



Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е.

# **ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**



Медицинское информационное агентство

Москва

2008



УДК [681.3:61](075)

Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. — 2008. — 000 с.

В книге рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, клиники и диагностики дисфункции печени при различных заболеваниях. Детально обсуждаются механизмы развития печеночной недостаточности и связанных с ней синдромов. Описываются принципы медикаментозной терапии печеночной недостаточности. Особое внимание уделено использованию экстракорпоральных методов лечения у больных с патологией печени. Подробно представлены результаты комплексного лечения печеночной недостаточности с использованием Молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС).

Книга предназначена для анестезиологов-реаниматологов, врачей отделений интенсивной терапии и трансфузиологов.

Рецензенты: профессор П.А. Никифоров, д.м.н. П.В. Смольников

©  
©

## Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение .....	6
Глава 1. Роль печени в обмене веществ .....	10
Глава 2. Методы диагностики и оценки функции печени .....	18
Глава 3. Основные заболевания, приводящие к развитию печеночной недостаточности .....	35
3.1. Вирусные заболевания печени .....	35
3.2. Токсические, лекарственные и алкогольные поражения печени .....	40
3.3. Холестатические заболевания печени .....	51
3.4. Метаболические заболевания печени .....	52
3.5. Заболевания печени различной этиологии .....	56
Глава 4. Современные представления о патогенезе печеночной недостаточности и связанных с ней синдромов .....	60
Глава 5. Методы терапии печеночной недостаточности .....	80
Глава 6. Экстракорпоральные методы лечения печеночной недостаточности .....	96
6.1. Общие принципы проведения экстракорпоральных методов лечения .....	96
6.2. Использование методов экстракорпоральной детоксикации при печеночной недостаточности .....	100
6.3. Альбуминовый диализ .....	107
6.4. Сравнительная оценка результатов лечения печеночной недостаточности при использовании различных методов экстракорпорального очищения крови .....	111
Глава 7. Трансплантация печени .....	137
Заключение .....	147
Список литературы .....	149

## Список сокращений

ANA	– антинуклеарные антитела
NO	– оксид азота
SMA	– антитела к гладкомышечным клеткам
анти-LKM	– антитела к микросомам печени и почек
АлТ	– аланинаминотрансфераза
АсТ	– аспартатаминотрансфераза
АСТ	– альбуминсвязанные токсины
АТ-III	– антитромбин III
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВГD	– вирусный гепатит D
ВГG	– вирус гепатита G
ВГВ	– вирусный гепатит В
ВГС	– вирусный гепатит С
ВРВ	– варикозно-расширенные вены
ГАМК	– γ-аминомасляная кислота
ГГТ	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГД	– гемодиализ
ГДФ	– гемодиафильтрация
ГПС	– гепатопульмональный синдром
ГРС	– гепаторенальный синдром
ГС	– гемосорбция
ГТП	– гетеротопическая трансплантация печени
ГФ	– гемофильтрация
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МАРС	– Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система
МНО	– международное нормализованное отношение
ОВГ	– острый вирусный гепатит
ОПечН	– острая печеночная недостаточность
ОТП	– ортопическая трансплантация печени
ПА	– плазмаферез
ПечН	– печеночная недостаточность
ПС	– плазмасорбция

ПТИ	– протромбиновый индекс
ПЭ	– печеночная энцефалопатия
СААГ	– сывороточно-асцитический альбуминовый градиент
САД	– среднее артериальное давление
ТП	– трансплантация печени
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФПН	– фульминантная печеночная недостаточность
ФПП	– функциональные печеночные пробы
ХВГ	– хронический вирусный гепатит
ХПечН	– хроническая печеночная недостаточность
ХЭ	– холинэстераза
ЦНС	– центральная нервная система
ЦП	– цирроз печени
ЧД	– частота дыхания
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭГДС	– эзофагогастроуденоскопия
ЭМЛ	– экстракорпоральные методы лечения

## Введение

В настоящее время наблюдается неуклонный рост числа пациентов с заболеваниями печени, в основном это люди трудоспособного возраста. Развитие острой и хронической печеночной патологии в подавляющем большинстве случаев сопровождается возникновением различных осложнений вплоть до появления печеночной недостаточности (ПечН). Печеночная дисфункция может возникать практически при любом заболевании печени, включая гепатит, цирроз, повреждение печени в результате воздействия алкоголя, лекарственных средств, различных токсических веществ, а также вследствие метаболических нарушений. Снижение кровоснабжения и выброс большого количества биологически активных веществ при шоковых состояниях, особенно при септическом шоке, также могут приводить к ишемическим повреждениям печени и возникновению ПечН. Печеночная недостаточность, как правило, манифестирует только при обширных поражениях печени.

Сегодня основной причиной, приводящей к развитию ПечН, являются вирусные гепатиты. В настоящий момент в мире гепатитом В инфицировано примерно 2 млрд человек. Больных гепатитом С насчитывается около 200 млн человек. Ежегодно регистрируется около 50 млн больных острой вирусной инфекцией, которая примерно у 100 тыс. пациентов осложняется острой печеночной недостаточностью (ОПечН), при этом летальность при ОПечН достигает 70–90% (Perrillo R.P. et al., 2001; World

Health., 2002; Custer V. et al., 2004). На втором месте среди причин развития ПечН стоит алкогольное поражение печени. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует двукратный рост смертности от заболеваний печени в ближайшие 10–20 лет (Иванников И.О. и др., 2002; Онищенко Г.Г., 2002).

Под термином «печеночная недостаточность» объединяют различные нарушения функции печени, которые могут в дальнейшем как полностью компенсироваться, так и прогрессировать вплоть до развития комы. В известной мере диагноз печеночной недостаточности зависит от опыта врача, оценивающего тяжесть состояния пациента. В настоящий момент ПечН не имеет точно определенного понятия с устоявшимися критериями диагностики, характерными, например, для дыхательной или почечной недостаточности. Так, в терапевтической клинике диагноз печеночной недостаточности может быть поставлен при патологии печени в отсутствие выраженной симптоматики только на основании отклонений в лабораторных тестах. Напротив, в отделениях интенсивной терапии врачам приходится в основном сталкиваться с клинически выраженной патологией печени, зачастую когда пациент находится в коматозном состоянии. Таким образом, трактовка печеночной недостаточности в известной мере зависит от конкретной клинической ситуации и специалиста.

Мы не ставим перед собой задачу создать стройную классификацию ПечН и дать всеобъемлющее определение. Выработка этих понятий возможна только на согласительных конференциях с привлечением широкого круга специалистов. Основная наша задача — обсуждение методов диагностики и терапии ПечН с позиции реаниматологов. В отделения реанимации больные поступают в крайне тяжелом состоянии, когда требуются интенсивные методы лечения, основанные на знании всех звеньев

патогенеза ПечН, и, по сути, терапия включает замещение поврежденных функций органа. В связи с этим мы трактуем печеночную недостаточность как декомпенсацию функции печени, которая проявляется возникновением желтухи, коагулопатии и печеночной энцефалопатии (ПЭ), нередко переходящей в коматозное состояние (Кутепов Д.Е. и др., 2004). В любом случае при возникновении ПечН происходит нарушение детоксицирующей и синтетической функций печени. Уровень смертности при клинически значимой печеночной недостаточности, несмотря на современные достижения гепатологии и интенсивной терапии, остается высоким, достигая 80% (Подымова С.Д., 1998; Журавлев С.В., 2004; Гастроэнтерология и гепатология, 2007; Riordan S.M., Williams R., 2000; Shakil A.O. et al., 2000).

Традиционная (консервативная) терапия ПечН основана на мерах по устранению этиологического фактора, вызвавшего печеночную дисфункцию, проведении поддерживающего медикаментозного лечения и включает в себя: инфузионную терапию, снижение уровня аммиака в крови, стерилизацию кишечника, ограничение поступления белка, симптоматическую терапию.

Дополнительно для поддержания функции печени и детоксикации используют экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ): плазмаферез (ПА), гемосорбцию (ГС), плазмасорбцию (ПС), гемодиализ (ГД), гемофильтрацию (ГФ), гемодиофильтрацию (ГДФ) (Naruse K. et al., 2007).

Однако применение отдельных видов ЭМЛ при ОПечН и хронической печеночной недостаточности (ХПечН), к сожалению, не всегда эффективно, кроме того, они сопровождаются рядом побочных эффектов, иногда усугубляющих течение ПечН (Orolon P., 1979; Binimelis J. et al., 1987; Shiga Y. et al., 1998). В процессе плазмообмена при ЭМЛ происходит удаление не толь-

ко токсических веществ (билирубина, ароматических аминокислот), но и веществ, стимулирующих регенерацию клеток печени, при этом существует опасность заражения вирусными гепатитами, возможно развитие иммунных реакций. При ГС наблюдается травматизация форменных элементов крови и активация системы комплемента, что также может приводить к тяжелым осложнениям. Использование в лечении ПечН ГД и ГДФ позволяет снижать концентрацию в плазме только водорастворимых молекул, не влияя на содержание гидрофобных токсинов.

В последние 20 лет при глубоком необратимом поражении печени стали проводить трансплантацию донорского органа. Однако пересадка печени не может полностью решить проблемы пациентов с ПечН из-за возрастающего несоответствия между количеством доноров и реципиентов, а также проблем несовместимости органов (Hui T. et al., 2001; Sorkine P. et al., 2001).

Основными задачами лечения ОПечН и ХпечН являются обеспечение возможности длительного замещения функции печени до момента максимально возможной регенерации клеток печени, или поддержание жизни пациента в ожидании трансплантации печени (ТП).

Современные технологии позволили совместить достоинства различных видов ЭМЛ и создать новый метод терапии ОПечН и ХПечН, каким является Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС) (Molecular Adsorbent Recirculating System – MARS, «TeraklinAG», Rostok) или метод альбуминового диализа. МАРС был разработан J. Stange и S. Mitzner – учеными из Университета г. Росток (Германия) (первое применение в 1993 г.). В МАРС-терапии в качестве диализирующего раствора используется альбумин, который затем регенерирует при контакте с активированным углем и анионообменной смолой. Кроме того, контур МАРС дополнен

стандартным бикарбонатным диализом. В результате совмещения двух видов ЭМЛ появилась возможность удаления из крови как альбуминсвязанных, так и водорастворимых веществ. К дополнительным преимуществам методики необходимо отнести и отсутствие прямого контакта крови с сорбентами.

МАРС находит все более широкое распространение в зарубежных клиниках при лечении различных видов ПечН. В процессе терапии регистрируют уменьшение интоксикации и регенерацию гепатоцитов (Lee K.H. et al., 2002; Stange J. et al., 2002). Сообщается о положительном эффекте использования МАРС у больных с гепаторенальным синдромом (ГРС) и обострением печеночной недостаточности (Mitzner S.R. et al., 2000).

В отечественной литературе достаточно широко представлены результаты медикаментозного лечения ПечН. Однако при выраженной дисфункции печени оно, как правило, не эффективно, в связи с чем необходимо использование ЭМЛ. По вопросу применения того или иного метода ЭМЛ до настоящего времени нет единого мнения, что, на наш взгляд, связано с различными возможностями этих методик. Использование МАРС позволяет минимизировать недостатки различных видов ЭМЛ и оптимизировать результаты лечения ПечН. Вместе с тем в силу новизны метода и пока ограниченной доступности не изучена эффективность МАРС в сравнении с другими видами ЭМЛ. На основе собственного опыта и данных литературы нами разработаны показания к применению МАРС, представлены сведения о влиянии альбуминового диализа на основные показатели гомеостаза и результаты лечения больных с печеночной дисфункцией.

Прогресс в медицинских исследованиях не стоит на месте. Через десять лет после первого применения МАРС появились сведения о создании нового экстракорпорального метода лечения ПечН – системы «Prometheus». В

этой системе присутствуют два контура: сначала альбумин выделяется из крови больного с помощью специального мембранного фильтра, затем при контакте с двумя различными адсорберами происходит удаление альбуминсвязанных токсинов, а альбумин пациента возвращается в кровь. Кроме того, в процессе интегрированного в систему гемодиализа происходит удаление водорастворимых веществ. К достоинствам метода стоит отнести отсутствие потребности в донорском альбумине. В настоящий момент имеется весьма ограниченный опыт изучения эффективности «Prometheus». Однако уже получены обнадеживающие результаты у больных с острой печеночной недостаточностью (Rifai K. et al., 2003).

Таким образом, арсенал средств, доступных врачу для лечения ПечН, постоянно расширяется. Знание и умелое использование комбинации медикаментозных и экстракорпоральных методов терапии безусловно позволят оптимизировать результаты лечения ПечН при различной патологии.

Однако врачам отделений реанимации, которые ежедневно определяют тактику лечения больных с ПечН, необходимы знания не только о терапевтических возможностях современных ЭМЛ, но и представления о роли печени в обмене веществ, методов оценки печеночной дисфункции и основных заболеваний, приводящих к формированию ПечН и связанных с ней синдромов.

## Глава 1. Роль печени в обмене веществ

Участие печени в различных видах обмена веществ характеризуется переплетением многочисленных биохимических энергозависимых процессов. Известно, что печень — центральный орган метаболизма белков, жиров и углеводов (рис. 1.1). В функции печени также входит обмен ферментов, гормонов, витаминов, пигментный обмен, секреция желчи и детоксикация (Подымова С.Д., 1998; Шерлок Ш., Дули Дж., 2002).

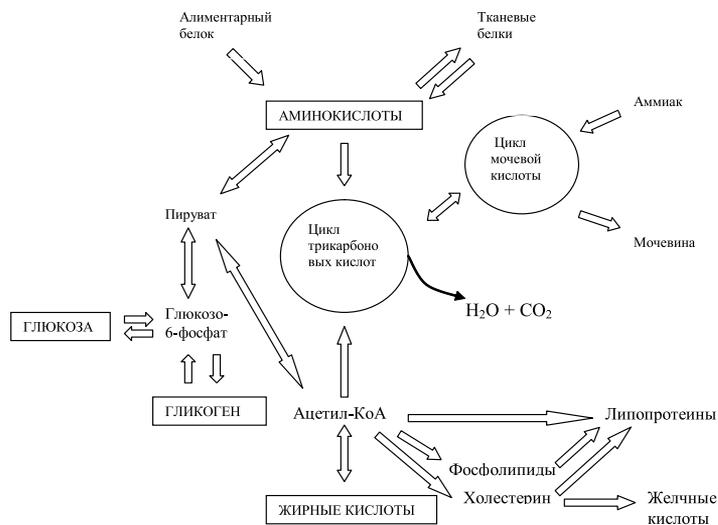


Рис. 1.1. Взаимосвязь обмена белков, углеводов и жиров в печени

**Белковый обмен.** Печень ответственна как за основные анаболические, так и за катаболические процессы превращения белков. Синтез белков в печени осуществляется из поступающих с пищей свободных аминокислот, к которым прежде всего относят экзогенные аминокислоты, доставляемые кровью воротной вены из тонкого кишечника. Эндогенные свободные аминокислоты образуются в организме вследствие физиологического распада белков в клетках органов и тканей. Дополнительно небольшое количество аминокислот образуется в самой печени из углеводов и жирных кислот.

В печени осуществляется синтез основных белков, таких как альбумин,  $\alpha_1$ -антитрипсин, церулоплазмин, трансферрин, большинство глобулинов и факторов системы гемостаза.

Альбумин составляет большую часть белков плазмы крови, в печени синтезируется примерно 12–15 г альбумина в сутки. При заболеваниях печени концентрация альбумина снижается медленно, так как  $T_{1/2}$  альбумина составляет 22 дня. Снижение уровня альбумина при ПечН отражает угнетение белково-синтетической функции печени.

Печень ответственна за синтез основных факторов свертывающей и противосвертывающей системы крови, включая фибриноген, факторы II, VII, IX, X, XII, XIII, антитромбин III (АТ-III), протеины С и S, плазминоген. Наряду с другими органами печень участвует в образовании гепарина (Хендерсон Дж.М., 2001).

Кроме синтеза протеинов, в печени осуществляются все этапы расщепления белков до образования аммиака и мочевины. Часть аминокислот, образующихся в процессе катаболизма белков, подвергается трансаминированию или дезаминированию с превращением в кетонные кислоты, которые в свою очередь могут включаться в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Другая

часть аминокислот превращается в аммиак и мочевины (цикл Кребса–Гензеляйта). В здоровой печени аммиак полностью преобразуется в мочевины, которая выводится почками. При хронических заболеваниях печени скорость образования мочевины существенно снижается. Повышение концентрации аммиака в крови возникает вследствие нарушения цикла Кребса–Гензеляйта и сопровождается развитием печеночной энцефалопатии. В условиях тяжелой дисфункции печени уровень свободных аминокислот значительно возрастает, при этом часть аминокислот выделяется с мочой.

Из свободных аминокислот возможен синтез желчных кислот, жирных кислот и кетоновых тел. Таким образом, в печени прослеживается взаимосвязь между белковым и другими видами обмена.

При катаболизме нуклеопротеидов образуются свободные аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания. Пиримидиновые основания метаболизируются до мочевой кислоты с последующим выведением почками. Важно отметить, что катаболизм белковых тел является частью детоксицирующей функции печени.

**Углеводный обмен.** Печень играет основную роль в обмене углеводов. В печени под влиянием специальных ферментов происходит превращение галактозы и фруктозы в глюкозу. С функцией печени связан синтез и распад гликогена, который образуется из глюкозы и других продуктов углеводного обмена, например из молочной кислоты. Печень служит единственным поставщиком глюкозы в кровь. В соответствии с потребностями организма происходит поддержание нужного уровня гликемии вследствие депонирования или распада гликогена. Запасы гликогена регулируются гормональными факторами — адренкортикотропный гормон, глюкокортикоиды и инсулин увеличивают синтез гликогена в печени, а адреналин, глюкагон, тироксин снижают.

В условиях недостаточного поступления углеводов в организм больного и истощения запасов гликогена, глюкоза может синтезироваться из различных соединений неуглеводной природы. Эти процессы относятся к глюконеогенезу и связывают между собой обмен белков и углеводов. Источниками глюкозы при глюконеогенезе могут быть лактат и глюкопластические аминокислоты (глицин, аланин, серин, треонин, валин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, аргинин, гистидин, пролин и оксипролин).

С процессом обмена углеводов также связан синтез целого ряда веществ, имеющих важное значение в поддержании нормального гомеостаза: глюкуроновой кислоты, необходимой для выведения труднорастворимых веществ (билирубин, фенолы), сложных полисахаридов (гиалуроновая кислота, гепарин).

При заболеваниях печени уменьшается роль углеводов как источника энергии и увеличивается доля жиров. Это обусловлено как уменьшением образования глюкозы печенью, так и снижением запасов гликогена в печеночной ткани.

**Липидный обмен.** Печень — основной орган метаболизма липидов: холестерина, фосфолипидов, триглицеридов и липопротеинов. Участие печени в обмене липидов тесным образом переплетается с ее желчевыделительной функцией: компоненты желчи необходимы для всасывания жиров в кишечнике. Вместе с тем гепатоциты способны ассимилировать липиды непосредственно из крови.

*Холестерин* синтезируется в печени и кишечнике (90%) в основном из ацетилкоэнзима А. Установлено, что холестерин используется в реакциях синтеза желчных кислот, стероидных гормонов и витамина D. Уровень холестерина зависит от синтеза, катаболизма и реабсорбции в кишечнике. Основной путь выведения холестерина

— экскреция с желчью: 20% в дальнейшем удаляется с калом, а 80% всасывается вновь, обеспечивая печеночно-кишечную циркуляцию.

*Фосфолипиды* — гетерогенная группа веществ, состоящая из остатков фосфорной кислоты и дополнительного компонента (холин, жирные кислоты). Фосфолипиды являются важной составной частью клеточных мембран, в которых они представлены в основном в виде фосфатидилхолина (лецитин).

Триглицериды состоят из глицерина и различных жирных кислот. Триглицериды служат энергетическим депо и средством переноса энергии от кишечника и печени к тканям. При ПечН снижается роль углеводов как источника энергии и возрастает роль жиров, в частности триглицеридов. Под воздействием внутрипеченочных липолитических ферментов происходит гидролиз триглицеридов на глицерин и жирные кислоты. В дальнейшем катаболизм жирных кислот осуществляется путем  $\beta$ -окисления, основной реакцией которого является активирование жирной кислоты с участием коэнзима А и АТФ. Освобождающийся ацетилкоэнзим А подвергается полному окислению в митохондриях, в результате чего клетки получают энергию.

