывая его очаговый некроз и разрыв. Впоследствии жёлчные протоки исчезают, а портальное воспаление разрешается (рис. 35-12). В более крупных артериях выявляются пенные клетки под интимой и склеротические и гиперпластические изменения в интимае. Развиваются центрилобулярный некроз и холестаз, а впоследствии – билиарный цирроз.

Вслед за ранним клеточным отторжением обычно следует дуктопеническое отторжение (приблизительно на 8-е сутки) с дегенерацией жёлчных протоков (приблизительно на 10-е сутки) и дуктопенией (примерно на 60-е сутки) [143]. Дуктопеническое отторжение обычно развивается на протяжении первых 3 мес, но может возникать и раньше. Прогрессирует холестаз.

При печёочной артериографии выявляются значительно суженные печёочные артерии, не заполненные контрастным веществом по периферии и часто с окклюзией ветвей (рис. 35-13) [150]. Окклюзия крупных ветвей печёочной артерии приводит к стриктурам жёлчного протока, выявляемым на холангиограммах (рис. 35-14). При холангите, вызванном CMV-инфекцией, также может наблюдаться картина склерозирующего холангита.

Дуктопеническое отторжение обычно не удаётся купировать повышением дозы иммунодепрессивных препаратов, хотя у некоторых больных на ранних этапах развития процесса отмечается положительный эффект от терапии такролимусом и кортикостероидами. Обычно единственным эффективным методом лечения является ретрансплантация. Необратимое дуктопеническое отторжение замедляется при применении более совершенных методов иммунодепрессии.

Инфекционные осложнения

Более чем у 50% больных в посттрансплантационном периоде развиваются инфекционные осложнения [36,54]. Инфекция может быть первичной, обусловленной реактивацией уже перенесённой ранее инфекции, или связанной с инфицированием оппортунистическими микроорганизмами (рис. 35-15). Важно установить степень иммунодепрессии и получить сведения о перенесённых ранее инфекциях [146].

Бактериальные инфекции

Бактериальные инфекции развиваются в течение первых 2 нед после трансплантации и обычно связаны с хирургическими осложнениями. К ним относятся пневмония, раневая инфекция, абсцесс печени и инфекции жёлчных путей. Эти осложнения могут быть обусловлены проведением инвазивных вмешательств (например, катетеризации сосудов). Бактериальные инфекции обычно обусловлены эндогенными микроорганизмами, в связи с чем в некоторых центрах с профилактической целью используют селективную деконтаминацию жёлчи.

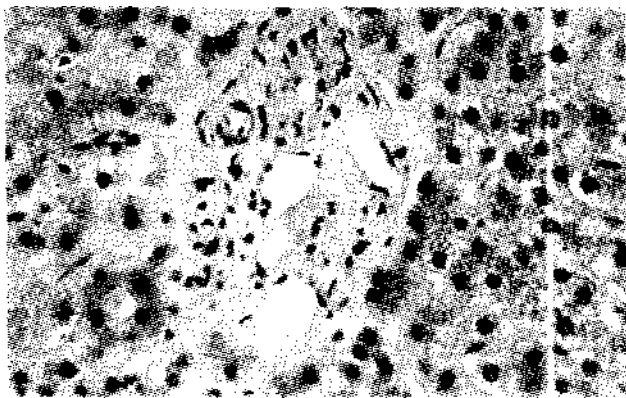


Рис. 35-12. Хроническое дуктопеническое отторжение. Жёлчные протоки исчезли из портальных трактов, в которых видны лишь ветвь печёночной артерии, портальная вена; признаки воспаления отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином, x350. **См. также цветную иллюстрацию на с.796.**



Рис. 35-13. Хроническое отторжение. На целиакограмме отмечается обеднение внутripеченочного артериального дерева. На последующих снимках улучшения контрастирования не видно.