*Липопротеины* — вещества, необходимые для транспорта и метаболизма липидов. В отличие от липидов, не растворимых в воде, липопротеины гидрофобны только внутри, а снаружи гидрофильны, поэтому они могут транспортироваться плазмой.

Липопротеины при ультрацентрифугировании разделяются на фракции, что положено в основу их классификации. Верхние слои включают несколько типов аполипопротеинов, свободный холестерин и фосфолипиды. Нижние слои состоят из эфиров холестерина, триглицеридов и жирорастворимых витаминов. В процессе метаболизма липопротеинов выделяют два основ-

ных пути. В первом происходит трансформация жиров, абсорбированных в кишечнике, а во втором — переработка эндогенных липидов.

Жиры, входящие в состав пищи, всасываются в тонком кишечнике и включаются в состав хиломикронов, которые через грудной лимфатический проток попадают в кровь. Из кровеносного русла триглицериды удаляются при участии фермента липопротеинлипазы. В дальнейшем триглицериды утилизируются или накапливаются в тканях.

В условиях второго пути метаболизма липидов триглицериды включаются в образуемые в печени липопротеины очень низкой плотности. Посредством ряда превращений из них образуются липопротеины низкой плотности, являющиеся основными переносчиками холестерина.

К важнейшим функциям липопротеинов высокой плотности относится удаление из тканей холестерина, который захватывается клетками печени. Известно, что высокий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности предотвращает развитие ишемической болезни сердца.

Из холестерина в печени происходит синтез желчных кислот. Образование желчных кислот регулируется по механизму отрицательной обратной связи. В печени из холестерина синтезируются первичные желчные кислоты: холевая и хенодезоксихолевая. На следующем этапе желчные кислоты соединяются с аминокислотами — глицином и таурином. Это препятствует их всасыванию в желчных путях и тонкой кишке, но не предотвращает абсорбцию в дистальном отделе подвздошной кишки. Под действием бактерий кишечника первичные желчные кислоты превращаются во вторичные: дезоксихолевую и литохолевую. Третичные желчные кислоты (урсодезоксихолевая) образуются в печени путем изомеризации

вторичных. Поступившие в кишечник желчные кислоты участвуют в переваривании и всасывании жиров.

Желчные кислоты наряду с фосфолипидами, холестерином и желчными пигментами являются основными компонентами желчи. В нормальной желчи большинство желчных кислот не вновь синтезированы, а реабсорбированы из кишечника. Абсорбированные соли желчных кислот попадают в воротную вену, связываются с альбумином и транспортируются в печень, где захватываются гепатоцитами. Кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот происходит от 2 до 15 раз в сутки. Поступившие в печень желчные кислоты повторно участвуют в процессах пищеварения.

Желчные кислоты усиливают экскрецию с желчью воды, фосфолипидов, холестерина и связанной фракции билирубина. При холестазах наблюдаются нарушения обмена желчных кислот и явления стеатореи.

**Обмен билирубина.** Билирубин образуется при разрушении гема: примерно 80% — при разрушении гемоглобина, 20% — при распаде других гемопротеинов (миоглобин, тканевые цитохромы). Гем превращается в билирубин в клетках ретикулоэндотелиальной системы, преимущественно в печени, селезенке и костном мозге. Ежедневно образуется 200–300 мг билирубина. Вначале гем с участием микросомального фермента гемоксигеназы превращается в биливердин, который не содержит железа и белковой части. В дальнейшем биливердин под влиянием биливердинредуктазы превращается в билирубин. Клетки ретикулоэндотелиальной системы выделяют в кровь непрямой (свободный) билирубин.

Свободный (неконъюгированный) билирубин, не растворимый в воде и в плазме, прочно связан с альбумином. В синусоидах печени билирубин отделяется от альбумина и с помощью специальных транспортных белков проникает в гепатоцит. В эндоплазматической сети

гепатоцита свободный билирубин связывается с глюкуроновой кислотой, что делает его растворимым в воде. Связанный (прямой) билирубин с желчью выделяется в желчные протоки и далее попадает в тонкий кишечник. В кишечнике под влиянием ферментов бактерий из него образуется уробилиноген, часть которого всасывается через стенку кишки и током крови переносится в печень, где пигмент полностью расщепляется. Основное количество уробилиногена поступает в толстый кишечник и выделяется с калом в виде стеркобилиногена. Мочевая экскреция уробилиногена низка. В моче здоровых людей билирубин не выявляется. Однако при увеличении в крови связанного (прямого) билирубина часть его фильтруется в почках и выводится с мочой.

Таким образом, печень выполняет захват билирубина из крови, связывание билирубина с глюкуроновой кислотой и выделение связанного билирубина из печеночной клетки в желчные капилляры. Возникновение желтухи всегда связано с нарушением обмена билирубина. В настоящий момент выделяют четыре механизма развития желтухи: 1) повышенное образование билирубина; 2) нарушение захвата и переноса билирубина в гепатоцит; 3) нарушение процесса конъюгации с глюкуроновой кислотой; 4) нарушение экскреции билирубина в желчные канальцы или обструкция желчных путей.

**Метаболизм гормонов.** Печень играет ключевую роль в метаболизме гормонов. В печени разрушаются стероидные гормоны (глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены, альдостерон), тироксин, антидиуретический гормон и инсулин. Для клинической диагностики особенно важно знать, что в гепатоцитах происходит ферментная инактивация стероидных гормонов.

В печени синтезируется транспортный белок — транскортин, связывающий гидрокортизон и делающий его временно неактивным.

Важным также является инактивация в печени инсулина. При нарушении печеночной функции возможно развитие гипогликемии. С печенью частично связан синтез адреналина, норадреналина и дофамина из тирозина.

**Обмен витаминов.** Печень является основным депо витаминов групп А, D, E, K, PP, в ней происходит обмен витаминов комплекса B, группы C и фолиевой кислоты.

Важно отметить, что присутствие желчи в кишечнике – необходимое условие всасывания жирорастворимых витаминов – А, D, E и K. При болезнях печени регистрируют нарушение всасывания в кишечнике, накопление в печеночной ткани и транспорт витаминов в кровь. При недостатке витамина А развиваются различные трофические нарушения. Витамин D необходим для процессов регенерации, кроме того, он участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, поэтому при длительной ахолии наблюдается остеопороз. Витамин E ингибирует процессы окисления, и его недостаток приводит к повреждению паренхимы печени. Витамин K необходим для синтеза факторов системы гемостаза. Так, при снижении содержания факторов протромбинового комплекса, лечебный эффект наблюдают после введения витамина K. Витамин K может использоваться и для дифференциальной диагностики желтух: если свертывание крови и низкий уровень протромбина нормализуется после введения витамина K, то это говорит об обтурационных процессах в желчевыводящих путях, если же картина не улучшается, то чаще всего имеется паренхиматозная желтуха.

Многие витамины группы B входят в состав коферментов. Кроме того, наличие витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub> и B<sub>6</sub> необходимо для реакций, протекающих в цикле Кребса и связанных с обменом жиров, белков и углеводов.

**Обмен ферментов.** Метаболические процессы, протекающие в органах и тканях, осуществляются за счет соответствующих ферментов, печень не является исклю-

чением. В печени не только синтезируется большинство энзимов, но также происходит их катаболизм, за счет чего и обеспечивается динамическое постоянство ферментного состава. Все ферменты имеют белковую природу и синтезируются рибосомами гепатоцитов. Кроме того, все клеточные органеллы гепатоцитов также имеют свой специфический набор энзимов. Соответственно, изменение уровня ферментов отражает патологические процессы, возникающие в печени.

В клинической практике ферменты разделяют по функции клеток печени и их мембран, определяющих активность этих ферментов в сыворотке крови (Подымова С.Д., 1998). Это разделение удобно для клинического анализа ферментных отклонений. Выделяют следующие группы ферментов.

*Секреторные ферменты* синтезируются в гепатоцитах, а затем выделяются в плазму крови и там осуществляют свое действие. Примером таких ферментов являются факторы системы гемостаза, холинэстераза (ХЭ), церулоплазмин.

*Индикаторные ферменты* выполняют определенные внутриклеточные функции. Некоторые из них, в частности аминотрансферазы (аланинаминотрансфераза (АлТ), аспартатаминотрансфераза (АсТ)), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в физиологических условиях постоянно присутствуют в плазме крови, другие определяются в сыворотке крови только при повреждении печени. Индикаторные ферменты, в зависимости от расположения в клетке, разделяются на цитоплазматические (АлТ, ЛДГ), митохондриальные (глутаматдегидрогеназа) и ферменты, локализующиеся в обеих клеточных структурах – АсТ и малатдегидрогеназа.

*Экскреторные ферменты* синтезируются в печени и частично в других органах, в физиологических условиях выделяются с желчью: щелочная фосфатаза (ЩФ), 5-нуклеотидаза, -глюкуронидаза.

По локализации выделяют следующие группы ферментов:

1) универсально распространенные ферменты, активность которых обнаруживается не только в печени, но и в других органах — аминотрансферазы;

2) печеночно-специфические (органоспецифические) — ферменты, активность которых выявляется преимущественно в печени — аргиназа, ХЭ, сорбитдегидрогеназа и др.;

3) клеточно-специфические ферменты печени относят преимущественно к гепатоцитам, звездчатым ретикулоэндотелиоцитам или желчным канальцам (ЩФ, 5-нуклеотидаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), аденозинтрифосфатаза);

4) органеллоспецифические ферменты являются маркерами отдельных органелл гепатоцита: цитоплазмы, лизосом, митохондрий и т. д.

В цитоплазме локализуется АсТ (65% ее клеточной активности), АлТ, ЛДГ. К митохондриальным ферментам относят ферменты цикла Кребса, глутаматдегидрогеназу, цитохромоксидазу, АсТ (35% ее клеточной активности). В рибосомах присутствуют ХЭ, церулоплазмин, факторы свертывания крови. Эндоплазматическая сеть содержит глюкозо-6-фосфатазу, ферменты детоксикации и конъюгации. В лизосомах находятся кислая фосфатаза,  $\beta$ -глюкуронидаза и рибонуклеаза.

Стоит отметить, что эта классификация не лишена недостатков. Например, печеночноспецифичность ферментов не является абсолютной, однако на основании изменения активности ферментов можно судить о формировании того или иного патологического процесса в печени.

**Детоксицирующая функция печени.** Печень принимает активное участие в обезвреживании эндогенных токсических продуктов клеточного метаболизма, веществ,

поступивших извне, и веществ, которые синтезируются микробами в кишечнике и попадают в печень через портальную систему.

В печени происходят реакции детоксикации, которые осуществляются с помощью ферментов. К данным реакциям относят окислительные процессы, восстановительные реакции, гидролиз, реакции синтеза и конъюгации.

С участием окислительных процессов нейтрализуются ароматические углеводороды, некоторые стероидные гормоны, часть лекарственных средств, этанол. Во время восстановительных реакций происходит обезвреживание нитросоединений. Снижение токсичности некоторых лекарственных средств (сердечные гликозиды, алкалоиды) происходит путем гидролиза. Нейтрализация ряда веществ происходит в реакциях синтеза с образованием менее токсичных продуктов. В качестве примера можно привести включение аммиака в синтез мочевины.

Конъюгация ведет к инактивации (повышению растворимости) и увеличению выведения образовавшихся продуктов. Эти реакции являются основными в процессах детоксикации. Обезвреживание происходит за счет соединения с глюкуроновой или серной кислотами. С помощью конъюгации инактивируются стероидные гормоны, билирубин, желчные кислоты, ароматические углеводороды.

В случае поражения печени и нарушения ее детоксицирующей функции такие токсические вещества, как индол, фенол, ароматические углеводороды, аммиак, скатол, желчные кислоты попадают в системный кровоток и являются причиной развития энцефалопатии и комы (Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Butterworth R.E. et al., 1987).

Большинство заболеваний печени сопровождаются нарушениями метаболизма, которые обусловлены пато-

логическими процессами, протекающими в гепатоцитах. Знание клиницистами основных видов обмена веществ, связанных с печенью, позволяет правильно оценить состояние больного и назначить патогенетически обоснованную терапию.

## Глава 2. Методы диагностики и оценки функции печени

Рост числа больных с ПечН требует надежной диагностической информации, позволяющей своевременно и качественно оценить состояние пациента, выявить изменения функции печени на ранних этапах, чтобы в дальнейшем правильно подобрать терапию и не допустить развитие фатальных осложнений.

В настоящее время обследование пациентов с ПечН включает следующее.

1. Общее клиническое обследование.
2. Оценка нейropsychического статуса.
3. Биохимические исследования.
4. Иммунологические тесты и молекулярная диагностика вирусных гепатитов.
5. Нагрузочные пробы с лекарственными средствами.
6. Инструментальные методы исследования:
  - ультразвуковое исследование (УЗИ);
  - компьютерная томография;
  - радиоизотопное сканирование;
  - магнитно-резонансная томография;
  - эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС);
  - биопсия печени.

### 1. Общее клиническое обследование.

Клиническое обследование больных с печеночной патологией требует подробного сбора и анализа анамнеза,

тщательного осмотра пациента, поскольку именно такой подход позволяет установить правильный диагноз и не пропустить малозаметные симптомы.

Во время беседы с пациентом необходимо обратить внимание на образ жизни больного и его профессию, что позволяет выявить возможные контакты с гепатотоксическими веществами (инсектицидами, солями тяжелых металлов и др.).

Важным моментом сбора анамнеза является выяснение отношения больного к употреблению алкоголя: регулярность приема и дозы, при этом следует иметь в виду, что пациенты достаточно часто не откровенны в своих ответах.

Сбор эпидемиологического анамнеза позволяет выявить возможность контактов с больными вирусным гепатитом, предшествующими обращению за медицинской помощью. Необходимо также обратить внимание на факты переливания крови, стоматологические вмешательства, операции, а также манипуляции с нарушением целостности кожных покровов. Высокому риску заражения вирусным гепатитом подвергаются в первую очередь медицинские работники, особенно в отделениях гемодиализа и станциях переливания крови.

Использование лекарственных средств может приводить к различным поражениям печени. В диагностическом плане необходимо знать, какой препарат, в каких дозах и как длительно применялся пациентом.

Отдельную группу представляют больные наркоманией, которые вводят себе наркотические вещества парентерально. У них инфицированность гепатитом В и С значительно выше, чем в среднем в популяции.

При обследовании больного с подозрением на заболевание печени наиболее часто выявляют следующие симптомы и синдромы: астеновегетативный синдром, диспептические расстройства, дискомфорт в правом

подреберье, лихорадку, желтуху, печеночный запах изо рта пациента, сосудистые звездочки на теле, печеночные ладони, кожный зуд, расширенные вены на передней брюшной стенке, увеличение печени и др. Частота встречаемости указанных симптомов и синдромов у пациентов зависит от характера печеночной патологии и стадии заболевания.

*Астеновегетативный синдром* наблюдается при широком спектре печеночной патологии и проявляется общей слабостью, раздражительностью, бессонницей, а также подавленностью настроения.

*Диспептические расстройства* характерны для большинства заболеваний печени, в том числе для острого гепатита, цирроза печени (ЦП) и холедохолитиаза. Снижение аппетита, тошнота, метеоризм могут быть связаны с печеночно-клеточной недостаточностью и портальной гипертензией. Уменьшение массы тела в течение короткого периода времени позволяет заподозрить неопластический процесс.

*Дискомфорт и боли в правом подреберье* нередко являются следствием растяжения фиброзной оболочки печени и бывают при остром вирусном гепатите (ОВГ), внепеченочном холестазе и застойной сердечной недостаточности.

*Озноб и лихорадка* часто возникают в преджелтушной стадии острого вирусного гепатита. В сочетании с болевым синдромом повышение температуры наблюдают при заболеваниях желчных путей (холангит, холедохолитиаз). В нормальных условиях печеночная ткань стерильна, в портальной крови микроорганизмы обычно не выявляются. Однако при развитии ПечН в системный кровоток могут проникать бактерии путем транслокации из кишечника либо через дефектный печеночный фильтр, либо по portoкавальным анастомозам. Указанный факт является одной из причин возникновения лихорадки и септицемии.

*Желтуха* — один из наиболее распространенных симптомов заболеваний печени. Этот термин используют при развитии у пациента желтизны кожи и склер. Ранее всего желтуха выявляется на склерах. Механизм возникновения желтухи связан с проникновением в ткани и оседанием в них избыточного количества желчных пигментов. Желтуха становится заметной при уровне билирубина 50–60 мкмоль/л. Желтуха чаще всего обусловлена паренхиматозными болезнями печени (вирусный гепатит, цирроз, блок желчных протоков).

*Печеночный запах* характеризуется сладковатым ароматическим оттенком, ощущаемым при дыхании больных. Он связан с нарушением обмена аминокислот и ароматических соединений, в частности с накоплением метилмеркаптана. Чаще всего запах регистрируется при выраженной ПечН и портосистемном шунтировании. При ОПечН появление печеночного запаха является неблагоприятным признаком, нередко предшествующим возникновению коматозного состояния.

*Сосудистые звездочки* (артериальные звездочки, паукообразные гемангиомы, телеангиэктазии) обычно локализуются в сосудистом бассейне системы верхней полой вены и располагаются на шее, лице, руках, спине, слизистой полости рта. Артериальная звездочка состоит из центральной артериолы и расходящихся от нее многочисленных мелких сосудов, напоминающих ножки паучка. Размеры сосудистых звездочек колеблются от 1 мм до 1 см. При точечном надавливании на центральную возвышающуюся часть звездочки она бледнеет, что является характерным для артериального поражения. Телеангиэктазии наиболее часто выявляются при активном гепатите, ЦП и формировании портальной гипертензии. При улучшении функции печени телеангиэктазии могут исчезать, а появление новых свидетельствует о прогрессировании болезни. Из сосудистых звездочек может возникать кровотечение.

*Кожный зуд* обусловлен импрегнацией кожи желчными кислотами и свидетельствует о наличии внутри- или внепеченочного холестаза.

*Печеночные ладони* (пальмарная эритема) — симметричное покраснение ладоней, особенно заметное в области тенара и гипотенара. Кисти рук при этом обычно теплые. Аналогичные изменения могут появляться и на ступнях. Эти проявления связывают с возникновением артериовенозных анастомозов.

*Расширенные вены на передней брюшной стенке* свидетельствуют о затруднении оттока крови из воротной вены (портальная гипертензия) и развитии обходных анастомозов (коллатералей) ее с системами верхней и нижней полых вен. Анастомозы вокруг пупка носят название «голова медузы». По коллатералям в брюшной стенке, расположенным выше пупка, кровь из воротной вены поступает в верхнюю полую вену, по коллатералям ниже пупка — в нижнюю полую вену.

*Увеличение печени* — один из наиболее распространенных симптомов. Уменьшение размеров печени встречается редко, в основном при остром некрозе или атрофическом варианте цирроза печени. Равномерное увеличение печени свидетельствует о диффузном поражении органа. Как правило, при этом смещается только нижняя граница печени. Часто увеличение печени сочетается с увеличением размеров селезенки, что связано с портальной гипертензией и системной гиперплазией ретикулогистиоцитарной ткани печени и селезенки. Возникновение гепатолиенального синдрома наблюдают при острых и хронических диффузных поражениях печени, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, при явлениях портальной гипертензии.

## 2. Оценка нейropsychического статуса.

Отдельным аспектом диагностики заболеваний печени является оценка состояния центральной нервной

системы (ЦНС). Особенно важно выявление признаков ПЭ на ее ранних стадиях. Печеночная энцефалопатия – это обратимое нейropsychическое расстройство, осложняющее течение болезней печени, патогенез которого до конца не ясен. При ПЭ поражаются все отделы головного мозга, поэтому клиническая картина представляет собой комплекс различных синдромов, как неврологических, так и психических.

При описании ПЭ выделяют расстройства сознания, личности, интеллекта и речи.

Для ПЭ характерно нарушение сознания с расстройствами сна. В начале появляется сонливость. По мере прогрессирования заболевания развивается инверсия нормального ритма сна и бодрствования. На ранних стадиях расстройства сознания наблюдают уменьшение числа произвольных движений, фиксированный взгляд, апатию и заторможенность. В дальнейшем, при ухудшении состояния, больной перестает реагировать на внешние раздражители и развивается кома. На любой из стадий возможно обратное развитие симптомов.

Изменения личности наиболее заметны у больных с хроническими заболеваниями печени. Для пациентов характерны появление ребячливости, раздражительности и социальной дезадаптации.

Расстройства интеллекта варьируют по степени тяжести от легкого нарушения до выраженного, сопровождающегося спутанностью сознания.

Речь больных становится замедленной, невнятной, а голос – монотонным.

Наиболее характерным неврологическим признаком при ПЭ является «хлопающий тремор» (астериксис). Этот симптом появляется при II–III степени ПЭ. В его основе лежит нарушение поступления афферентных импульсов от суставов и других частей опорно-двигательной системы в ретикулярную формацию ствола мозга, что

приводит к неспособности удерживать заданную позу. Астериксис можно обнаружить при вытянутых руках больного с расставленными пальцами или при максимальном разгибании кисти больного с фиксированным предплечьем. При этом регистрируют быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно-фаланговых и лучезапястном суставах. Тремор наиболее выражен во время поддержания постоянной позы и менее заметен при движении.

Степень выраженности ПЭ оценивают в соответствии с критериями, разработанными Международной ассоциацией по изучению болезней печени (Брайтон, Великобритания, 1992 год) (табл. 1).

Таблица 1

#### Стадии печеночной энцефалопатии (Брайтон, Великобритания, 1992 г.)

Стадия	Психический статус	Двигательные нарушения
Субклиническая	При рутинном исследовании изменения не выявляются. Возможны нарушения при выполнении обычной работы	Нарушение выполнения стандартизированных психомоторных тестов (тест линий, тест чисел)
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна	Легкий тремор, нарушения координации, астериксис
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, появление примитивных рефлексов (сосательный, хоботковый), атаксия
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь	Гиперрефлексия: патологические рефлексы (Гордона, Жуковского), миоклония, гипервентиляция
IV	Кома. Контакт с больным невозможен	Децеребральная ригидность (разгибание в руках и ногах). На ранней стадии сохранены ответно-болевые раздражители. При прогрессировании ответ исчезает на все раздражители

В клинической практике для определения функционального состояния центральной нервной системы и,

в частности, для объективизации психических нарушений при развитии ПЭ применяется психометрическое тестирование. Наиболее значим этот вид исследования для выявления латентной ПЭ и для определения психических нарушений при ПЭ I–II стадии.

Широко используются: тест связи чисел, тест линий, тест число-буква, арифметические тесты, тесты почерка. Например, при выполнении теста связи чисел задачей пациента является соединение между собой группы чисел от 1 до 25 на время (Conn H.O., 1977). По данным C.L. Yen и Y.E. Laiw, время выполнения тестов и число ошибок значимо коррелируют со степенью ПЭ (Yen C.L., Laiw Y.E., 1990).

При развитии печеночной комы используют различные шкалы для оценки состояния больного. Наибольшее распространение получила шкала комы Глазго (табл. 2), основанная на учете и оценке (в баллах) трех поведенческих ответов: открывания глаз, двигательной и речевой реакции.

Среди инструментальных методов диагностики ПЭ уже длительное время применяется электроэнцефалография. Изменения на электроэнцефалограмме выявляются достаточно рано, еще до появления психических или биохимических нарушений. При этом в зависимости от стадии ПЭ определяется замедление активности  $\alpha$ -ритма: от 7–8 кол/с в 0–I стадиях ПЭ до 0,5–3 кол/с во II–III стадиях, кроме того, отмечено появление  $\delta$  и  $\theta$ -активности (Duffy T., Plum F., 1982).

Методика вызванных потенциалов была внедрена в практику в 60–70-е годы для оценки функционального состояния мозга. Вызванные потенциалы представляют собой электрические потенциалы, полученные при стимуляции корковых и подкорковых нейронов зрительными или слуховыми стимулами. Установлено, что чувствительность слуховых вызванных потенциалов при

выявлении латентной ПЭ составляет 41% (Mehndiratta M.M. et al., 1990). Однако наиболее чувствительным и специфичным методом выявления начальных проявлений ПЭ признан метод регистрации зрительных P-300 вызванных потенциалов. Чувствительность данного метода составляет 78% (Kugler C.F. et al., 1990).

Таблица 2

## Шкала комы Глазго

Функциональное исследование	Оценка (баллы)
Открывание глаз:	
произвольное	4
на обращенную речь	3
на болевой стимул	2
отсутствует	1
Двигательная реакция:	
выполняет команду	6
целенаправленная на болевой раздражитель	5
нецеленаправленная на болевой раздражитель	4
тоническое сгибание конечностей на болевой раздражитель	3
тоническое разгибание конечностей на болевой раздражитель (по типу децеребрационной ригидности)	2
отсутствует	1
Речевые реакции:	
ориентированность и разговор	5
дезориентированность и разговор	4
бессвязные слова	3
непонятные звуки	2
отсутствует	1

*Примечание:* пределы колебания 3–15 баллов

### 3. Биохимические исследования.

В последние десятилетия возросла роль лабораторных методов диагностики печеночной патологии. Биохимические исследования необходимы для дифференциальной диагностики, оценки тяжести, определения прогноза заболевания, контроля эффективности лечения. В ряде случаев лабораторные тесты позволяют выявить поражение печени, когда клинические проявления еще отсутствуют.

Как отмечалось выше, печень является центральным органом метаболизма белка, углеводов и жиров, нарушение которых может быть определено лабораторными исследованиями. В отечественной и зарубежной литературе часто встречается определение «функциональные печеночные пробы» (ФПП) (Харрисон Т.Р., 1996; Хазанов А.И., 1998; Sherlock S., Dooley J., 1997). ФПП включают определение активности аминотрансфераз: АлТ и АсТ, ЩФ, ГГТ, ХЭ, ЛДГ, общего и прямого билирубина, концентрации общего белка, альбумина и факторов протромбинового комплекса. Результаты этих тестов, по мнению большинства исследователей, отражают функциональную способность печени, поэтому могут быть использованы в качестве маркеров ее повреждения (Хендерсон Дж.М., 2005).

На основании изменений ФПП были выделены следующие биохимические синдромы: синдром цитолиза, синдром холестаза, синдром печеночно-клеточной недостаточности и иммуновоспалительный синдром.

Синдром цитолиза по существующим представлениям обусловлен нарушением проницаемости мембран гепатоцитов, приводящим к поступлению составных частей клеток в кровь. Как правило, данный синдром развивается при вирусных гепатитах, токсическом повреждении печени, ЦП и хроническом гепатите. Для этого синдрома характерно повышение трансаминаз. Степень фермен-

темии пропорциональна выраженности острого повреждения печени. Кроме повышения АсТ и АлТ, отмечается повышение активности ЛДГ (изоферменты ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub>), орнитин-карбамилтрансферазы, глутаматдегидрогеназы, сорбитдегидрогеназы и гипербилирубинемия.

Синдром холестаза обусловлен нарушением желчевыделительной функции печени. При исследовании регистрируется повышение активности ЩФ, ГГТ, 5-нуклеотидазы, лейцинаминотрансферазы, концентрации желчных кислот, гипербилирубинемия и гиперхолестеринемия.

При синдроме печеночно-клеточной недостаточности наблюдаются изменения основных функциональных проб печени. В первую очередь страдает синтетическая функция печени. Для ее оценки наиболее часто используют определение уровня общего белка, альбумина, холестерина и факторов протромбинового комплекса. Показано, что протромбиновое время может служить маркером тяжести ОПечН (Felldin M. et al., 2003). Гипопротеинемия отражает хронизацию ПечН. Дополнительно при этом синдроме нарушается детоксикационная функция печени, что проявляется повышением концентрации в плазме аммиака, фенола, жирных кислот. При проведении проб снижается клиренс антипирина, задерживается выделение бромсульфалеина (Хазанов А.И., 1998).

По существующим представлениям иммуновоспалительный синдром обусловлен сенсibilизацией клеток иммунокомпетентной ткани и активацией ретикулоэпителиальной системы. Для этого синдрома характерно повышение уровня гамма-глобулинов в сыворотке крови, СОЭ, серомукоида, С-реактивного белка, уровня IgG, IgM, IgA, появление неспецифических антител, в том числе к ДНК, и изменение белково-осадочных проб (тимоловой, сулемовой и Вельтмана).

Биохимическая диагностика заболеваний печени подразумевает выполнение ряда скрининговых исследова-

ний, которые включают определение в плазме крови: а) активности ферментов (АлТ, АсТ, ЩФ, 5/-нуклеотидазы, ГГТ), б) концентрации веществ экскреции печени (билирубин, желчные кислоты, аммиак), в) содержание продуктов синтеза печеночных клеток (альбумин, факторы свертывания крови, холестерин).

#### А. Оценка активности ферментов.

Повышение активности АсТ и АлТ характерно для заболеваний, обусловленных повреждением клеток печени. При патологии, связанной с холестазом, наблюдают повышение активности ЩФ и 5/-нуклеотидазы.

АсТ находится в цитозоле и митохондриях гепатоцитов. Кроме того, этот фермент обнаружен в скелетных мышцах, почках, миокарде. АлТ преимущественно локализуется в цитозоле гепатоцитов, поэтому АлТ является более надежным индикатором повреждения печеночных клеток, чем АсТ.

При остром гепатите (вирусном или лекарственном) уровень АлТ и АсТ колеблется в пределах от 500 до 3000 МЕ/л. Повышение трансаминаз выше 10000 МЕ/л может отмечаться при остром некрозе печени и фульминантном гепатите. Повышение трансаминаз до 300 МЕ/л регистрируют при различных заболеваниях печени, таких как: хронический гепатит, диффузные заболевания печени, обструкция желчных путей. Вирусный гепатит, как правило, сопровождается более значительным повышением активности АлТ, чем АсТ. При алкогольном поражении печени активность АсТ обычно превышает активность АлТ в два раза и более. Это связано с дефицитом у больных хроническим алкоголизмом пиридоксаль-5-фосфата – кофактора, необходимого для синтеза АлТ в печени.

Активность сывороточной ЩФ чаще всего повышается при обструкции желчных путей, холестазах, объемных и диффузных поражениях печени. Это связано с тем, что один из изоинзимов ЩФ входит в состав мембраны пе-

ченочных канальцев. Период полужизни ЩФ составляет около 7 дней, поэтому возможно сохранение высокого уровня ЩФ в течение недели после ликвидации обструкции желчных путей и снижения уровня билирубина.

Нужно помнить, что ЩФ содержится не только в клетках печени, но и в костной ткани и в кишечнике (разные изоинзимы ЩФ). Поэтому интерпретировать результаты повышения уровня ЩФ необходимо в комплексе с другими показателями.

Наиболее высокий уровень ГГТ выявляется в эпителиальных клетках, окружающих желчные канальцы. Однако уровень ГГТ увеличивается и при инфаркте миокарда, почечной недостаточности, сахарном диабете. В связи с этим ГГТ можно рассматривать как чувствительный, но не специфичный индикатор гепатобилиарной патологии.

Прием алкоголя индуцирует синтез ГГТ. Учитывая длительный период полужизни ГГТ (около 1 месяца), при интактной печени по уровню этого фермента можно судить об отношении пациента к алкоголю.

5/-нуклеотидаза содержится во многих органах, в том числе и печени (мембрана синусоидальных и канальцевых клеток). В условиях холестаза наблюдают корреляцию между содержанием ЩФ и 5/-нуклеотидазы.

Таким образом, активность ГГТ и 5/-нуклеотидазы увеличивается при тех же заболеваниях, что и ЩФ. Их диагностическая ценность примерно одинакова. Комплексная оценка этих трех ферментов помогает в дифференциальной диагностике патологии гепатобилиарной зоны.

#### Б. Уровень продуктов экскреции.

Концентрация билирубина в сыворотке зависит от соотношения между скоростью его образования и выведения. Содержание непрямого билирубина чаще всего возрастает в результате увеличения скорости его обра-

зования (гемолиз, неэффективный эритропоэз), нарушения связывания с глюконовой кислотой (синдром Жильбера), а также уменьшения утилизации в печени (сердечная недостаточность, портокавальное шунтирование). Повышение уровня прямого билирубина обычно возникает при заболеваниях, проявляющихся печеночно-клеточной недостаточностью и обструкцией желчевыводящих путей.

Содержание аммиака в плазме возрастает у больных с дисфункцией печени вследствие нарушения цикла мочевины. Однако абсолютное значение этого показателя не всегда коррелирует с тяжестью поражения печени.

Повышение уровня желчных кислот в плазме крови может происходить при самых незначительных нарушениях функции печени.

#### В. Продукты синтеза.

Снижение уровня альбумина характерно для больных с хроническими заболеваниями печени. Гипоальбуминемия также может развиваться при заболеваниях почек или алиментарном истощении. Период полувыведения альбумина довольно велик, поэтому его уровень в крови при острых заболеваниях печени довольно долго остается нормальным.

Большинство факторов системы гемостаза синтезируется в печени. Период их полувыведения колеблется от нескольких часов до нескольких суток. Известно, что образование факторов протромбинового комплекса зависит от витамина К. Способность печени синтезировать эти факторы в настоящее время оценивают по длительности протромбинового времени или величине международного нормализованного отношения (МНО). МНО возрастает как в случае уменьшения синтеза факторов гемостаза, так и в условиях недостатка витамина К. Устранение дефицита витамина К приводит к нормализации МНО только при сохраненной функции печени.

Холестерин и образующиеся из него гормоны также синтезируются в печени. Поэтому у больных с тяжелыми заболеваниями печени уровень холестерина бывает низким, сниженным может быть и содержание некоторых гормонов (например, тестостерона).

#### 4. Иммунологические тесты и молекулярная диагностика вирусных гепатитов.

Для диагностики заболеваний печени используют оценку гуморального иммунитета с исследованием содержания иммуноглобулинов различных классов. Так, при дисфункции печени отмечают количественные изменения сывороточных иммуноглобулинов. При хронических заболеваниях печени вирусной этиологии наблюдается повышение IgG и IgM, для алкогольного поражения печени характерно возрастание концентрации IgA.

Важное значение в определении этиологии ПечН отводится выявлению вирусной инфекции и аутоантител при аутоиммунных поражениях печени (антинуклеарные антитела, антитела к гладким мышцам, антитела к микросомам печени и почек 1-го типа) (Рытникова Н.С., 2000).

Для выявления маркеров вирусов гепатитов (антигены, антитела) наиболее часто используют иммуноферментный анализ, радиоиммунное исследование применяют реже.

Вирусный гепатит В (ВГВ), наряду с вирусными гепатитами С (ВГС) и D (ВГD), относятся к группе так называемых «парентеральных» гепатитов, подразумевающих соответствующие пути передачи: парентеральный, половой.

Вирус гепатита В (частица Дэйна) состоит из нуклеокапсида, в котором находится ядерный (core) антиген ВГВ (HBcAg), окруженный белковой оболочкой, содержащей

поверхностный антиген ВГВ — HBsAg. HBsAg появляется в сыворотке крови в конце инкубационного периода (48–180 дней), и его концентрация нарастает к периоду клинических проявлений острой формы ВГВ. Длительность определения HBsAg в среднем составляет 30–90 дней. Кроме того, HBsAg достаточно часто выявляют при хроническом гепатите В.

HBcAg не циркулирует в свободном состоянии, но может находиться в клетках печени, где происходит активная репликация вируса. Одним из компонентов HBcAg является антиген *e* — (HBeAg). HBeAg — основной показатель активной репликации вируса. Этот антиген появляется в острой фазе вирусного поражения печени вслед за HBsAg в конце инкубационного периода. HBeAg определяется в сыворотке крови непродолжительное время: в течение 5–10 дней после появления желтухи и практически не выявляется в период разрешения желтухи.

Специфический иммунный ответ ВГВ представлен антителами-маркерами HBV-инфекции: anti-HBs, anti-HBc класса IgM и IgG, а также anti-HBe, которые легко выявляются в сыворотке при постановке серологических реакций.

Антитела к HBsAg, обеспечивающие иммунный ответ, выявляются после перенесенного гепатита В или после вакцинации. Злокачественное течение гепатита В в ряде случаев может характеризоваться ранним появлением anti-HBs и быстрым исчезновением HBsAg.

Наиболее надежными маркерами для диагностики острой HBV-инфекции являются антитела к ядерному антигену класса иммуноглобулинов М (anti-HBcIgM). Они обнаруживаются так же, как и антигены, в конце инкубационного периода, титр их нарастает в период клинических проявлений и постепенно снижается в период реконвалесценции (до 90 дней от появления симптомов).

Антитела к HBcAg класса IgG (anti-HbcIgG) начинают определяться в крови больных уже в инкубационном периоде, однако максимальный уровень их отмечается в период выздоровления и сохраняется до 3–5 месяцев, а иногда и дольше. В лабораторной практике антитела к HBcAg класса IgG и IgM часто обозначаются как общий пул (total HBcAg — IgG + IgM). Антитела к HBeAg, определяемые как общий пул (IgG и IgM), выявляются в нарастающих титрах в период разгара клинической картины гепатита, сменяя HbeAg, и длительно сохраняются в крови реконвалесцентов.

В настоящее время известны несколько антигенов, входящих в состав ВГС: ядерный, поверхностный (*e*), неструктурные белки NS4, С100 и ряд других, которые являются потенциальными антигенами. Серологические методы диагностики гепатита С основаны на выявлении антител, причем указанные антитела не обеспечивают иммунитета против вируса гепатита С. При остром ВГС в крови больных определяется высокий титр антител к ядерному антигену класса IgG, в то же время антитела к сог-Ag класса IgM регистрируются в низких титрах и быстро исчезают в период ранней реконвалесценции. Для хронического течения гепатита С характерно наличие в крови невысокого уровня антител IgG к общим белкам (сог и неструктурным) в период ремиссии, а выявление у больных антител против ядерного антигена класса IgM, как правило, наблюдается в период обострения процесса.

Для инфицирования ВГD (дельта-частица) и его репликации необходимо присутствие у больного ВГВ (Taylor J.M., 2006). Выделяют два вида инфекционного процесса: коинфекцию — одновременное заражение двумя вирусами (ВГВ и ВГD) и суперинфекцию — заражение вирусом гепатита D больного хронической формой гепатита В.

Для коинфекции характерно наличие маркеров острого вирусного гепатита В (HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM)

и антител ВГД класса иммуноглобулинов М (anti-HDV IgM). В последующем происходит сероконверсия маркеров гепатита В — исчезают антигены и антитела острой фазы и появляются антитела класса IgG к HbcAg, наряду с этим снижается уровень антител к HDV IgM и нарастает концентрация anti-HDV IgG.

В случае суперинфекции ВГД в крови больных, как правило, обнаруживается профиль маркеров, характерный для хронических форм ВГВ с обязательным наличием HbcAg. Развитие ВГД сопровождается сменой классов антител, как и при коинфекции — IgM на IgG.

Таким образом, комплексное определение маркеров вирусных гепатитов позволяет не только верифицировать тип гепатита, но и определить период вирусной инфекции, а также прогнозировать исход заболевания (Санин Б.Н., Жаров С.Н., 1995).

### 5. Нагрузочные пробы с лекарственными средствами.

В основе нагрузочных проб лежит постулат о том, что ряд лекарственных препаратов метаболизируется исключительно в печени. Назначение различных препаратов *per os* или внутривенно, с последующим измерением скорости образования метаболитов, позволяет оценить функциональное состояние печени. Эти пробы проводятся в основном с научными целями, в клинической практике применяются редко.

*Проба с приемом внутрь антипирина* основана на метаболизме препарата в печени и определении времени его полужизни. Известно, что он не связывается с белками, поэтому уровень протеинов в плазме не влияет на его метаболизм. При ЦП выявлена прямая корреляционная зависимость между увеличением продолжительности полужизни антипирина и тяжестью заболевания, определяемой по системе Чайльда-Пью. При острых заболеваниях эта проба малоинформативна.

*Проба с лидокаином.* При метаболизме лидокаина образуется моноэтилглицинэксилдид, уровень которого коррелирует со скоростью выведения лидокаина. Определение концентрации этого метаболита в сыворотке крови после внутривенного введения лидокаина позволяет количественно определить функцию печени. Снижение уровня моноэтилглицинэксилдида наблюдается при ПечН, причем степень уменьшения коррелирует с прогнозом заболевания.

*Тест с галактозой* при внутривенном введении связан с изучением элиминации галактозы из крови вследствие фосфорилирования в гепатоцитах при участии галактокиназы. Клиренс галактозы нарушается при снижении массы функционирующих печеночных клеток, что наблюдается при метастатическом поражении органа.