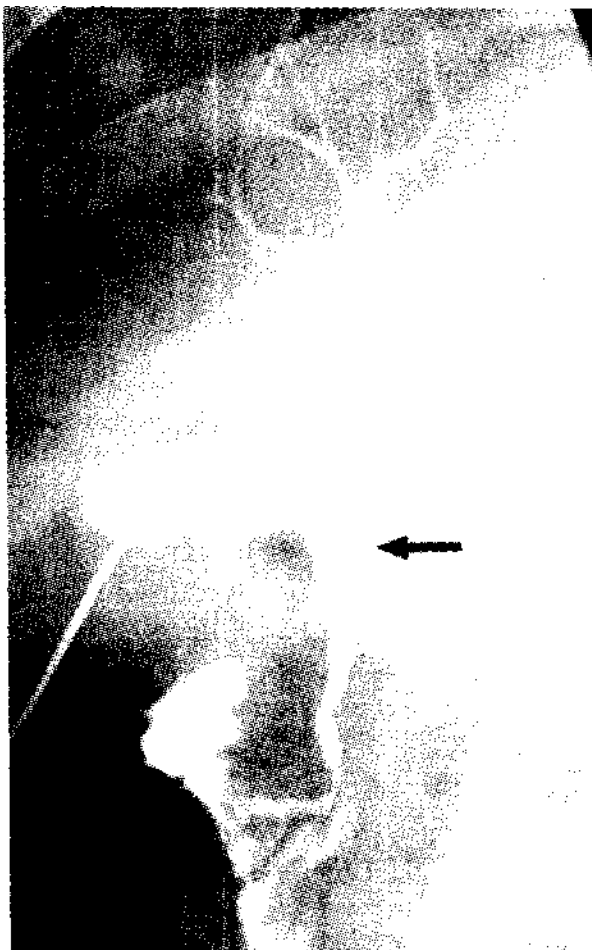


Рис. 35-14. Холангиограмма с введением контрастного вещества через Т-образный дренаж, выполненная через 1 год после трансплантации. Видна стриктура (указана стрелкой) в месте анастомоза жёлчного протока.



Рис. 35-15. Механизмы развития инфекционных осложнений после трансплантации печени.

CMV- инфекция

Эта инфекция почти всегда осложняет трансплантацию печени и проявляется тяжёлой симптоматикой у 30% больных. Она может быть первичной (источником являются перелитые компоненты крови или донорская печень) либо вторичной, обусловленной реактивацией вируса. Единственным и наиболее важным фактором риска является наличие у донора анти-CMV-антител [48]. Основной мерой профилактики служит использование печени от серонегативных доноров.

Случаи инфекции учащаются при проведении терапии антилимфоцитарным глобулином, при ретрансплантации или тромбозе печёночной артерии.

Инфекция проявляется в течение 90 сут после трансплантации, пик приходится на 28–38-е сутки. У больных с нарушенной функцией трансплантата, у которых необходима интенсивная иммунодепрессивная терапия, длительность CMV-инфекции исчисляется месяцами и даже годами. Самая частая причина гепатита трансплантированной печени — CMV-инфекция [100].

Клиническая картина заболевания напоминает синдром мононуклеоза с лихорадкой и повышением активности сывороточных трансаминаз. При тяжёлых формах заболевания поражаются лёгкие. Хроническое инфицирование сопровождается холестатическим гепатитом и синдромом исчезновения жёлчных протоков.

К другим проявлениям относятся напоминающий пиццу ретинит и гастроэнтерит.

При биопсии печени выявляют скопления полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов с внутриядерными включениями CMV (рис. 35-16). Атипия жёлчных протоков и эндотелий отсутствуют. Окраска моноклональными антителами к раннему антигену CMV способствует своевременной диагностике этого инфекционного осложнения (рис. 35-17) [101]. Культуральные методы исследования в закрытых флаконах дают положительные результаты в течение 16 ч.

Длительное (до 100 сут) назначение ганцикловира, начиная с 1-х суток после операции, практически полностью устраняет CMV-инфекцию [154]. К сожалению, это дорогой метод лечения и, кроме того, лекарство вводят внутривенно.

По возможности, дозы иммунодепрессантов следует уменьшить. Хроническая CMV-инфекция является показанием к ретрансплантации печени.

Простой герпес

Эта инфекция обычно обусловлена реактивацией вируса на фоне иммунодепрессивной терапии. В биоптате печени видны сливающиеся участки некроза, окружённые вирусными включениями. Герпетическая инфекция практически не наблюдается после профилактического применения ацикловира.

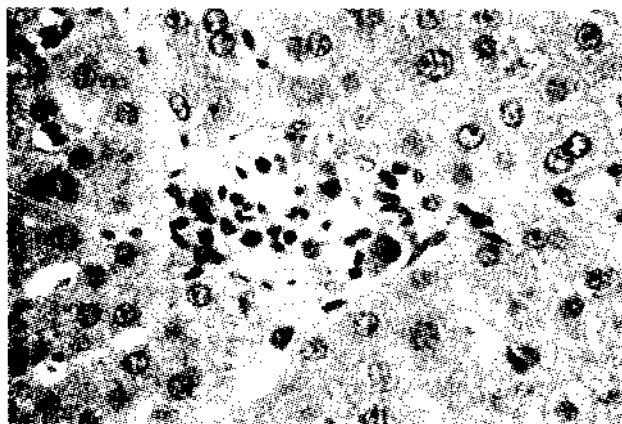


Рис. 35-16. CMV-гепатит через 4 нед после трансплантации. В воспалительном очаге выявляются гепатоциты с включениями. Окраска гематоксилином и эозином, x160. **См. также цветную иллюстрацию на с. 796.**