*Исследование с индоцианином зеленым* позволяет оценить печеночный кровоток. После внутривенного введения через 20 мин определяют клиренс красителя. Точность метода близка к оценке тяжести ЦП по Чайльд-Пью.

### 6. Инструментальные методы исследования.

В последние десятилетия создание высокочувствительной аппаратуры позволило широко использовать инструментальные методы при диагностике заболеваний печени. Сканирование гепатобилиарной зоны позволяет выявить опухоли печени, обструкцию кровеносных сосудов и желчных протоков, дополнительно возможна диагностика некоторых диффузных заболеваний печени. В клинике чаще всего используют УЗИ, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию.

*Ультразвуковое исследование* наиболее распространено среди инструментальных методов диагностики. Оно позволяет выявить очаговые и диффузные изменения, а также уточнить выраженность портальной гипертен-

зии. Метод УЗИ более чувствителен и объективен в диагностике асцита (выявляет даже 200 мл жидкости), чем физикальное обследование. Такие процедуры, как чрескожная биопсия печени, парацентез асцита, проводятся под контролем УЗИ. Следует отметить, что данный метод применяют и для дифференциальной диагностики желтух, поскольку он позволяет выявить расширение желчных протоков, болезни желчного пузыря (Бацков С.С., 1995). Применение цветного доплеровского сканирования дает возможность прецизионно исследовать кровотоки в сосудах печени. Необходимо иметь в виду, что корректность интерпретации результатов во многом, к сожалению, зависит от квалификации специалиста.

При *компьютерной томографии* получают изображение органа в виде горизонтальных срезов, которые позволяют точно оценить структуру органа, обнаружить признаки ЦП и/или портальной гипертензии. Для исследования печени обычно требуется проведение 10–12 «срезов». Более перспективным методом исследования является спиральная компьютерная томография, при которой съемку производят в непрерывном режиме. Изображение преобразуется в отдельные кадры. Дополнительное введение контрастного вещества во время выполнения компьютерной томографии позволяет оценить сосудистую сеть, обнаружить опухолевые поражения и абсцессы печени.

*Радиоизотопное сканирование* основано на способности гепатоцитов, купферовских клеток, клеток злокачественной опухоли, участка воспаления захватывать специфические радионуклиды. При диффузных заболеваниях печени наблюдается нарушение печеночного кровотока, снижение функции ретикулоэндотелиальной системы, приводящее к уменьшению захвата печенью радиоизотопа и избыточной задержке радиоизотопа в костном мозге и селезенке. Эта методика в последнее время использу-

ется редко т. к. вытеснена более безопасными методами сканирования.

Таблица 3

### Общие принципы эндоскопической оценки варикозных вен пищевода и желудка

<b>1. Локализация (распространенность ВРВ вдоль пищевода, при ВРВ желудка – расположение относительно кардии):</b>
нижняя треть пищевода – Li; средняя треть – Lm; верхняя треть – Ls; ВРВ желудка – Lg; располагающиеся в кардии – Lg-c; отдаленные от кардии Lg-f
<b>2. Форма (вид и размер):</b>
отсутствие вен – F0; короткие, малого калибра – F1; умеренно расширенные, извитые ВРВ – F2; значительно расширенные, узловатые ВРВ – F3
<b>3. Цвет (оценивается толщина стенки: синий цвет – значительное истончение):</b>
белый – Sw; синий – Sb
<b>4. «Красные маркеры» стенки:</b>
пятна «красной вишни» – CRS; гематоцистные пятна – HCS; телеангиэктазии – TE
<b>5. Признаки кровотечения:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ во время кровотечения: струйное; просачивание;</li> <li>▪ после гемостаза: красный тромб; белый тромб</li> </ul>
<b>6. Изменения слизистой оболочки пищевода (как проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или следствие лечебного эндоскопического воздействия):</b>
эрозия – E; язва – U; рубец – S

*Магнитно-резонансная томография* применяется в тех же случаях, что и метод компьютерной томографии. Она позволяет визуализировать кровеносные сосуды и желчные протоки без введения больному контрастного вещества.

Выбор метода визуализации гепатобилиарной зоны во многом зависит от наличия аппаратуры, квалификации специалиста и предпочтений врача. При большинстве заболеваний печени обследование начинают с УЗИ, представляющего собой метод выбора в руках квалифицированного специалиста. При затруднениях в трактовке результатов УЗИ возникает необходимость в выполнении компьютерной томографии и магниторезонансной томографии.

*Эзофагогастродуоденоскопия* считается основным методом диагностики варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка. При эндоскопическом исследовании ВРВ определяются в виде извитых выбуханий слизистой оболочки белого цвета, при усилении кровотока ВРВ приобретают красный цвет. ЭГДС позволяет оценивать размер, форму и цвет ВРВ. Наиболее подробная характеристика эндоскопических признаков ВРВ пищевода и желудка была представлена Японским обществом по изучению портальной гипертензии и включает 6 основных критериев (табл. 3) (Yamamoto M., Suzuki H., 1997).

В клинической практике для оценки степени расширения ВРВ часто используется следующая классификация.

1. Степень Ф 1: при надавливании эндоскопом размер вен уменьшается.
2. Степень Ф 2: при надавливании эндоскопом вены не уменьшаются.
3. Степень Ф 3: вены сливаются по всей окружности пищевода.

Сувеличением размеров ВРВ пищевода и желудка вероятность кровотечений возрастает. При оценке состояния пациента и прогноза заболевания особое значение имеет цвет вен. Варикозно-расширенные вены обычно имеют белый цвет и непрозрачны. Изменение цвета ВРВ

на красный, появление пятен красного цвета на их поверхности указывает на высокую вероятность развития кровотечения. Врачи-эндоскописты в зависимости от опыта могут по-разному интерпретировать видимые изменения. Однако в целом данные о размере и цвете ВРВ хорошо согласуются с риском возникновения кровотечения.

*Биопсию печени* проводят для изучения этиологии, тяжести поражения печени, а также определения лечебной тактики. Данную методику часто используют в неясных случаях, когда у больных выявляется гепатомегалия: при подозрении на системное заболевание, саркоидоз, туберкулез, при лихорадке неясного происхождения. Биопсия печени является методом выбора при определении активности и стадий хронических заболеваний печени, оценки эффективности проводимой терапии. Это достаточно безопасная процедура, смертность составляет 0,01–0,17%. Существуют следующие методики проведения биопсии печени:

- 1) слепая чрескожная биопсия межреберным доступом по Менгини;
- 2) биопсия печени с проведением местного гемостаза (в область прокола вводится специальный гемостатический гель);
- 3) трансвенозная (трансъюгулярная) биопсия;
- 4) лапароскопическая биопсия (Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., 2006).

Относительным противопоказанием для чрескожной биопсии печени являются нарушения свертываемости крови, асцит, подозрение на гемангиому, эхинококкоз печени (Соколов Л.К. и др., 1987; Хендерсон Дж.М., 2005).

При биопсии печени врачу необходимо руководствоваться следующим положением: результаты и качество полученной информации должны превосходить

потенциальный риск для здоровья пациента. Для выявления анатомических особенностей строения печени и возможных очаговых образований до биопсии печени необходимо выполнение УЗИ. Кроме того, важен контроль показателей гемостаза: количества тромбоцитов, ПТИ активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Без дополнительной гемостатической терапии биопсию печени можно выполнять при количестве тромбоцитов  $> 60 \times 10^9/\text{л}$ , ПТИ  $> 70\%$ , а АЧТВ  $< 1,5$  от нормальных значений. При отклонении от этих значений перед процедурой необходимо проведение заместительной терапии свежеразмороженной плазмой и/или введение в место пункции гемостатического геля. После выполнения биопсии печени проводят наблюдение в течение 12 ч для выявления возможных осложнений (Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., 2006).

### Глава 3. Основные заболевания, приводящие к развитию печеночной недостаточности

Врачу, сталкивающемуся с проявлениями ПечН, важно знать основные заболевания, приводящие к ее возникновению. Это необходимо, т. к. декомпенсация ПечН часто сочетается с возникновением кровотечений и госпитализация таких больных осуществляется не в профильные, а в реанимационные и хирургические отделения. В случаях с ХПечН обычно имеется длительный анамнез, выписки из историй болезни стационаров и протоколы амбулаторных обследований. Пациенты достаточно хорошо информированы о своем заболевании и проводимом лечении. В случаях ОПечН анамнез часто отсутствует и причина ее возникновения не всегда ясна. При декомпенсации ПечН лечение пациентов, как правило, осуществляют не гепатологи или гастроэнтерологи, а врачи отделений интенсивной терапии и реанимации. В связи с этим представляется актуальным рассмотреть основные заболевания, приводящие к печеночной дисфункции.

В литературе встречается много классификаций заболеваний печени. Так ЦП рассматривается как в отдельных главах, так и при описании алкогольной болезни печени. В одних монографиях хронический вирусный гепатит обсуждается в отдельном разделе, в других ру-

ководствах его рассматривают вместе с аутоиммунным гепатитом (Ивашкин В.Т., 2005; Шерлок Ш., 2002). Весь спектр заболеваний печени достаточно подробно описан в многочисленных монографиях (Ивашкин В.Т., 2005; Мухин Н.А. 2004; Подымова С.Д., 1998; Хендерсон Дж.М., 2005; Шерлок Ш., 2002). Мы кратко рассмотрим основные заболевания, осложняющиеся возникновением ПечН. Для простоты понимания объединим их в пять групп: 1) вирусные поражения печени, 2) токсические, лекарственные и алкогольные поражения печени, 3) холестатические поражения печени, 4) метаболические поражения печени, 5) заболевания печени различной этиологии.

### 3.1. Вирусные заболевания печени

Самыми распространенными заболеваниями печени являются острый и хронический вирусный гепатиты (ХВГ). Вирусные гепатиты являются актуальной проблемой для здравоохранения многих стран, что обусловлено неуклонным ростом числа больных и серьезным прогнозом заболевания. Кроме того, в литературе имеются сведения, что гепатит и ПечН могут вызывать вирус простого герпеса, особенно у лиц с измененным иммунитетом, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, аденовирусы (Ивашкин В.Т., 2005; Papatheodoridis G.V. et al., 1995).

В настоящий момент идентифицированы вирусы гепатита А, В, С, D, E, F и G. По механизму передачи возбудителя ОВГ выделяют две группы. Первая группа — ОВГ с энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения (пути передачи — пищевой, бытовой). Причина возникновения — вирусы А, Е и F. Для гепатита А описана передача с препаратами крови. Могут возникать эндемические вспышки этого заболевания. Заболевание, как правило, разрешается без вирусоносительства. Вторая группа включает ОВГ с парентеральным механизмом

передачи — вирусы гепатитов В, С, D и G. Для этих форм характерна пролонгированная виремия, развитие хронического поражения печени и возникновение печеночной недостаточности (Greenblatt R.J., 2006).

*Эпидемиология вирусных гепатитов.* Гепатит А составляет 20–25% случаев клинически проявляющегося гепатита в экономически развитых странах. В целом уровень заболеваемости зависит от региона. В странах Восточной Европы он составляет в среднем 250 случаев на 100 тыс. населения в год. Гепатит А регистрируют спорадически в виде вспышек или в виде эпидемий, которые в развивающихся странах возникают с периодичностью 4–5 лет. К основным факторам риска относят: несоблюдение правил гигиены, контакты с больными в быту, миграцию населения (Ивашкин В.Т., 2005).

В мире вирусом гепатита В инфицировано примерно 2 млрд человек (Perrillo R.P. et al., 2001; Custer B. et al., 2004). Показатели заболеваемости и инфицированности ВГВ в разных регионах неодинаковы (Козлова А.В. и др., 2006). Распространение ВГВ варьирует от высокой (больше 8%) в Африке, Азии, средней (2–7%) в Южной и Восточной Европе до низкой (меньше 2%) в Западной Европе, Северной Америке, Австралии.

В мире больных ВГС насчитывается около 200 млн человек. Географическое распределение ВГС неравномерно, в частности, в Европе, Северной и Южной Америке ВГС зарегистрирован у 1,03 и 1,7% населения соответственно, в Юго-Восточной Азии, в Тихоокеанском регионе — 2,15 и 3,9% соответственно, в Восточном Средиземноморье и Африке — 4,6 и 5,3% соответственно. У 70–85% инфицированных ВГС заболевание переходит в хроническую стадию с возможным формированием хронического гепатита, ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Около 5–10% таких больных умирают в результате декомпенсации ХПечН. Наиболее значимыми

путями заражения ВГС являются переливание крови и ее компонентов, инъекции, гемодиализ и трансплантация органов.

Статистический анализ показал, что за период с 2000 по 2003 год в Российской Федерации зарегистрировано более 1,1 млн человек с диагнозом «хронический вирусный гепатит» и носителей возбудителей ВГВ и ВГС. Наиболее высокий уровень заболеваемости хроническими вирусными гепатитами был отмечен в 2002 году и составлял 47,8 человек на 100 тыс. населения (Лазебник Л.Б. и др., 2004). Основной причиной резкой активности эпидемического процесса является интенсивный рост внутривенного употребления психоактивных веществ, возрастает роль полового пути передачи вирусной инфекции.

Вирус гепатита D является дефектным, и для реализации его патогенных свойств необходимо присутствие вируса ВГВ. Ассоциация ВГВ и ВГD является причиной высокой смертности вследствие развития фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Литературные данные указывают, что число носителей ВГD, ассоциированного с ВГВ, приближается к 15 млн человек (Mast E.E. et al., 1999; Poovorawan Y. et al., 2002).

С момента обнаружения в 1995 году вируса гепатита G (ВGG) были получены данные о его генетической структуре, эпидемиологии, в том числе путях передачи и распространенности. Проведенные исследования показали, что ВGG определяется достаточно часто в сыворотке крови лиц, относимых к группам риска: доноры крови – 0,9–3,2%, больные гемофилией – 5–14%, пациенты, находящиеся на гемодиализе, – 3,1–57,5%, реципиенты продуктов крови – 5,4–47% (Jarvis L.M. et al., 1996; Kazuo M. et al., 1996; Karayiannis P. et al., 1997).

Отмечается относительно частое сочетание ВGG с ВГВ и особенно с ВГС. Например, сочетание ВGG и ВГА

встречается в 9–25% случаев, сочетание ВGG и ВГВ – в 16,7–32%, а сочетание ВGG и ВГС – 20–38,5% (Хазанов А.И., 1996; Fabris P. et al., 1998). Для ВGG характерно длительное персистирование в организме человека и субклинические, безжелтушные формы течения заболевания с нормальной или невысокой активностью аминотрансфераз (Логинов А.С. и др., 1999; Kim J.P. et al., 1995).

Для ОВГ характерен полиморфизм клинических проявлений. В настоящий момент принято выделять следующие типы течения ОВГ: самоограничивающийся, фульминантный, холестатический и рецидивирующий (Ивашкин В.Т., 2005).

При возникновении самоограничивающегося гепатита спектр клинических проявлений варьирует от субклинических до тяжелых форм. Для продромального периода (7–10 дней) характерны астенические проявления, гриппоподобные явления и желудочно-кишечные симптомы (снижение аппетита, тошнота, боли в правом подреберье).

Развитие желтушного периода сопровождается стиханием продромальных проявлений. Часто появление желтухи сочетается с возникновением кожного зуда. При объективном контроле выявляется увеличение печени, болезненной при пальпации. В биохимическом анализе крови отмечают увеличение активности АлТ и АсТ, концентрации билирубина. Длительность желтушного периода в среднем составляет от 2 до 6 недель. Фаза реконвалесценции длится от 2 до 12 месяцев, достаточно часто в этот период времени наблюдаются астеновегетативные и диспепсические расстройства.

Наиболее часто печеночная недостаточность возникает при фульминантном типе течения ОВГ. Через 2–8 недель от начала гепатита возникает массивный лизис инфицированных клеток на фоне чрезмерно выраженного иммунного ответа. Частота развития фульминант-

ного течения гепатита зависит от вида вируса и варьирует, по данным различных авторов. В табл. 4 суммированы сведения о частоте развития фульминантного гепатита в зависимости от этиологии ОВГ.

Таблица 4

**Частота фульминантного течения острых вирусных гепатитов**

Вид гепатита	Частота, %
Гепатит А	0,1
Гепатит В	2
Гепатит С	0,1
Гепатит В + коинфекция гепатит D	5
Гепатит В + суперинфекция гепатит D	17–70
Гепатит Е	2
Гепатит Е у беременных	20

В клинической картине преобладают явления печеночной недостаточности: желтуха, ПЭ, нарушения в свертывающей системе крови. Достаточно быстро возникают явления полиорганной недостаточности и гнойно-септические осложнения. При лабораторном контроле выявляется лейкоцитоз, тяжелая коагулопатия, возрастание уровня билирубина и трансаминаз. При прогрессировании заболевания регистрируют уменьшение размеров ранее увеличенной печени, снижение трансаминаз. Летальность достигает 60%.

Холестатический тип течения ОВГ наиболее часто возникает при гепатите А. Прогноз обычно благоприятный. Наиболее характерный симптом – желтуха, сопровождающаяся лихорадкой и кожным зудом. Длительность желтушного периода 2–5 мес. Характерно выраженное повышение уровня билирубина и ЩФ, умеренное повышение трансаминаз.

Рецидивирующий тип течения ОВГ также характерен для гепатита А. Обычно на фоне выздоровления вновь появляются клинико-лабораторные признаки, характерные для острого периода. Как правило, заболевание заканчивается выздоровлением.

Течение гепатита во многом определяется вызвавшим его вирусом. В табл. 5 дана характеристика особенностей различных вирусных гепатитов.

Таблица 5

**Основы дифференциальной диагностики вирусных гепатитов**

Признаки	Вид гепатита				
	гепатит А	гепатит В	гепатит С	гепатит D	гепатит Е
<i>Характеристика вирусов:</i>					
размер	28 нм	42 нм	38–50 нм	43 нм	32
нуклеиновая кислота	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
<i>Инкубационный период:</i>					
средний	30 сут	75 сут	50 сут	75 сут	40 сут
диапазон (сут)	15–45	30–180	15–160	30–180	14–60
<i>Способ передачи:</i>					
фекально-оральный	да	нет	нет	нет	да
парентеральный	редко	да	да	да	нет
половой	нет	да	редко	да	нет
Пик повышения АлТ	800–1000	1000–2000	300–800	1000–1500	800–1000
<i>Отдаленный исход:</i>					
гепатоцеллюлярная карцинома	нет	да	да	да	нет

*Хронический вирусный гепатит* – это воспалительный процесс в печени, протекающий без улучшения по крайней мере в течение 6 месяцев и вызванный вирусом гепатита В, С и D. При возникновении хронического вирусного гепатита иммунная система организма не в состоянии справиться с инфекцией. Диагноз и вирусная этиология хронического гепатита могут быть установ-

лены при диспансерном обследовании. Одновременно регистрируют отклонение биохимических показателей. Реже заболевание диагностируют по отсутствию признаков выздоровления после ОВГ.

Жалобы неспецифичны и включают: слабость, тошноту, боли в верхних отделах живота, в мышцах и суставах. Кроме того, регистрируют желтуху, увеличение или уменьшение печени, спленомегалию. При биохимическом исследовании регистрируют непостоянное повышение уровня билирубина, ЩФ, активности трансаминаз. При сравнении гистологической картины с активностью трансаминаз, последние не всегда отражают степень поражения печени, но могут использоваться для ориентировочной оценки. Легкая степень поражения – повышение трансаминаз менее чем в 3 раза, умеренная – повышение до 10 раз, тяжелая – 10-кратное превышение нормы.

Терапия ХВГ предполагает назначение противовирусных препаратов различных групп или их комбинацию. Схемы лечения зависят от множества факторов, которые включают: активность болезни, возраст, сопутствующую патологию. Прогноз variabelен. При прогрессировании заболевания возможно возникновение ЦП и гепатоцеллюлярная карцинома.

### 3.2. Токсические, лекарственные и алкогольные поражения печени

Токсическое поражение печени вызывается химическими веществами, применяемыми в промышленности, сельском хозяйстве и быту (хлорированные углеводороды, тяжелые металлы), а также природными гепатотропными ядами ( $\beta$ -аманитин в бледной поганке, фаллоидин и фаллоин в строчках). Экзогенные химические токсины вызывают широкий спектр повреждений печени от жировой дистрофии до токсического гепатита и цирроза.