EBV-инфекция

Это самая частая первичная инфекция у детей. Она вызывает картину мононуклеоза и гепатита (рис. 35-18) [85]. Часто заболевание протекает бессимптомно. Диагноз устанавливают серологически (см. главу 16). *Лимфопролиферативный синдром* — осложнение, проявляющееся диффузной лимфаденопатией или распространённой поликлональной лимфопролиферацией во внутренних органах. Лечение заключается в снижении доз иммунодепрессивных препаратов и назначении высоких доз ацикловира.

Возможно развитие моноклональной В-клеточной лимфомы с неблагоприятным прогнозом.

Аденовирусная инфекция

Эта инфекция встречается у детей. Она обычно имеет мягкое течение, однако возможно развитие фатального гепатита. Специфического лечения нет.

Ветряная оспа

Ветряная оспа может осложнять посттрансплантационный период у детей. Лечение состоит во внутривенном введении ганцикловира f80|.

Нокардиальная инфекция

Эта инфекция обычно локализуется в лёгких, однако также могут отмечаться поражения кожи и головного мозга [107].

Грибковые инфекции

Кандидозная инфекция — самое частое грибковое осложнение, наблюдаемое в первые 2 мес после трансплантации, которое обычно развивается на 16-е сутки [146]. Грибковые инфекции снижают выживаемость. Препаратом выбора служит амфотерицин В.

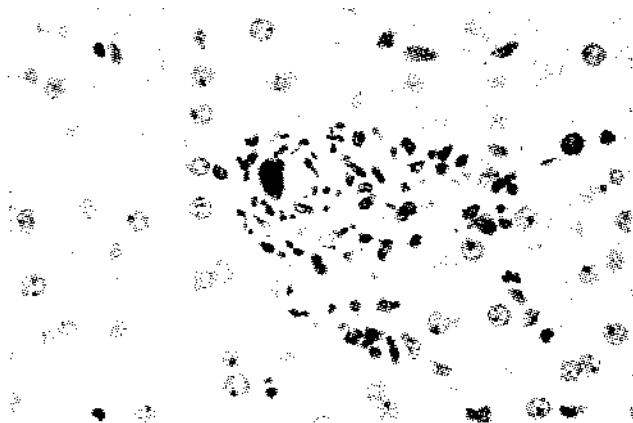


Рис. 35-17. Окраска иммунопероксидазой (x160) выявила коричневые внутриядерные отложения, что подтверждает диагноз CMV-инфекции. **См. также цветную иллюстрацию на с. 796.**

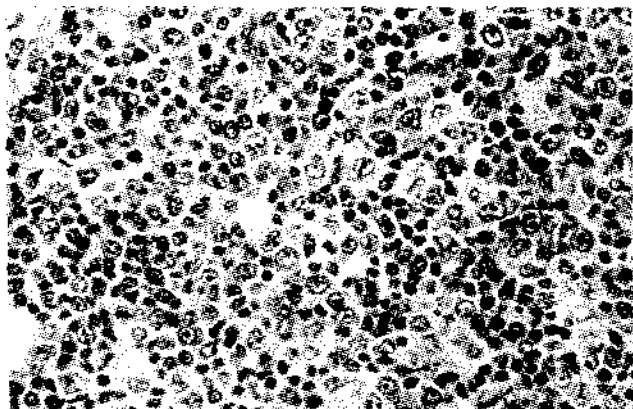


Рис. 35-18. Лимфопролиферативный синдром, ассоциированный с EBV, у 3-летнего ребёнка через 6 мес после трансплантации печени. Лимфатический узел в воротах печени содержит пласты лимфоцитов, нарушающие его нормальную архитектуру. Окраска гематоксилином и эозином, х300. **См. также цветную иллюстрацию на с. 796.**

Пневмоцистная пневмония

Пневмоцистная пневмония развивается в первые 6 мес после трансплантации. Диагноз устанавливают на основании бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа. Профилактика состоит в назначении бактрима (септрима) по 1 таблетке ежедневно на протяжении первых 6 мес после трансплантации.

Злокачественные опухоли

У 6% реципиентов развиваются злокачественные опухоли, обычно в течение 5 лет после трансплантации [137]. Возникновение многих из них связано с иммуносупрессивной терапией. К ним относятся лимфопролиферативные заболевания, опухоли кожи и саркома Капоши [56, 137]. Все больные, перенёвшие трансплантацию печени, должны проходить ежегодное онкологическое обследование.