Химические вещества, попадающие в организм человека, подвергаются биотрансформации в печени путем либо деструкции (окисление, восстановление, гидролиз), либо связывания (конъюгации). Метаболиты, образующиеся в процессе биотрансформации, могут быть гепатотоксичными и вызывать повреждение печени. Понятие о гепатотоксичности включает истинную токсичность химического агента, которая зависит от дозы и может быть воспроизведена в эксперименте, и идиосинкразию, которая является индивидуальной реакцией организма и обусловлена различными механизмами, в том числе иммуноаллергическими.

При воздействии большинства гепатотоксических веществ непосредственно повреждается паренхима печени и нарушаются обменные ферментативные процессы в ее ткани. В зависимости от химической природы и дозы механизм действия яда может быть различным. При отравлении четыреххлористым углеродом некроз гепатоцитов связан с нарушением ферментных систем эндоплазматического ретикулума. При воздействии тяжелых металлов ведущим механизмом является блокада сульфгидрильных групп ферментов.

Развитие токсического эффекта также зависит и от исходного состояния органа. Предшествующая патология печени, связанная с алкоголем или вирусной инфекцией, усиливает повреждающий эффект гепатотропных ядов.

*Четыреххлористый углерод* чаще всего применяется как растворитель жировых веществ. Он может проникать в организм человека через интактные кожные покровы, органы дыхания в газообразном состоянии (например, при химчистке или заполнении огнетушителя), через пищеварительный тракт. Повреждения печени обусловлены его токсичным метаболитом, который действует на систему цитохрома P-450. Действие четыреххлористого углерода усиливается в условиях предварительной индукции

ферментов алкоголем или барбитуратами и ослабляется при белковом голодании, приводящем к снижению активности ферментов, метаболизирующих токсические вещества.

Для острого отравления характерно поражение центральной нервной системы, общая слабость, головная боль, тошнота, рвота, диарея. В связи с тем что четыреххлористый углерод является анестетиком, наблюдается нарастающая сонливость. Эти симптомы регистрируются в течение 2–3 дней. В дальнейшем присоединяется поражение почек, возможны спонтанные кровотечения. Повреждение печени проявляется на 1–2-е сутки в виде желтухи, резкого возрастания активности АсТ, гипопротромбинемии. Летальный исход при ОПечН наступает на 4–12-й день болезни.

Ряд веществ имеют сходную с четыреххлористым углеродом химическую структуру. К ним относят *трихлорэтилен*, *1,1,1-трихлорэтан*, *производные бензола* — *тринитротолуол*, *динитрофенол* и *толуол*. Толуол содержится в клее, а трихлорэтилен — в бытовых жидкостях. Пары этих веществ вдыхают токсикоманы для достижения эффекта эйфории. Клиническая картина аналогична отравлению четыреххлористым углеродом — возможно развитие желтухи с некрозами печени и возникновение почечной недостаточности.

При отравлении *медью и железом* клиническая симптоматика сходна. Характерны боль в эпигастрии, тошнота, рвота. Желтуха сочетается с геморрагическим синдромом, резко возрастает активность трансаминаз. Наблюдается олигурия, гематурия. Смерть наступает от явлений печеночно-почечной недостаточности.

Отравление *бледной поганкой* характеризуется тяжелым поражением печени, почек и центральной нервной системы. Через 8–15 ч после употребления грибов возникает тошнота, рвота, боль в области живота, диарея, жел-

туха, олигурия. Грубые водно-электролитные нарушения приводят к возникновению гиповолемического шока, нарушению сердечного ритма и сократимости миокарда. Поражения ЦНС проявляются делириозным состоянием и появлением судорожного синдрома. Под влиянием токсинов возникает некроз гепатоцитов, что ведет к печеночно-клеточной недостаточности и геморрагическому синдрому. На фоне ПечН летальность достигает 50%. У большинства выживших больных формируется цирроз печени (Klein A.S. et al., 1989).

Стоит упомянуть о токсических поражениях печени, возникающих при использовании растительных средств и травяных чаев, применяемых «альтернативной медициной», в которых повреждающим агентом служат пиррозилидиновые алкалоиды. В результате использования этих средств возможно развитие ОПечН.

Лекарственные поражения печени представляют значимую проблему для клиницистов всех специальностей. Возрастание этой патологии связано с увеличением количества и доступности лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача, а также агрессивной рекламой при отсутствии информации о возможных противопоказаниях и побочных эффектах, увеличением случаев самолечения. Следует учитывать, что потенциальной способностью вызывать поражения печени обладают практически все лекарственные средства (Vjornsson E., 2006). Спектр гепатотоксического действия лекарств весьма различен и включает как субклинические формы, разрешающиеся самостоятельно, так и возникновение ОПечН, при которой возникает необходимость в экстренной трансплантации печени. Важность установления этиологического фактора лекарственного поражения печени связана с необходимостью отмены препарата для успешного лечения. Если после возрастания активности трансаминаз и/или появления симптомов токсичности

прием лекарственных препаратов продолжается, тяжесть побочных реакций возрастает. Это может послужить основанием для обвинения врача в халатности и причинении вреда больному.

Печень принимает активное участие в метаболизме лекарственных средств. До выведения из организма большинство препаратов претерпевает биотрансформацию. В превращении лекарств в печени выделяют три фазы (Шульпекова Ю.О., 2006). В первой фазе лекарства подвергаются в основном реакциям гидроксилирования и окисления, которые происходят в гепатоцитах при участии микросомальных ферментов, монооксигеназ, цитохром С-редуктазы и системы цитохрома Р-450. В результате этих превращений нередко образуются гепатотоксические метаболиты. Так в I фазе из парацетамола образуется N-ацетил-пара-бензохинонимин, который нарушает окислительное фосфорилирование в митохондриях и уменьшает запасы клеточного глутатиона. При высокой активности ферментов цитохрома Р-450 в результате их индукции (например на фоне злоупотребления алкоголем) метаболизм парацетамола усиливается, что может привести к токсическому действию препарата даже в терапевтических дозах. Токсичность парацетамола может также увеличиться при лечении изониазидом, который также индуцирует синтез Р-450. Во II фазе происходят дальнейшие превращения, которые заключаются в связывании (конъюгации) образовавшихся метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкоронидом, в результате образуются нетоксичные гидрофильные соединения. В III фазе образовавшиеся продукты выводятся из печени в кровь или желчь.

Лекарства, поражающие печень, можно разделить на две группы: 1-я группа — это препараты с облигатным, т. е. дозозависимым гепатотоксическим действием; препараты 2-й группы — гепатотоксины, зависящие от идио-

синкразии, с факультативными реакциями, возникающими лишь у части пациентов. Лекарственные реакции, вызываемые препаратами 1-й группы, определяются дозой и длительностью приема лекарств, воспроизводятся в эксперименте у лабораторных животных. Типичным представителем является парацетамол.

Лекарственные реакции при приеме препаратов 2-й группы не зависят от дозы и развиваются у ограниченного числа пациентов. Идиосинкразические гепатотоксины могут вызывать реакции гиперчувствительности или метаболическую идиосинкразию. Реакции гиперчувствительности развиваются после периода сенсibilизации (5–30 дней) и проявляются повреждениями печени при повторном воздействии данного вещества. Для этих препаратов характерны лихорадка, сыпь, эозинофилия. Подобную реакцию вызывают сульфаниламиды, нитрофураны, галотан. Метаболическая идиосинкразия у предрасположенных к ней лиц возникает в результате нарушения клиренса лекарственных средств (хлорпромазин, изониазид, метилдофа, возможно галотан) или слишком быстрого образования потенциально гепатотоксичных метаболитов параллельно с нетоксичными метаболитами. Индивидуальная переносимость лекарств определяется в том числе и скоростью превращения токсических метаболитов.

В клинической практике лекарственные поражения печени могут напоминать практически все существующие заболевания печени. Одно и то же лекарство может приводить к реакциям разных видов. Реакции в виде гиперчувствительности и метаболической идиосинкразии могут наслаиваться друг на друга. В табл. 6 приведены основные виды лекарственных поражений печени.

Лекарственные поражения печени возможны практически при приеме всех современных препаратов: сердечно-сосудистых и психотропных, антибиотиков,

нестероидных противовоспалительных средств. Необходимо тщательно собирать анамнез, уточняя дозу и длительность использования препарата. Симптомы повреждения печени проявляются обычно в течение 5–60 дней после начала приема препарата. Положительный эффект отмены лекарственного средства обычно выявляется в течение 8 дней после прекращения приема. Он характеризуется снижением трансаминаз не менее чем на 40%. При дифференциальной диагностике необходимо исключать гепатиты и холестатические заболевания печени. Кратко остановимся на характеристике основных лекарственных средств с гепатотоксическим эффектом.

Таблица 6

## Классификация лекарственных поражений печени

Патология	Препараты
Острая печеночная недостаточность	Парацетамол (ацетаминофен), галотан, изониазид + рифампицин, вальпроевая кислота
Острый гепатит	Сульфаниламидные препараты, метилдофа, изониазид, индометацин, кетоконазол
Внутрипеченочный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, хлорпромазин, ранитидин, каптоприл
Ишемический гепатит	Никотиновая кислота
Синдром Бадда–Киари	Эстрогены
Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид
Стеатогепатит	Амиодарон
Фиброз / цирроз	Метотрексат, витамин А, изониазид
Гепатоциркулярная карцинома	Андрогенные и анаболические стероиды

*Парацетамол* — токсичная доза препарата варьирует от 4 до 20 г (Frank F.S. et al., 2004). В Великобритании и США парацетамол является основной причиной (до 55% всех случаев) возникновения ОПечН, что обусловлено передозировкой препарата с суицидальными целями (Davern T.D. et al., 2006). В России на долю парацетамол приходится 5–6% случаев ОПечН.

Токсическое влияние парацетамола на печень связано с действием промежуточного нестабильного метаболита N-ацетил-пара-бензохинонимина. В нормальных условиях лишь небольшое количество парацетамола при участии ферментов цитохрома P-450 превращается в токсичный метаболит, который затем связывается с глутатионом и выводится в виде меркаптуриновой кислоты. Прием больших доз парацетамола сопровождается накоплением N-ацетил-пара-бензохинонимина в печени с последующим истощением запасов глутатиона. Повреждение органа связано с активацией перекисного окисления липидов и образованием комплексов, состоящих из белков плазмы и промежуточных метаболитов парацетамола, которые и приводят к некротическим процессам в печени. В целом гепатотоксический потенциал парацетамола зависит: 1) от дозы препарата, 2) скорости образования токсичных метаболитов и 3) исходных тканевых запасов глутатиона. Таким образом, возникновение реакций при приеме парацетамола определяется состоянием системы цитохрома P-450 и/или запасов глутатиона, которые зависят от предшествующего злоупотребления алкоголем или назначения противоэпилептических препаратов, изониазида.

Прием парацетамола сопровождается возникновением через 3–4 ч гастроинтестинальной симптоматики: тошноты, рвоты, анорексии, болей в правом подреберье. Через 2 сут наступает видимое улучшение, затем на 3–4-е сутки наблюдается ухудшение состояния, появляется желтуха, нарастает ПЭ, возрастает активность трансаминаз, присоединяется почечная недостаточность. Возможно токсическое поражение миокарда. Смерть наступает на 4–18-е сутки. Прогноз отягощают поздняя госпитализация, возникновение коагулопатии, развитие коматозного состояния. Летальный исход при отравлении парацетамолом наблюдается в 20% случаев (Zimmerman H.J,

Maddrey W.C., 1995). Специфическое лечение включает назначение N-ацетилцистеина (Frank F.S. et al., 2004).

Широкое распространение в клинической практике *нестероидных противовоспалительных препаратов* (часто без достаточных показаний) привело к возрастанию случаев гепатотоксичности. Их повреждающее действие проявляется по типу идиосинкразии. Может возникать как транзиторное повышение трансаминаз, так и ПечН со смертельным исходом. Гепатотоксичность *салицилатов* зависит от дозы, продолжительности лечения и возраста больного. Побочные реакции чаще развиваются у молодых лиц.

*Амиодарон* – антиаритмический препарат, который пациенты принимают в течение длительного времени, нередко годами. Нарушение ФПП выявляется у 50% больных (Rinder H.M. et al., 1986). Токсическое проявление может наблюдаться в течение первого месяца приема препарата в виде повышения трансаминаз и появления желтухи. Длительный прием амиодарона может привести к формированию цирроза печени. Описаны случаи фульминантного гепатита со смертельным исходом.

*Галотан*. Клинически значимое поражение печени, вызванное этим анестетиком, встречается редко. Обычно регистрируют бессимптомное повышение уровня трансаминаз. ОПечН развивается в 1:3500 до 1:100000 случаев анестезий, причем летальность без трансплантации печени достигает 90%. Тяжелый гепатит с массивным некрозом печени в 75–95% случаев возникает при повторном применении галотана. К факторам риска относятся женский пол, избыточный вес и возраст старше 50 лет (Васильев А.П. и др., 1993; Rosenak D. et al., 1989).

*Энфлюран и изофлюран* метаболизируются в меньшей степени, чем фторотан, поэтому при их применении образуется меньше токсичных метаболитов. Однако описаны случаи повреждения печени и ОПечН, вызванные

этими анестетиками. После галотанового гепатита сохраняются антитела, которые могут «распознавать» метаболиты энфлюрана. Поэтому замена галотана на энфлюран при повторных анестезиях не снижает риск развития повреждения печени.

*Антибактериальные препараты*. Явления холестаза описаны при приеме амоксициллина / клавулановой кислоты (аугментин) и триметоприма / сульфаметоксазола. Изониазид вызывает появление желтухи, причем у больных старше 50 лет она встречается в два раза чаще, одновременно увеличивается активность трансаминаз. Продолжение приема препарата на фоне этих симптомов может привести к ОПечН.

*Алкоголь*. Алкогольное поражение печени на начальных этапах протекает без яркой клинической симптоматики, а пациенты зачастую категорически отрицают прием спиртных напитков. Безопасная доза алкоголя в настоящий момент не установлена. Продолжительное ежедневное употребление алкоголя более опасно, чем периодический прием, при котором в печени наблюдаются репаративные процессы. Важной проблемой становится обнаружение вирусов гепатита у больных алкогольными гепатопатиями. Инфицирование вирусами гепатита В и С наблюдается у 20% больных, злоупотребляющих алкоголем, что ведет к прогрессированию поражения печени (Хазанов А.И., 2003).

Выделяют следующие клинические формы алкогольной болезни печени: стеатоз печени (жировой гепатоз), острый алкогольный гепатит, хронический алкогольный гепатит и цирроз (Хазанов А.И., 2003; Буевров А.О. и др., 2005).

Стеатоз печени представляет собой обязательный атрибут алкогольной болезни печени, у многих пациентов протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. Иногда пациенты жалуются на дис-

комфорт или боли в правом подреберье. В лабораторных показателях отклонений от нормы нет, хотя после алкогольных эксцессов наблюдается повышение трансаминаз. При ультразвуковом исследовании выявляют гипертрофическую структуру печени. При отказе от алкоголя наблюдается обратное развитие процесса, в противном случае характерно прогрессирование болезни.

*Острый алкогольный гепатит* занимает одно из главных мест среди алкогольной болезни печени. Острый алкогольный гепатит, как правило, развивается на фоне хронического заболевания печени, чаще всего цирроза, и обычно после длительного запоя. В первые дни после госпитализации у таких больных возможно возникновение тяжелого абстинентного синдрома. Клиническая картина при нетяжелом течении схожа с ОВГ. При тяжелом течении наблюдают следующие симптомы: лихорадка, гепатомегалия, желтуха с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л, анорексия, коагулопатия, энцефалопатия, лейкоцитоз, преобладание активности АсТ над АлТ в 2 и более раз. Для оценки тяжести гепатита чаще всего используют индекс Мэддрей (Maddrey), вычисляемый по формуле:

$4,6 \times (\text{разность протромбинового времени у больного и в норме}) + \text{билирубин сыворотки в мг\%}$ .

У больных со значением этого индекса  $>32$  вероятность летального исхода при текущем обострении превышает 50%.

Хронический алкогольный гепатит диагностируют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, с умеренно выраженным синдромом цитолиза в условиях отсутствия признаков портальной гипертензии, ПечН и гистологических признаков (биопсия печени) цирроза. Прогноз при этой форме алкогольного повреждения печени более серьезный, чем при стеатозе. При отказе от алкоголя прогноз благоприятный, при продолжении приема спиртных

напитков у 50% больных наблюдают прогрессирование воспаления и фиброза.

Алкогольный цирроз печени развивается при длительном (более 10 лет) употреблении алкоголя в дозах Пенквино I или Пенквино II (80–160 мл или более 160 мл чистого этанола в день). В настоящий момент часто диагностируют алкогольно-вирусные циррозы. Отрицательное влияние друг на друга алкоголя и вирусов гепатита общепризнано. Алкогольно-вирусные формы относятся к наиболее быстро прогрессирующим вариантам заболевания, у больных этой группы часто развивается ПечН и первичный рак печени. В основе лечения алкогольных поражений печени лежит полное прекращение употребления алкоголя, в противном случае прогрессирование заболевания практически неизбежно.

Рассмотрев алкогольные и вирусные заболевания печени, нам представляется целесообразным остановиться на циррозе печени. Это связано прежде всего с тем, что основными причинами возникновения ЦП в настоящий момент являются вирусы гепатитов В, С и злоупотребление алкоголем (Яковенко А.В., Яковенко Э.П., 2006).

*Цирроз* (от греч. *kirrhos* – оранжевый) – анатомическое понятие, под которым имеют в виду диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и образованием узлов, развивающихся вследствие некроза гепатоцитов. При формировании цирроза нарушается нормальная структура печени. Заболевание ЦП часто сопровождается развитием печеночно-клеточной недостаточности и проявляется желтухой, портальной гипертензией с варикозным расширением вен пищевода и желудка, ПЭ, асцитом (Heidelbaugh J.J., Brudderly M., 2006).

Морфологически выделяют три формы ЦП: мелкоузловой, крупноузловой и смешанный. Для мелкоузлового цирроза характерны небольшие однообразные узлы паренхимы диаметром до 3–5 мм, окруженные нешироки-

ми прослойками соединительной ткани. Эти узлы, как правило, включают одну дольку печени. Способность печени к регенерации при мелкоузловом циррозе может быть снижена. Такая форма более характерна для алкогольного цирроза. При крупноузловом циррозе узлы-регенераты имеют разную величину, из них самые большие достигают 2–3 см. Такие узлы могут включать несколько долек печени. Фиброзные прослойки между узлами широкие, включают сближение триады портальных трактов, сосуды, пролиферирующие желчные ходы. Этот цирроз характерен для вирусных гепатитов В и С. Регенерация печени при мелкоузловом циррозе приводит со временем к его трансформации в крупноузловой или смешанный цирроз (Ивашкин В.Т., 2005).

Клинические проявления цирроза многообразны, хотя до определенного момента заболевание может протекать бессимптомно. Выделяют компенсированный и декомпенсированный цирроз.

Компенсированный ЦП может быть выявлен при плановом обследовании или при хирургическом вмешательстве, выполняемом по поводу другой нозологии. К симптомам, позволяющим заподозрить ЦП, относят: субфебрильную температуру, диспепсические явления, сосудистые звездочки, печеночные ладони, беспричинные кровотечения, увеличение печени, спленомегалию. Для подтверждения или исключения диагноза проводят биохимические исследования, УЗИ. При лабораторной диагностике выявляют умеренное повышение трансаминаз и ГГТ. Для верификации диагноза необходимо проведение пункционной биопсии печени. Иногда ЦП остается компенсированным до самой смерти больных, наступающей от других причин. Возможно развитие печеночно-клеточной недостаточности. У части больных основным проявлением ЦП является портальная гипертензия и кровотечения из ВРВ пищевода и желудка. Портальная

гипертензия может развиваться даже на фоне нормальных ФПП. Течение заболевания трудно прогнозировать.

Декомпенсация цирроза обычно проявляется возникновением желтухи и асцита. Характерно ухудшение общего самочувствия, слабость, печеночный запах из рта, атрофия мышц, снижение массы тела. Причиной постоянной субфебрильной температуры может быть продолжающийся некроз гепатоцитов. Достаточно характерно появление печеночной энцефалопатии. Желтуха является неблагоприятным прогностическим признаком, так как свидетельствует о превалировании процессов разрушения гепатоцитов над процессами регенерации. Пурпура на кистях, плечах и голени может быть обусловлена тромбоцитопенией. При снижении уровня протромбина появляются спонтанные кровоподтеки и носовые кровотечения. Возможно возникновение нарушения оксигенации крови в легких, что связано как с механическими причинами (гидроторакс, асцит), так и с вентиляционно-перфузионными нарушениями вследствие первичной легочной гипертензии. Для гемодинамики характерен гиперкинетический тип кровообращения. Печень в большинстве случаев увеличена в размерах.

В лабораторных показателях часто выявляют анемию. Количество лейкоцитов и тромбоцитов снижено (гиперспленизм). При биохимическом исследовании крови регистрируют уменьшение уровня альбумина, повышение концентрации билирубина, активности трансаминаз и ЩФ. Ключевую роль в установлении этиологии ЦП и определении его активности играет пункционная биопсия печени.

Для оценки тяжести ЦП наиболее широко используют классификацию степени тяжести по Чайльду-Пью (табл. 7). Установлено, что степень тяжести по Чайльду-Пью тесно коррелирует с показателями выживаемости больных с ХПечН (Подымова С.Д., 1998; Силивончик Н.Н., 2001).

Таблица 7

**Классификация степени тяжести цирроза печени по Чайдлу-Пью**

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Энцефалопатия	нет	умеренная	выраженная
Асцит	нет	легко поддается лечению	резистентный к лечению
Уровень альбумина, мг/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2–3	>3,0
ПВ, с (превышение нормы)	1–3	4–6	>6,0
Общее количество баллов		Класс	
5–6		А	
7–9		В	
10–15		С	

В прогностическом плане течения ЦП многое остается неясным. Концепция необратимости ЦП не доказана, при лечении болезни Вильсона обнаружено обратное развитие фиброза. Цирроз не всегда прогрессирует, лечение может вызвать его обратное развитие.

Определяющее значение для прогноза имеет степень печеночно-клеточной недостаточности. Неблагоприятными прогностическими признаками являются желтуха, спонтанное образование гематом и асцит, резистентный к лечению. Если возможно проведение специфической терапии, прогноз более благоприятен.

Отдельно необходимо остановиться на *токсическом гепатите, вызванном отравлением суррогатами алкоголя*. Как правило, одновременно регистрируют сразу несколько случаев токсического гепатита, связанного с приемом алкогольных напитков, содержащих суррогаты алкоголя. Это обычно обусловлено доступностью для широко круга лиц напитков, вызвавших развитие токсического гепатита. Стоит отметить, что не все пациенты, заболевшие токсическим гепатитом в 2006 году в России во время резкого учащения случаев отравления, страдали

алкогольной зависимостью. У многих пациентов прослеживалась связь токсического гепатита с употреблением водки, приобретенной в официальной торговой сети, а не спиртосодержащих технических жидкостей (Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., 2007). Наиболее часто в литературе в качестве основных токсических агентов суррогатов алкоголя упоминаются полигексаметиленгуанидина гидрохлорид, входящий в состав ряда дезинфицирующих средств, диэтилфталат, изопропиловый спирт и ацетальдегид. При употреблении жидкостей, компонентом которых являются эти вещества, развивается поражение ЦНС, органов дыхания, печени и почек. Однако превалирует поражение печени с развитием медленно развивающегося холестаза.

При обращении в медицинские учреждения ведущим симптомом является желтуха, возникающая через несколько дней после употребления спиртосодержащей жидкости. Часто встречаются жалобы на боли в правом подреберье и лихорадку. При объективном обследовании выявляется гепатомегалия. В лабораторных анализах превалирует синдром холестаза: увеличение активности ЩФ в 3–20 раз, ГГТ в 20–30 раз и общего билирубина в 20–50 раз с преобладанием прямой фракции. Активность АлТ и АсТ повышена примерно одинаково. Снижение синтетической функции печени не характерно. Возникновение ПечН при этой форме токсического гепатита, как правило, наблюдается у больных с фоновым заболеванием печени. Летальность составляет 5–10%, основная причина — инфекционные осложнения.

### 3.3. Холестатические заболевания печени

*Первичный билиарный цирроз печени* — заболевание неизвестной этиологии, при котором постепенно разрушаются внутриспеченочные желчные протоки. На начальных стадиях болезнь протекает без выраженной

симптоматики, в дальнейшем нарастают явления холестаза, в терминальной стадии возникает печеночная недостаточность. Среди больных билиарным циррозом печени 90% составляют женщины, в основном в возрасте 40–60 лет.

Течение болезни очень вариабельно, иногда в течение нескольких лет клинические проявления отсутствуют. Широкое распространение автоматизированных биохимических исследований привело к более частому выявлению случаев заболевания в бессимптомной стадии, когда обнаруживают только изолированное повышение уровня ЩФ.

Заболевание начинается внезапно, чаще всего с кожного зуда. К типичным проявлениям относятся: гиперпигментация кожных покровов, ксантомы на коже, камни в желчном пузыре, синдром мальабсорбции и остеопороз.

Самым ранним и специфическим симптомом является кожный зуд, усиливающийся в ночное время. Появление зуда не сопровождается возникновением желтухи, которая присоединяется в течение 2 лет. Развитие желтухи до появления зуда не характерно. Уменьшение поступления желчи в кишечник приводит к нарушению всасывания жиров и жирорастворимых витаминов А, D, Е и К. Больных беспокоит диарея и снижение массы тела, несмотря на хороший аппетит. Причина возникновения остеопороза, наблюдающегося у 25% пациентов, не выяснена. Характерны боли в спине и по ходу ребер, иногда развиваются патологические переломы. В конечных стадиях заболевания наблюдаются явления портальной гипертензии, асцит и отеки, свидетельствующие о циррозе печени.

При лабораторном обследовании выявляют повышение активности ЩФ, ГГТ, уровня IgM и холестерина. Почти у 100% больных регистрируют антимиохондри-

альные антитела (Leung P.S. et al., 2007). Данные биопсии печени и возрастание антимиохондриальных антител позволяют поставить правильный диагноз. При развитии ЦП и появлении характерных признаков единственным эффективным средством лечения первичного билиарного цирроза печени остается ее трансплантация.

*Первичный склерозирующий холангит* — идиопатическое хроническое холестатическое заболевание печени. При этом заболевании все части билиарного тракта вовлекаются в хронический воспалительный процесс с развитием фиброза, приводящего к облитерации желчных путей и, в итоге, к билиарному циррозу печени и печеночно-клеточной недостаточности (Подымова С.Д., 2004).

Этиология этого заболевания неизвестна. Название «первичный склерозирующий холангит» подразумевает, что заболевание является идиопатическим и отличается от вторичного склерозирующего холангита, причины которого установлены.

Преимущественно болезнь диагностируют у мужчин в возрасте около 40 лет, почти у 70% заболевших имеется сопутствующий неспецифический язвенный колит.

Начало заболевания бессимптомно, нередко выявляется при скрининговом обследовании больных с неспецифическим язвенным колитом. На ранних стадиях возникают: повышенная утомляемость, уменьшение массы тела, кожный зуд, боль в правом подреберье, транзиторная желтуха. При исследовании сыворотки крови выявляют повышение активности ЩФ, билирубина, трансаминаз, содержания меди. Следует заметить, что заболевание может прогрессировать и при отсутствии отклонений в лабораторных тестах.

Для выявления первичного склерозирующего холангита используют ретроградную холангиопанкреатографию. Диагностическим критерием считается выявление участков неравномерного сужения и расширения внут-

ри- и внепеченочных желчных путей.

Специфического лечения заболевания не существует. У большинства больных прогрессирует холестатическая желтуха и поражение печени, что в конечном итоге проявляется ПечН. Хорошие результаты получены при трансплантации печени.

### 3.4. Метаболические заболевания печени

Наследственные метаболические болезни сопровождаются нарушением обмена веществ вследствие генетических изменений ферментативных функций. Поражения печени часто являются основным синдромом этих заболеваний.

*Болезнь Вильсона (Вильсона–Коновалова)* – наследственное заболевание, обычно проявляющееся в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме. На начальном этапе болезни медь накапливается преимущественно в печени, что приводит к развитию гепатита, ЦП и фульминантной печеночной недостаточности. В дальнейшем избыток меди попадает в другие органы и системы. Достаточно часто регистрируют поражение ЦНС и почек (Надинская М.Ю., 2004).

В норме в сутки человек потребляет с пищей 4 мг меди, из них около 2 мг всасывается в желудочно-кишечном тракте и примерно столько же удаляется с желчью. Ключевую роль в обмене меди играет печень и ее структурные элементы – гепатоциты. В гепатоцитах медь первоначально связывается с металлотионеином, а затем включается в церулоплазмин и другие медьсодержащие ферменты и компоненты желчи (Подымова С.Д., 1998; Шерлок Ш., Дули Дж., 2002).

При болезни Вильсона происходит уменьшение выведения меди с желчью, но это не компенсируется повышенным удалением меди с мочой. Таким образом, в организме остается избыточное количество меди. На-

копление меди в организме приводит к ингибированию тиоловых групп в белках и развитию избыточной реакции перекисного окисления липидов с появлением некрозов и прогрессированием фибропластических процессов (Суняйкина Ж.В., Петраков А.В., 2004). Переход меди из одной валентности в другую инициирует перекисное окисление липидов и увеличивает образование активных форм кислорода. Это в свою очередь вызывает повреждение мембран нейронов и глии. В результате происходит свободнорадикальное повреждение ДНК и РНК, запускаются процессы апоптоза и прогрессивных нейродегенеративных процессов (Ноздрюхина Л.Р., 1987).

Вначале медь накапливается в печени, поэтому болезнь Вильсона манифестирует в виде поражения печени. После насыщения печени (в ряде случаев клиническая симптоматика отсутствует) медь откладывается в других органах, и прежде всего в ЦНС, что ведет к нервно-психическим проявлениям. Параллельно медь накапливается в роговице, что приводит к формированию кольца Кайзера–Флейшера. Клинические проявления во многом зависят от возраста. У детей это в основном печеночные формы, у взрослых – нейропсихические формы болезни Вильсона. Возможно сочетанное поражение печени и ЦНС.

При вовлечении в патологический процесс печени возможно развитие острого или хронического гепатита. Фульминантная печеночная недостаточность обычно возникает на фоне ЦП и характеризуется прогрессирующей желтухой, асцитом, почечной недостаточностью. Внезапное массивное попадание в кровь меди из погибших гепатоцитов может вызвать острый внутрисосудистый гемолиз.

Неврологические изменения, как правило появляющиеся у взрослых больных, включают: дизартрию, тремор, повышенную саливацию, маскообразное лицо,

нарушение походки. Возможно возникновение эпилептических припадков. Выявляется непостоянная ригидность конечностей. Психические нарушения развиваются у 1/3 пациентов с болезнью Вильсона и практически всегда на фоне неврологических проявлений. Тяжесть психических симптомов коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики. Ранними симптомами являются: изменение поведения, снижение обучаемости. Позднее присоединяются изменения личности, лабильность настроения, эмоциональность, импульсивность и антисоциальное поведение.

При лабораторном контроле в сыворотке крови снижено содержание меди и церулоплазмина. Суточная экскреция меди увеличена. Диагноз подтверждают количественным определением меди в биоптате печени. При лечении болезни Вильсона препаратом выбора является пеницилламин – препарат, образующий комплексное соединение с медью, которое выводится с мочой. При развитии ОПечН медьхелатирующие препараты не эффективны, показана трансплантация печени (Eisenbach S. et al., 2007).

*Наследственный гемохроматоз* – тяжелое полисистемное заболевание, обусловленное генетическими дефектами, приводящими к повышенному всасыванию железа в желудочно-кишечном тракте, его накоплению в тканях организма, и в большинстве случаев проявляющееся нарушением функции печени, поджелудочной железы, сердца и эндокринных органов.

В дневном рационе человека содержится 10–20 мг железа, из них всасывается 1,0–1,5 мг. Основным транспортным белком для железа является трансферрин, который в норме насыщен железом на треть. В клетках железо откладывается в виде ферритина – комплекса белка апоферритина с железом. При разрушении молекул ферритина образуется гемосидерин, количество

которого увеличивается при заболеваниях печени, связанных с избыточным накоплением железа. Общее количество железа в организме равно 4 г, из них около 3 г входит в состав гемоглобина и миоглобина. В небольших количествах железо включено в состав железосодержащих ферментов – цитохромов и каталазы. Запасы железа в организме человека составляют около 0,5 г из них 0,3 г содержится в печени. Печень – основное место хранения железа, при ее предельном насыщении железо откладывается в других органах. Фиброз и повреждение клеток печени прямо связаны с увеличением содержания в них железа.

При наследственном гемохроматозе происходит усиленное всасывание железа в кишечнике, при этом в тканях накапливается избыточное количество железа (до 60 г). Наследственный гемохроматоз обычно развивается у мужчин среднего возраста. Основными клиническими симптомами и синдромами гемохроматоза являются: дымчато-серая пигментация кожи, гепатомегалия, сахарный диабет, кардиомиопатия, поражение суставов, гипогонадизм.

У большинства пациентов железо накапливается в первую очередь в печени, поэтому клинические и биохимические признаки заболевания печени определяются почти у 95% больных. На начальных этапах отложения железа формируется фиброз. Массивное отложение железа сопровождается нарушением архитектоники печени и предшествует формированию цирроза.

У больных наследственным гемохроматозом увеличивается риск возникновения ГЦК, которая наряду с циррозом является причиной высокой смертности при этом заболевании.

При биохимическом исследовании выявляют увеличение уровня железа в сыворотке, насыщение трансферрина железом приблизительно на 90%, повышение

активности трансаминаз. Пункционная биопсия печени позволяет подтвердить диагноз, а также определить выраженность фиброза или цирроза печени. Окончательный диагноз ставится после количественной оценки отложенного железа в биоптате печени.

Лечение заключается в проведении кровопусканий под лабораторным контролем основных показателей обмена железа. Выживаемость после трансплантации печени при наследственном гемохроматозе ниже, чем при других заболеваниях.

**Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина.**  $\alpha_1$ -антитрипсин синтезируется в печени, он составляет 80–90% всех  $\alpha_1$ -глобулинов сыворотки.  $\alpha_1$ -антитрипсин ингибирует трипсин и другие протеазы: химотрипсин, панкреатическую эластазу, урокиназу. Его недостаточность приводит к повышению активности этих ферментов, особенно эластазы нейтрофилов. Главной мишенью ферментов служат легкие, в которых они повреждают альвеолы, что ведет к развитию эмфиземы. Кроме патологии легких, при особом генетическом варианте (фенотип PiZZ), регистрируют изменения со стороны печени. В настоящий момент дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина рассматривается как первый по частоте встречаемости врожденный метаболический дефект, вызывающий холестаза и ЦП у детей.

Поражение печени обусловлено внутривнутрипеченочным накоплением  $\alpha_1$ -антитрипсина. Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина приводит к поражению нескольких органов и систем: ранней эмфиземе у взрослых, заболеваниям печени у новорожденных, детей и взрослых, гломерулонефриту, поражению поджелудочной железы. У большинства детей с фенотипом PiZZ рано или поздно развивается заболевание печени. В первый год жизни часто регистрируют повышение АлТ. У части детей в первые месяцы жизни развивается неонатальный холестаза. Желтуха при этом является первым симптомом врожденного дефицита  $\alpha_1$ -

антитрипсина. Характерно также увеличение размеров печени, гипербилирубинемия, повышение активности ЩФ и ГГТ. При благоприятном исходе наблюдают самостоятельное разрешение холестаза. При прогрессировании заболевания возможно развитие к 6–8 месяцам жизни ребенка печеночной недостаточности.

Сохраняющаяся гепатомегалия и повышенная активность трансаминаз при купировании явлений холестаза являются неблагоприятными факторами в отношении формирования цирроза печени. Цирроз печени может на протяжении длительного времени оставаться компенсированным, но может и неуклонно прогрессировать, приводя к смерти в детском возрасте. У взрослых первыми клиническими проявлениями дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина могут быть портальная гипертензия и асцит. Для подтверждения диагноза проводят биопсию печени (Надинская М.Ю., 2004).

Специфическая терапия врожденного дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина не разработана. Это заболевание стоит на втором месте после билиарной атрезии по частоте показаний к трансплантации печени у несовершеннолетних.

### 3.5. Заболевания печени различной этиологии

**Синдром Бадда–Киари** развивается при уменьшении оттока венозной крови от печени в результате тромбоза или нетромботической окклюзии печеночных вен. Причинами обструкции могут быть: опухолевая инфильтрация (метастатическая или первичная), тромбоз, венозные заболевания, тромбофилические состояния, хронические инфекции.

В клинической картине выделяют триаду симптомов: увеличение печени, асцит, боли в области печени. Эти симптомы не являются строго специфичными.

Симптоматика зависит от быстроты развития об-

струкции и распространенности процесса в печеночных венах. Возможна различная выраженность синдрома — от злокачественного течения, при котором заболевание проявляется энцефалопатией и ведет к гибели больного в течение 2—3 недель, до хронического, медленно прогрессирующего процесса в паренхиме печени, сходного с другими формами цирроза.

Биохимические тесты неспецифичны: наблюдают увеличение ЩФ, снижение уровня альбумина, умеренное повышение активности трансаминаз. Верификация диагноза проводится на основании исследований, позволяющих визуализировать печеночные вены: УЗИ, компьютерной томографии с контрастированием, магнитно-резонансной томографии.

Консервативная терапия дает лишь кратковременный симптоматический эффект. Основным методом является хирургическое лечение с формированием различных анастомозов. Трансплантация печени проводится при нарастании явлений печеночно-клеточной недостаточности. В связи со склонностью таких больных к тромбозам в послеоперационном периоде, наблюдают рецидивирование синдрома Бадда—Киари.

*Аутоиммунный гепатит* — хроническое заболевание печени, характеризующееся наличием циркулирующих тканевых аутоантител (антинуклеарные антитела и антитела к гладким мышцам), гипергаммаглобулинемией и отсутствием других причин, вызывающих хронический гепатит (Desmet V.J. et al., 1994). Аутоиммунный гепатит чаще возникает у женщин (первый пик заболевания наблюдается в возрасте 10—30 лет, второй — после наступления менопаузы), имеет прогрессирующее течение и сочетается с различными системными проявлениями. Эта форма гепатита нередко осложняется развитием ПечН.

В подавляющем большинстве случаев для аутоиммунного гепатита характерна связь с антигенами глав-

ного комплекса гистосовместимости NLA. Наблюдается сенсбилизация лимфоцитов к печеночно-специфическому протеину с развитием антителозависимого клеточного цитолиза. При аутоиммунном гепатите существенно повышается уровень иммуноглобулинов, особенно IgG, в крови выявляются антинуклеарные антитела (ANA), антитела к микросомам печени и почек (анти-LKM), антитела к гладкомышечным клеткам (SMA). У больных отмечается изменение клеточного иммунитета в виде Т-лимфоцитопении, снижение Т-супрессоров в крови.

В зависимости от характера выявляемых антител выделяют три типа аутоиммунного гепатита. 1-й тип характеризуется высоким титром антител к гладкой мускулатуре, мембранным антигенам гепатоцитов и антинуклеарными антителами. При 2-м типе обнаруживаются антитела к микросомальным антигенам печени и почек. Гипергаммаглобулинемия не выражена, уровень IgA низкий. У больных 3-м типом аутоиммунного гепатита выявляются антитела к растворимому печеночному антигену и печеночно-панкреатическому антигену.

Приблизительно у 30% пациентов заболевание начинается внезапно и напоминает картину ОВГ: появляется резкая слабость, анорексия, выраженная желтуха, лихорадка. Возможно развитие фульминантной ПечН. Более типично постепенное начало болезни с появлением слабости, тяжести в правом подреберье, артралгий, иктеричности склер. В развернутой стадии наблюдаются: желтуха, лихорадка, «сосудистые звездочки», гепатоспленомегалия. Внепеченочные проявления отмечают у 50% больных аутоиммунным гепатитом. Обычно регистрируют симптомы, характерные для аутоиммунных поражений: артралгию, миалгию, полимиозит, геморрагические высыпания, плеврит, перикардит, лимфаденопатию, гемолитическую анемию (Johnson P.J., McFarlane I.G., 1993).