Лекарственная токсичность

Любые признаки гепатита и холестаза могут быть обусловлены токсическим воздействием лекарственных препаратов, в частности азатиоприна, циклоспорина, такролимуса, антибиотиков, антигипертензивных препаратов и антидепрессантов.

Рецидив болезни

Вирусный гепатит В рецидивирует в сроки от 2 до 12 мес и в течение 1–3 лет может приводить к циррозу и печёночной недостаточности. Вирусный гепатит С может возникнуть в любое время после первых 4 нед. Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли рецидивируют в трансплантате или метастазируют обычно в первые 2 года после операции.

Возможность рецидива ПБЦ обсуждается в главе 14. Синдром Бадда–Киари может возникать повторно вскоре после трансплантации при прекращении антикоагулянтной терапии [119].

Токсические осложнения со стороны центральной нервной системы

После трансплантации печени могут развиваться тяжёлые изменения со стороны ЦНС [4,20,33]. У половины больных отмечаются судороги, причём у детей они развивается чаще, чем у взрослых [4,28]. Вызванные циклоспорином судороги поддаются терапии фенитоином, однако этот препарат ускоряет метаболизм циклоспорина.

Центральный pontинный миелолиз обусловлен внезапными электролитными расстройствами, возможно, в сочетании с токсическим эффектом циклоспорина. КТ выявляет очаги просветления в белом веществе головного мозга.

Циклоспорин связывается с липопротеиновыми фракциями в крови. У больных с низким уровнем холестерина в сыворотке риск развития токсических реакций со стороны ЦНС после трансплантации печени особенно высок [4].

Инфаркт головного мозга обусловлен артериальной гипотензией во время операции или эмболией, вызванной пузырьками воздуха или микротромбами.

Применение высоких доз кортикостероидов с целью лечения отторжения может вызвать психоз.

Абсцесс головного мозга является местным проявлением генерализованной инфекции.

В течение первых нескольких недель после операции могут наблюдаться головная боль. У некоторых больных её причиной является терапия циклоспорином, однако в большинстве случаев её происхождение остаётся неизвестным [20].

Частым побочным эффектом иммунодепрессивной терапии является тремор. Его могут вызывать, в частности, кортикостероиды, такролимус, циклоспорин и ОКТЗ. Тремор обычно выражен слабо, однако в некоторых случаях требуется снижение дозы препаратов или их полная отмена.

Ретрансплантация сопровождается более выраженными психическими расстройствами, судорогами и очаговыми нарушениями двигательной функции [77].

Поражение костей

У реципиентов донорской печени обычно исходно наблюдается выраженная в разной степени печёночная остеодистрофия. В посттрансплантационном периоде изменения костной ткани усугубляются. У 38% больных в период с 4-го по 6-й месяц после операции наблюдаются компрессионные переломы позвонков. Причин осложнений со стороны костной системы много. К ним относятся холестаза, кортикостероидная терапия и постельный режим. Со временем происходит восстановление костной ткани.

Эктопическая кальцификация мягких тканей [91]

Это осложнение может иметь диффузный характер и сопровождается дыхательной недостаточностью и переломами костей. Оно обусловлено гипокальциемией, вызываемой цитратом в переливаемой свежемороженой плазме, а также почечной недостаточностью и вторичным гиперпаратиреозом. Повреждение тканей и назначение экзогенного кальция приводят к его отложению в мягких тканях.

Заключение

Трансплантация печени – сложный метод лечения, который не начинается с операции и не заканчивается ею. Выполнение её под силу только специализированным центрам, которые имеют для этого все необходимые условия.

Больной и его семья нуждаются в психологической и социальной поддержке. Должна существовать программа обеспечения донорскими органами. Выжившие больные нуждаются в пожизненном наблюдении гепатологом и хирургом и лечении дорогостоящими препаратами (иммунодепрессантами и антибиотиками).

Наблюдающие этих больных врачи должны контактировать с трансплантационным центром. Они должны быть осведомлены о поздних осложнениях, особенно инфекционных, хроническом отторжении, билиарных осложнениях, лимфопролиферативных и других злокачественных заболеваниях.

Неудивительно, что стоимость трансплантации печени высокая. Технические достижения, увеличение количества трансплантационных бригад и создание более дешёвых иммунодепрессантов могут снизить стоимость лечения. Она должна быть сопоставимой со стоимостью лечения на последнем году жизни больных, которым в силу каких-то обстоятельств трансплантация печени не была выполнена [153].