В биохимических анализах крови отмечается увеличение билирубина, преимущественно за счет прямой фракции, значительное (в 5–10 раз) повышение активности трансаминаз. На фоне прогрессирования заболевания возможно развитие ПечН, которая лабораторно проявляется в виде гипоальбуминемии, снижения факторов протромбинового комплекса. У больных с аутоиммунным гепатитом выявляются высокие титры ANA, SMA и анти-LKM.

Этиотропного лечения аутоиммунного гепатита не существует, поэтому в основном используется иммуносупрессивная терапия, основой которой являются глюкокортикостероидные гормоны.

*Опухоли печени.* Известны доброкачественные и злокачественные опухоли печени. Доброкачественные опухоли возникают редко, клинически не манифестируют и обнаруживаются при случайном обследовании. Наиболее часто определяют метастатическое поражение печени при локализации основного очага в других органах. Среди первичных злокачественных опухолей печени на первом месте по выявляемости стоит ГЦК, которая часто развивается на фоне ЦП, однако в 30% случаев возникает в печени с нормальной структурой. По современным представлениям вирусы гепатитов В и С при участии ряда кофакторов играют наиболее важную роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. В отсутствии вирусного поражения печени механизмы канцерогенеза, в том числе роль цирроза, остаются невыясненными.

Возникновение ГЦК возможно в любом возрасте, у мужчин она развивается в 4 раза чаще, чем у женщин. Клиническая картина заболевания полиморфна. Возможно бессимптомное течение, и опухоль диагностируют при диспансерном обследовании. Однако возможно внезапное возникновение развернутой картины печеночной недостаточности. Спектр проявлений находится между

этими двумя крайними клиническими формами заболевания. Течение болезни часто сочетается с возникновением гиперкальциемии, гипертиреоза, гиперлипидемии, возникают эпизоды гипогликемии. Сочетание портальной гипертензии и нарушений в системе гемостаза ведет к возникновению кровотечений из ВРВ пищевода и желудка. Возможен тромбоз воротной вены. Чаще всего появление клинической симптоматики свидетельствует о далеко зашедшем процессе и неоперабельности опухоли, что диктует необходимость проведения активного скрининга для ранней диагностики.

Гепатоцеллюлярная карцинома не чувствительна к лучевой терапии и слабо чувствительна к химиотерапии. В связи с этим основным методом лечения является хирургический – резекция или трансплантация печени.

*Хирургические вмешательства и шок.* Оперативное вмешательство и общая анестезия могут привести к серьезным послеоперационным поражениям печени. Это может быть как транзиторное повышение трансаминаз, ЩФ и билирубина, что достаточно часто выявляется после операции, так и возникновение ПечН. Риск осложнений возрастает при обширных операциях на билиарном тракте и верхних отделах брюшной полости, а также при возникновении гипотонии, шока, массивной кровопотери, гипоксии. Немаловажное значение играет токсическое действие средств для наркоза. ПечН чаще развивается при наличии исходной патологии печени и в случае экстренных операций.

У больных с заболеваниями печени в предоперационном периоде необходимо акцентировать внимание на сборе анамнеза, выполнить биохимический анализ, исследовать систему гемостаза. Предоперационная подготовка должна включать: коррекцию водно-электролитных нарушений, коагулопатии, асцита (мочегонные, при необходимости парацентез), профилактику кровоте-

ний из ВРВ пищевода и желудка.

ПечН может развиваться после хирургических операций на сердце и магистральных сосудах. Сообщается, что у 20% пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения, наблюдаются явления ПечН (Chu С-М. et al., 1984).

Описаны случаи возникновения ПечН после кардиогенного, травматического, геморрагического и септического шока. Считается, что основной причиной является ишемия печени вследствие ухудшения кровоснабжения и попадания в кровоток большого количества биологически активных веществ (Гологорский В.А. и др., 1985; Lefkovich J.H., Mendez L. 1986; Tejos S. et al., 2000).

Вместе с тем высказывается мнение, что поражение печени при шоковых состояниях встречается чаще, чем его диагностируют. ПечН является важным фактором, определяющим летальность у больных в критических состояниях. Приводятся данные, что у 50% больных отделений интенсивной терапии имеются те или иные отклонения в функции печени. В последнее время поражение печеночных клеток связывают с возрастанием уровня цитокинов (фактор некроза опухоли), наблюдаемое в условиях синдрома системной воспалительной реакции. При этом резко возрастает нагрузка на ретикулоэндотелиальную систему. Дополнительным фактором поражения гепатоцитов является снижение артериального и воротного кровоснабжения печени при нарушениях гемодинамики при шоке (Strassburg С.Р., 2003).

## Глава 4. Современные представления о патогенезе печеночной недостаточности и связанных с ней синдромов

С клинических позиций ПечН можно рассматривать как синдром, который развивается в результате снижения массы функционирующих клеток печени ниже критического уровня. Причиной этого может быть либо массивный некроз гепатоцитов вследствие токсического, вирусного или ишемического повреждения ранее здоровой печени, приводящий к ОпечН, или какая-либо ситуация, вызвавшая обострение существующего хронического заболевания печени у пациента с ранее скомпрометированными и ограниченными функциональными резервами органа. В последнем случае развивается острая декомпенсация хронического заболевания печени. В результате указанного, в различной степени повреждаются основные функции печени, в особенности функция детоксикации, синтетическая и механизмы регуляции метаболических процессов. Важно подчеркнуть, что эти нарушения будут поддерживать существование друг друга.

По современным представлениям патогенез ПечН связан с накоплением в организме больного токсических продуктов метаболизма, представленных водорастворимыми и гидрофобными веществами. При этом в настоящий момент ведущую роль отводят гидрофобным

продуктам, которые циркулируют в крови в виде комплексов с альбумином. К ним относят: несвязанный билирубин, желчные кислоты, жирные кислоты со средней длиной цепи, бензодиазепины, триптофан. Указанные альбуминсвязанные токсины считаются ведущими в развитии и сохранении дисфункции органов, наблюдаемой при формировании печеночной недостаточности (Mitzner S., 2004). Нормально функционирующий гепатоцит захватывает у молекулы альбумина связанные с ним токсические вещества с последующим превращением в водорастворимую фракцию, которая может быть выведена почками или с желчью. При нарушении функции гепатоцитов происходит накопление в крови как водорастворимых (аммиак), так и альбуминсвязанных веществ, обуславливающих проявление симптомокомплекса печеночной недостаточности. Более того, увеличение количества накапливаемых токсических веществ вызывает дисфункцию оставшихся гепатоцитов и препятствует регенерации поврежденных печеночных клеток. Порочный круг замыкается. Таким образом, дисбаланс между физиологическими потребностями организма и функциональными возможностями поврежденной печени приводит к основным угрожающим жизни осложнениям печеночной недостаточности: ПЭ и коме, желтухе, нарушениям гемодинамики, асциты, почечной недостаточности, кровотечениям, нарушениям в иммунной системе и сепсису.

В зависимости от скорости развития и исходного состояния органа ПечН разделяют на острую и хроническую. Для обозначения быстро прогрессирующей ОПечН в зарубежной литературе используют термин фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Понятие ФПН было введено в 1970 году Trey и Davidson. Синдром ФПН характеризуется внезапным развитием нарушения функции печени у ранее здорового человека и сопро-

вождается ПЭ, выраженной коагулопатией, сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточностью (Gotthardt D. et al., 2007). Основанием для установления диагноза ФПН является развитие ведущих проявлений печеночной недостаточности в течение 8 недель с момента появления первых признаков заболевания или желтухи. Выделяют сверхострое (появление признаков ПЭ через 0–7 суток после возникновения желтухи), острое (8–28 суток) и подострое (4–12 недель) течение ФПН (Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; O'Grady J.G. et al., 1993).

*Таблица 8*

### Основные причины развития ОПечН

<b>Инфекции:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>вирусы гепатита А, В, С, D, E;</li> <li>вирус простого герпеса;</li> <li>вирусы геморрагической лихорадки;</li> <li>цитомегаловирус;</li> <li>вирус Эпштейна–Барр</li> </ul>
<b>Лекарственные препараты и токсические вещества:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>парацетамол;</li> <li>четырёххлористый углерод;</li> <li>галотан;</li> <li>нестероидные противовоспалительные препараты;</li> <li>изониазид;</li> <li>рифампицин;</li> <li>антидепрессанты;</li> <li>отравление грибами;</li> <li>пищевые добавки;</li> <li>фитопрепараты</li> </ul>
<b>Метаболические:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>болезнь Вильсона–Коновалова;</li> <li>дефицит <math>\alpha_1</math>-антитрипсина;</li> <li>жировая печень беременных;</li> <li>тирозинемия;</li> <li>галактоземия</li> </ul>
<b>Другие причины:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>массивная метастатическая инфильтрация печени;</li> <li>сепсис;</li> <li>синдром Бада–Киари;</li> <li>аутоиммунный гепатит;</li> <li>ишемический гепатит;</li> <li>тепловой удар</li> </ul>
Криптогенные	

По современным данным, основными причинами ОПечН являются вирусные и лекарственные гепатиты, на долю которых приходится до 80% случаев возникновения ФПН, в 10% случаев причину возникновения ФПН выяснить не удастся. В табл. 8 приведены основные причины возникновения ОПечН.

Важность своевременной диагностики ФПН связана с необходимостью перевода больных в специализированное лечебное учреждение и решения вопроса о трансплантации печени.

Прогноз при ОПечН хуже, чем при ХпечН, однако поражение печени при ФПН может быть обратимым, и выжившие пациенты выписываются из стационара без явных признаков печеночной дисфункции. Использование современных ЭМЛ для временного замещения функции печени и выполнение операций по ТП позволили в последние годы снизить летальность при ОПечН.

У больных со сверхострым и острым течением ФПН на фоне благополучия вначале появляется общая симптоматика — тошнота, слабость, прогрессирующая утомляемость, недомогание. В дальнейшем присоединяются желтуха и нарастают явления печеночной энцефалопатии. В течение нескольких дней могут развиваться кома и отек головного мозга. Обычно у больных с ОПечН наблюдаются тахикардия, артериальная гипотензия, одышка, лихорадка. Печень обычно маленьких размеров. У 80% больных развиваются гнойно-септические осложнения, которые в 10% случаев служат причиной смерти. Возникновение при ФПН гипокоагуляционных нарушений резко усугубляет тяжесть состояния больного и может привести к летальному исходу. В табл. 9 приведены показатели системы гемостаза, характерные для ОПечН.

Необходимо помнить об отсроченных проявлениях поражения печени при отравлениях (например параце-

тамолом), которые могут возникать через 2–3 дня после мнимого клинического благополучия.

Таблица 9

## Изменения гемостаза, характерные для ОПечН

Параметр	Результат
Фибриноген	снижен
Фактор V	< 50% от нормы
Фактор VIII	норма
ПТИ	< 50% от нормы
АЧТВ	увеличено
Антитромбин III	снижен

При подостром течении ФПН (ПечН развивается в течение нескольких недель) реже наблюдаются кома и отек головного мозга. Характерно появление асцита и развитие почечной недостаточности. Прогноз при этой форме ОПечН хуже, чем при остром течении.

Важным прогностическим фактором при ОПечН является степень энцефалопатии. Сообщается, что летальность при I–II стадии ПЭ составляет 35%, развитие ПЭ III–IV стадии сопровождается 80% смертностью, если не производится ТП. Прогноз хуже у пожилых больных и детей младше 10 лет. К неблагоприятным клиническим признакам относят также небольшие размеры печени и асцит (Komori H. et al., 1986). По мнению ряда авторов, динамика протромбинового времени является одним из лучших показателей, позволяющих прогнозировать выживаемость. Снижение фактора V ниже 15% у больных в коме приводит к увеличению летальности до 90% независимо от причины ОПечН (Bernuau J. et al., 1986; O'Grady J.G. et al., 1989).

Причинами смерти больных с ОПечН также могут быть кровотечения, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, отек головного мозга, почечная недостаточность и инфекционные осложнения. В табл. 10 представлены критерии неблагоприятного прогноза

при развитии ФПН в зависимости от ее этиологии (Lee W.M., 1993).

Таблица 10

## Критерии неблагоприятного прогноза при ФПН

ФПН, обусловленная передозировкой парацетамола (вероятность выживания <20%)	ФПН не связанная с отравлением парацетамолом (вероятность выживания <20%)
pH < 7,3	МНО > 7,7
Или сочетание всех трех показателей: ПЭ III–IV степени; МНО > 7,7; креатинин сыворотки >300 мкмоль/л	Или сочетание трех любых критериев: возраст <10 лет или >40 лет; «плохая» этиология (галотан, болезнь Вильсона, вирусный гепатит ни-А, ни-В); период от начала желтухи до ПЭ > 7 дней; МНО > 3,5; билирубин сыворотки >300 мкмоль/л

Хроническая печеночная недостаточность может развиваться практически при всех заболеваниях печени, но чаще наблюдается при циррозе. Клинические проявления ХПечН и методы лечения мало зависят от этиологии. Постоянных морфологических признаков при ХПечН нет. Поэтому синдром ХПечН является больше функциональным, чем анатомическим. Он включает в себя ряд симптомов и признаков, проявляющихся в той или иной мере: общую симптоматику, желтуху, ПЭ, гипердинамический тип кровообращения, гепатопульмональный синдром (ГПС), портальную гипертензию и асцит, ГРС, нарушения в системе гемостаза, септические осложнения. Необходимо отметить, что перечисленные симптомы характерны как для ОПечН, так и для ХПечН. Спектр встречаемости симптомов практически одинаков. От вида ПечН скорее зависит частота проявления и выраженность симптомов.

Патогенез ПечН при различных заболеваниях печени схож. В основе патогенеза ПечН лежит массивное

повреждение гепатоцитов, в результате чего происходит угнетение функций печени с последующим нарушением деятельности практически всех органов, но в первую очередь – ЦНС, почек, легких, затем возникают изменения гемодинамики с нарушением тканевой перфузии, развивается метаболический ацидоз и в конечном итоге формируется полиорганная недостаточность.

В случае поражения печени и нарушения ее детоксикационной функции, а также при массивном развитии портокавальных анастомозов такие токсические вещества, как индол, скатол, фенол, аммиак, жирные кислоты поступают из воротной вены в полую, а затем, минуя печень, попадают непосредственно в системный кровоток, обуславливая развитие ПЭ и комы.

*Печеночная энцефалопатия* – нейропсихическое расстройство, возникающее при различных поражениях печени. Печеночная кома является наиболее тяжелой стадией ПЭ. Развитие ПЭ при ОПечН связано с остро возникшим уменьшением числа функционирующих гепатоцитов, снижением дезинтоксикационной способности и попаданием в кровоток продуктов клеточного распада. При хронической печеночной патологии и у больных ЦП энцефалопатия частично обусловлена портосистемным шунтированием и печеночно-клеточной недостаточностью. Важно отметить, что прогрессирование ПЭ связано с различными провоцирующими факторами (табл. 11).

Действительно, в клинических условиях ПЭ у больных ЦП часто манифестирует после кровотечения из ВРВ пищевода и желудка или проведения форсированного диуреза. У больных с выраженным портосистемным шунтированием (развитие коллатеральной сети или после искусственного наложения шунтов при портальной гипертензии) прогрессирование ПЭ наблюдается после избыточного потребления пищевых белков.

Таблица 11

Причины обострения печеночной энцефалопатии

Состояние, вызвавшее ПЭ	Этиологические и провоцирующие факторы
Острая печеночная недостаточность	вирусный гепатит; алкогольный гепатит; лекарственный гепатит; токсический гепатит
Хроническая печеночная недостаточность	кровотечение; гиповолемия; форсированный диурез; алкогольный эксцесс; хирургическое вмешательство; прием психотропных препаратов; парацентез; инфекция
Портосистемное шунтирование	потребление пищевых белков; кишечные бактерии

Патогенез ПЭ и печеночной комы, к сожалению, изучен не до конца. Среди теорий о причинах развития ПЭ и комы наибольшее распространение получили теории, основанные на оценке дисфункции нейромедиаторных систем: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и эндогенных бензодиазепинов (Aronson L. et al., 1996).

В основе патогенеза ПЭ лежат те или иные метаболические нарушения, подразумевающие обратимость энцефалопатии даже при выраженных ее проявлениях. До настоящего времени ни одна из теорий не может в полной мере объяснить причины возникновения ПЭ. Очевидно, данный факт связан как с наличием нескольких механизмов возникновения интоксикации (снижение клиренса токсических веществ, порто-системное шунтирование), так и с существованием большого количества нейротоксинов и нейромедиаторов (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Патогенез печеночной энцефалопатии

При остром гепатите и нарушении функции гепатоцитов шунтирование крови происходит в самой печени. Поврежденные клетки печени не в состоянии адекватно метаболизировать токсические вещества, поступающие из воротной вены, вследствие чего они попадают непосредственно в печеночную вену, а далее в системный кровоток необезвреженными. При ЦП и возникновении портальной гипертензии кровь минует печень по естественным коллатералям. Аналогичное состояние наблюдается после операций портокавального шунтирования. При большом объеме шунтирования ПЭ может возникать и в отсутствие выраженного повреждения печени (внепеченочная гипертензия). Не следует забывать и об уменьшении интенсивности метаболизма глюкозы при дисфункции печени, возникновении гипоксии и, как следствие, снижении активности нейронов.

Аммиак занимает центральное место в токсической теории развития ПЭ. В целом ряде исследований была

показана прямая зависимость между уровнем аммиака и степенью ПЭ. Установлено, что уровень аммиака повышен у 90% больных, имеющих признаки печеночной энцефалопатии (Clemmesen J.O. et al., 1999; Kramer L. et al., 2000; Venturini I. et al., 2001). Известно, что основным источником образования аммиака в организме является толстый кишечник, где под действием микрофлоры происходит расщепление белков, аминокислот, пуринов до конечного продукта – аммиака. Кроме толстого кишечника, аммиак образуется также в почках и мышечной ткани. Аммиак поступает в общий кровоток, при этом максимальная концентрация его отмечается в портальной вене, по которой он попадает в печень (Butterworth R.F., 1996; Norenberg M.D., 1996). При сохраненной функции печени основная часть аммиака включается в орнитинный цикл, конечным продуктом которого является мочевины. В результате повреждения печени скорость метаболизма аммиака значительно снижается. В связи с этим часть аммиака через портальные анастомозы вновь возвращается в системный кровоток и проникает через гематоэнцефалический барьер (Mans A.M. et al., 1982; Lockwood A.H. et al., 1991). В ЦНС орнитинный цикл нейтрализации аммиака «не работает». Из поступающего в головной мозг аммиака и глутамата под действием глутаминсинтетазы образуется глутамин. Истощение глутамата и накопление глутамин обуславливают процесс развития отека и приводят к повреждению астроцитов и снижению синтеза АТФ (Kato M.D. et al., 1992). Установлено также, что избыточное содержание глутамин может провоцировать токсический отек головного мозга (Albrecht J., Jones E.A., 1999). Известно, что глутамат является важным возбуждающим медиатором ЦНС. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем глутамин в спинномозговой жидкости и степенью печеночной энцефалопатии (Mousseau D.D. et al., 1994;

Oppong K.N.W. et al., 1995). Кроме того, аммиак способствует проникновению нейротоксических ароматических кислот, коротко- и среднецепочечных жирных кислот, меркаптана в центральную нервную систему. Эти соединения являются продуктами бактериального метаболизма жиров и серосодержащих аминокислот в кишечнике (Butterworth R.F., 2003). По имеющимся данным, они оказывают неблагоприятное воздействие на постсинаптические структуры мозга (Andres T., Cordoba J., 2001).

Теория ложных нейротрансмиттеров объясняет развитие ПЭ и комы повышенным катаболизмом белка и усиленным использованием аминокислот с разветвленной цепью: валина, лейцина и изолейцина. Снижение концентрации в крови аминокислот с разветвленной боковой цепью приводит к относительному накоплению в крови ароматических аминокислот: фенилаланина, тирозина, триптофана (Bergerson M. et al., 1989). Соотношение аминокислот отражает так называемый коэффициент Фишера.

$$\text{Коэффициент Фишера} = \frac{\text{валин} + \text{лейцин} + \text{изолейцин}}{\text{фенилаланин} + \text{тирозин} + \text{триптофан}}$$

В норме коэффициент Фишера составляет 3,0–4,5, а при развитии ПЭ он равен 1 или имеет меньшее значение.

Эти две группы аминокислот конкурируют за прохождение в головной мозг. В условиях патологии и изменения спектра аминокислот, ароматические аминокислоты поступают в головной мозг и вызывают торможение ферментных систем (Bergeron M. et al., 1990). Повышение уровня фенилаланина в головном мозге ведет к подавлению синтеза допамина и образованию ложных нейротрансмиттеров – фенилэтанолamina и октопамина, в

результате чего происходит угнетение ЦНС и развиваются признаки печеночной энцефалопатии.

Третья теория, объясняющая поражение ЦНС у больных с печеночной патологией, основана на положении о факте усиления ГАМК-эргической передачи. В настоящее время известно, что в организме ГАМК (основной тормозной нейромедиатор в головном мозге) образуется в пресинаптических нервных окончаниях из глутамата, а также синтезируется кишечными бактериями. При ПечН ГАМК, образуемая в кишечнике, по шунтам попадает в общий кровоток, а затем в головной мозг, приводя к развитию энцефалопатии (Haussinger D., 1990; Conn H.O., 2000). Действие ГАМК реализуется через специфические ГАМК-рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране, на них существуют также локусы для связывания и бензодиазепинов. В последнее время были получены данные, свидетельствующие о возрастании уровня эндогенных бензодиазепинов при печеночной энцефалопатии. Причем тяжесть энцефалопатии коррелировала с бензодиазепиновой активностью крови и мочи. У некоторых пациентов применение флумазенила (антагониста бензодиазепинов) вызывало регресс энцефалопатии (Butterworth R.E., Layrargues G.P., 1990; Mullen K.D., Jones E.A., 1996).

Таким образом, при ПечН в ЦНС происходит выраженное нарушение метаболических процессов, приводящее к развитию ПЭ. Печеночная энцефалопатия в IV стадии может сопровождаться возникновением отека мозга и повышением внутричерепного давления с последующим вклиниванием ствола головного мозга. Патогенез отека сложен. Ведущими считаются сосудистый и цитотоксический механизмы. Сосудистый механизм связан с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера, а цитотоксический — с изменением проницаемости клеточных мембран (Ferenci P., 1994; Donovan

J.P. et al., 1998). Клинически поражение ЦНС системы характеризуется широким спектром психоневрологических симптомов (изменение интеллекта, психики, моторно-вегетативной деятельности): от легких проявлений до выраженного делирия и комы (Ивашкин В.Т., 2005).

Следует отметить, что ПЭ является одним из прогностических факторов течения ПечН. Выживаемость больных в стационаре при ПЭ 0–I стадии приближается к 100%, при II стадии ПЭ — 60–75%, а при III–IV стадиях — около 30% (Буеверов А.О., 2003). Интересные данные представлены по изучению годичной выживаемости у пациентов с дебютом ПЭ. При анализе 111 случаев установили, что в течение первого года выживаемость составила 42%, а в течение трех лет — 23% (Bustamante J. et al., 1999).

Развитие ПечН вызывает отклонения в функционировании практически всех органов и систем пациента, при этом существенные изменения наблюдаются в деятельности сердечно-сосудистой системы.

Изменения кровообращения часто проявляются *гипердинамическим синдромом на фоне вазодилатации*, их развитие возможно при всех формах ПечН.

При ПечН часто регистрируют снижение артериального давления, обычно среднее АД ниже 85 мм рт. ст. Одновременно регистрируют уменьшение индекса общего сосудистого сопротивления ниже 1500 дин/с/см<sup>5</sup> и компенсаторное повышение сердечного выброса (сердечный индекс превышает 4 л/мин×м<sup>2</sup>). Есть данные, что степень артериальной гипотензии коррелирует с выраженностью ПечН и выживаемостью (Llach J. et al., 1988; Fernandez-Esparrach G. et al., 2001).

Патогенез гемодинамических расстройств при ПечН базируется на теории периферической вазодилатации (Arroyo V., Jimenez W., 2000; Laleman W. et al., 2005). Природа всех вазодилататоров, принимающих участие

в изменениях гемодинамики, до конца не установлена. Вероятно, большинство вазодилататоров (эндотоксины, простаглицлины, цитокины) образуется в кишечнике и в повышенных концентрациях попадает в системный кровоток (Moller S. et al., 1993). Это связано: 1) со снижением инактивации в поврежденных гепатоцитах, 2) с увеличением проницаемости слизистой кишечника при ПечН и 3) с портосистемным шунтированием.

Получены убедительные доказательства участия оксида азота (NO) в формировании системной вазодилатации у больных с ПечН (Wiest R., Groszmann R.J. 2002). Оксид азота оказывает мощное сосудорасширяющее действие, что является одной из причин компенсаторного увеличения сердечного выброса, развития асцита, ГРС и портальной гипертензии. NO синтезируется в эндотелии сосудов из L-аргинина. Механизм действия NO связан с инактивацией гуанилатциклазы. В эксперименте на животных введение ингибиторов NO-синтазы приводило к уменьшению вазодилатации и проявлений гипердинамической реакции кровообращения (Niederberger M. et al., 1995).

Системная гипотензия на фоне вазодилатации ухудшает кровоснабжение тканей и кислородный баланс. При ПечН общее потребление кислорода организмом и оксигенация тканей уменьшаются. Возрастает артериовенозная разница по кислороду, что объясняется шунтированием крови. Под воздействием сосудорасширяющих веществ происходит раскрытие большого количества существующих, но неактивных в норме артериовенозных анастомозов. Эффективный объем циркулирующей крови падает, за счет увеличения объема сосудистого русла формируется относительная гиповолемия. В результате указанных сдвигов активируются симпатическая и ренин-ангиотензиновая системы, происходит задержка натрия и воды, развитие асцита, возникает спазм почеч-

ных сосудов, что лежит в основе формирования ГРС. Циркуляторные нарушения сочетаются с ухудшением кровотока в органах и тканях. Тканевая гипоксия на уровне микроциркуляции соответственно приводит к накоплению лактата и развитию ацидоза. В конечном итоге на фоне снижения сократительной способности миокарда развивается гиподинамический тип кровообращения, который во многом определяет формирование полиорганной недостаточности при дисфункции печени (Rockey D.C., 2003; Laleman W. et al., 2005).

Ряд пациентов с ПечН предъявляют жалобы, характерные для заболевания легких. При осмотре на фоне телеангиэктазий и других клинических проявлений, связанных с патологией печени, отмечается «теплый» цианоз, изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол». Пациенты могут предъявлять жалобы на одышку, которая уменьшается в положении лежа (платипноэ). При исследовании газового состава крови выявляют гипоксемию и увеличение альвеолярно-артериального градиента по кислороду.

Компьютерная томография, сканирование легких с технецием, связанным с альбумином, ангиопульмонография позволяют выявить расширение сосудов легких, наличие артериовенозного шунтирования, утолщение стенок вен и капилляров. Дилатация сосудов легких сочетается с низким сопротивлением в них. Возникающие изменения стенок капилляров приводят к уменьшению диффузионной способности. В результате нарушается вентиляционно-перфузионное соотношение в легких, что является важным компонентом формирования гипоксии у больных с ПечН (Подымова С.Д., 1998; Sherlock K., 1988; Krowka M.J. et al., 1990).

Патология легких, связанная с тяжелым поражением печени, получила название *гепатопульмонального синд-*

рома (Lange P.A., Stoller J.K., 1995). Для ГПС характерны следующие признаки: ПечН, портальная гипертензия, дилатация сосудов легких, гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ мм Hg}$ , артериоальвеолярный градиент  $> 20 \text{ мм Hg}$ ) (Rodrigues-Roisin R. et al., 1992; Castro M., Krowka M.J., 1996; Abrams G.A. et al., 1998).

Основную роль в патогенезе ГПС отводят вазоактивным субстанциям, таким как NO. Кроме того, в формировании ГПС участвуют цитокины: фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерлейкин-6 (Khoruts A. et al., 1991; Fallon M.B. et al., 1997; Rodrigues-Roisin R., Barbera J.A., 1997). С увеличением концентрации NO связывают вазодилатацию сосудов легких, снижение сосудистого сопротивления, формирование стойких участков патологического расширения и образование артерио-венозных шунтов. Роль NO в патогенезе ГПС доказана в результате проведенных исследований у пациентов с ЦП до и после успешной трансплантации печени. Установлено, что после ТП концентрация NO в крови снижается, одновременно уменьшается внутрилегочное шунтирование, степень вазодилатации, повышается насыщение артериальной крови кислородом. Эти результаты подтверждают роль NO в патогенезе ГПС (Stoller J.K. et al., 1990; Rolla G. et al., 1998).

Под *портальной гипертензией* следует понимать синдром повышенного давления в бассейне воротной вены, связанный с нарушением кровотока в портальных сосудах, печеночных венах и нижней полой вене.

Система кровообращения в печени имеет свои особенности. Кровь в печень поступает из печеночной артерии ( $\approx 30\%$ ) и воротной вены ( $\approx 70\%$ ). Таким образом, печень имеет двойное кровоснабжение. По печеночной артерии поступает кровь с высоким насыщением гемоглобина кислородом (до 100%), а по воротной вене доставляется кровь с насыщением гемоглобина кислородом в 70%.

Суммарный кровоток составляет около 1500 мл/мин. В венозной системе выделяют приводящие и отводящие вены. Основной приводящей веной является воротная. Отток крови из печени происходит по печеночным венам, впадающим в нижнюю полую вену. В физиологических условиях практически вся портальная кровь оттекает по печеночным венам, однако при ЦП этот показатель может снижаться до 20%. Воротная вена связана многочисленными анастомозами с полыми венами (портокавальные анастомозы), к которым относят: анастомозы с венами пищевода и венами желудка, прямой кишки, околопупочными венами и венами передней брюшной стенки. Анастомозы играют важную роль в развитии коллатерального кровообращения при нарушениях оттока в системе воротной вены. Особенно хорошо выражены портокавальные анастомозы в области прямой кишки, где они формируются с системой нижней полой вены. На передней брюшной стенке имеются анастомозы с системами верхней и нижней полых вен, в области пищевода — анастомозы с системой верхней полой вены. Печеночные вены относятся к отводящей сосудистой системе печени, они впадают в нижнюю полую вену.

Патогенез портальной гипертензии связан с повышением гидромеханического сопротивления соответствующего участка сосудистого русла. В норме давление в портальной вене составляет около 3–7 мм рт. ст., портальную гипертензию диагностируют при давлении, превышающем 12 мм рт. ст. При повышении портального давления градиент между ним и давлением в нижней полой вене увеличивается и становится более 2–6 мм рт. ст. Повышение сопротивления портальному кровотоку приводит к образованию портосистемных коллатералей. По ним отводится часть портального кровотока от печени, что способствует уменьшению портальной гипертензии, но не полному ее устранению.

Давление в портальной системе можно выразить следующим уравнением  $P = Q \times R$ , из которого следует, что давление крови в портальной системе равно произведению объема кровотока на сопротивление. Поэтому повышение давления может произойти как за счет увеличения объема кровотока, так и за счет сопротивления. При пропорциональном уменьшении одного фактора и увеличении другого давление не меняется (Хендерсон Д.М., 2005). Давление в портальной системе в основном увеличивается за счет повышения сосудистого сопротивления, увеличение объемной скорости кровотока, наблюдаемое при гипердинамическом синдроме, менее значимо. Повышение сосудистого сопротивления обусловлено в основном уменьшением площади сечения (диаметра) сосудов. В норме возрастание сосудистого сопротивления наблюдают при сокращении гладкомышечных волокон стенки сосудов под влиянием нервной и гуморальной регуляции. При заболеваниях увеличение сосудистого сопротивления в портальной системе может возникать из-за сдавления сосуда извне вследствие тромбоза, а также сужения просвета сосудов при избыточном отложении в их стенках коллагена.

Существующая классификация портальной гипертензии основана на данных о локализации блокады портального кровотока. В соответствии с этим выделяют следующие формы портальной гипертензии:

- 1) надпеченочная;
- 2) внутрипеченочная;
- 3) подпеченочная.

Надпеченочная форма портальной гипертензии связана с блокадой печеночного оттока. Она чаще всего возникает при синдроме Бадда—Киари. Исходом этого состояния часто является ЦП.

Подпеченочная форма портальной гипертензии обусловлена блокадой портального притока. Выделяют

первичную подпеченочную портальную гипертензию, возникающую при тромбозе воротной вены, и вторичную подпеченочную портальную гипертензию, которая является следствием вовлечения сосудов воротной вены в окклюзионный процесс при новообразованиях или воспалении поджелудочной железы. Для этих процессов характерно развитие портокавальных и порто-портальных анастомозов.

Наиболее часто развивается внутрипеченочная портальная гипертензия, возникающая при цирротической трансформации печени. При ЦП происходит существенная перестройка клеточной и сосудистой архитектоники печени. Узловая регенерация печени нарушает нормальную дренажную функцию ветвей печеночных вен. Дополнительно к указанному, в результате замещения паренхимы печени соединительной тканью происходит редукция внутрипеченочных разветвлений воротной вены, приводящая к повышению давления в системе воротной вены и активному функционированию портокавальных анастомозов. При изменении нормальной структуры печени существенные изменения претерпевает и синусоидальная сеть печеночных долек. При этом происходит формирование анастомозов между ветвями воротной вены, печеночной артерии с ветвями печеночных вен, т. е. развиваются прямые портопеченочные шунты. Таким образом, коллатеральное кровообращение при ЦП осуществляется не только по внутрипеченочным шунтам, но и по внепеченочным портокавальным анастомозам. Значительная часть крови при этом проходит через печень, минуя активную паренхиму. Редукция эффективного печеночного кровотока может достигать 50%. Кровообращение в обход активной паренхимы печени значительно ухудшает метаболизм печеночных клеток. При ЦП за счет сужения артериального русла печени происходит перераспределение кровотока в пользу

селезенки. Увеличение притока крови по селезеночной артерии и затруднение оттока по селезеночной вене приводит к увеличению селезенки.

Необходимо указать, что клинические проявления синдрома портальной гипертензии разнообразны, но чаще всего регистрируют ВРВ пищевода и желудка, а также увеличение селезенки, асцит и печеночную энцефалопатию.

Для клиницистов очень важным диагностическим критерием является проявление признаков портальной гипертензии в виде кровотечений из расширенных вен пищевода и желудка. Летальность при этом состоянии, в зависимости от тяжести поражения печени, достигает 30%. При повышении давления постепенно происходит варикозная трансформация вен и развивается васкулопатия. На фоне прогрессирующего ухудшения условий оттока крови из бассейна воротной вены возникают портальные гипертонические кризы, которые являются пусковым механизмом кровотечений из ВРВ пищевода и желудка.

Риск кровотечений зависит от уровня портального давления. Порог в 12 мм рт. ст. обычно является критическим для возникновения кровотечений, именно на эти цифры ориентируются при лечении портальной гипертензии. Риск разрыва венозной стенки коррелирует с ее напряжением и описывается по закону Лапласа, в соответствии с которым напряжение стенки (Т) определяется как градиент между внутрисосудистым (Рi) и внесосудистым (Рe) давлением (Рi - Рe) и отношением радиуса сосуда (r) к толщине сосудистой стенки (w):

$$T = (P_i - P_e) \times r/w$$

Эндоскопическая оценка риска кровотечений зависит от размеров поражения вен и наличия признаков высокого напряжения их стенки (кровяные кисты, вишнево-красные пятна).

Развитие спленомегалии при портальной гипертензии связано с затруднением оттока крови от селезенки. Гиперспленизм характеризуется возникновением цитопенического синдрома: тромбоцитопения, лейкопения, анемия. Это обусловлено повышенным депонированием и разрушением клеток крови в селезенке.

В основе развития *отечно-асцитического* синдрома лежит взаимодействие ряда факторов: портальной гипертензии, гипоальбуминемии, нарушений системной гемодинамики и нейрогуморального равновесия. Механизмы возникновения асцита, к сожалению, до конца не выяснены, в то же время портальная гипертензия, несомненно, является важным фактором, предрасполагающим к его развитию. В результате возрастания гидростатического давления при внутривенной портальной гипертензии происходит трансудация жидкости в лимфатические сосуды (Подымова С.Д., 1998; Радченко В.Г. и др., 2005). По некоторым данным, у больных ЦП скорость лимфообразования увеличивается и достигает 20 л/сут (Witte M.H. et al., 1971). На начальных этапах данный процесс способствует разгрузке венозной сети. Однако, когда скорость образования печеночной лимфы начинает превышать способность лимфатических протоков возвращать ее в общий кровоток, развивается недостаточность лимфообращения, приводящая к накоплению лимфы в брюшной полости в виде асцита (Радченко В.Г. и др., 2005).

При ХПечН в результате снижения синтетической функции печени развивается гипопротеинемия и, как следствие данного процесса, гипоальбуминемия, что приводит к снижению онкотического давления и играет также важную роль при формировании асцита.

Одновременно с указанным в организме больного происходит накопление эндогенных вазодилататоров, вызывающих снижение системного сосудистого сопро-

тивления и открытие артериовенозных анастомозов (Moller S. et al., 1993).

Таким образом, при ПечН происходит повышение давления в портальной системе, расширение висцеральных и периферических сосудов с открытием артериовенозных шунтов, а также развивается гипоальбуминемия. Уменьшение наполнения центрального артериального русла и эффективного объема крови вместе с активацией симпатической нервной системы вызывают снижение почечного кровотока (Henriksen J.H., Ring-Larsen H., 1994). В результате этих процессов стимулируется активность нейрогуморальных факторов и в первую очередь секрета ренина с последующим синтезом ангиотензина и повышением освобождения антидиуретического гормона и альдостерона, что ведет к возрастанию реабсорбции натрия и задержке воды в тканях. Эти процессы в конечном итоге приводят к формированию отеков и асцита (Moller S., 1998; Rockey D., 1997).

Для дифференциальной диагностики природы асцита (застойная сердечная недостаточность, туберкулез, карциноматоз) рассчитывают сывороточно-асцитический альбуминовый градиент (СААГ).

СААГ = альбумин сыворотки - альбумин асцитической жидкости

Значение СААГ 1,1 г/дл и больше при содержании белка в асцитической жидкости менее 2,5 г/дл характерно для асцита, обусловленного портальной гипертензией.

У ряда больных с ПечН может происходить инфицирование асцитической жидкости без видимых причин с развитием *спонтанного бактериального перитонита*. Это осложнение выявляется у 7–31% больных с асцитом (Thuluvath P.J. et al., 2001). В 2/3 случаев у пациентов высеваются грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, реже в 10–20% случаев – грамположи-

тельные кокки *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, описаны случаи и грибковой этиологии заболевания (*Candida albicans*) (Федосьина Е.А., Маевская М.В., 2007).

Для возникновения спонтанного бактериального перитонита необходимо попадание микроорганизмов в асцитическую жидкость. Инфицирование происходит двумя путями: гематогенным и транслокационным. В последнее время основной акцент делается на пассаж микроорганизмов из кишечника. Проникновению микробов в кровеносное русло способствует нарушение проницаемости кишечной стенки, наблюдаемое при ПечН. У больных ПечН были выявлены микроскопические и ультраструктурные изменения стенки кишечника, с которыми можно связать ее повышенную проницаемость для бактерий (Such J. et al., 2001; Pascual S. et al., 2003). Вместе с тем патогенез спонтанного бактериального перитонита до конца не изучен. Важную роль в возникновении спонтанного бактериального перитонита у больных ПечН играет снижение защитных механизмов асцитической жидкости. Частота случаев развития перитонита также зависит от концентрации белков в асцитической жидкости, факторов комплемента и опсонической активности. Высказывается точка зрения, что при увеличении объема асцитической жидкости уменьшение содержания в ней иммуноглобулинов и комплемента может быть связано не только со снижением их синтеза, но и с эффектом дилуции. В результате диуретической терапии возможно повышение концентрации общего белка и бактерицидных свойств асцитической жидкости (Федосьина Е.А., Маевская М.В., 2007).

Для клинической картины спонтанного бактериального перитонита характерны: боль в животе без четкой локализации, лихорадка, рвота и нарастание признаков ПЭ в отсутствии видимых провоцирующих факторов. Возможно и стертое течение перитонита без явной кли-

нической симптоматики. В этом случае диагноз ставится лишь при случайном исследовании асцитической жидкости. Это объясняется превалированием признаков ПЭ за которой не выявляется другая симптоматика (Evans L.T. et al., 2001; Arroyo V. et al., 2002).

При установлении диагноза, кроме клинической симптоматики и отсутствия интраабдоминального источника инфекции, учитываются следующие лабораторные данные, полученные при исследовании асцитической жидкости: положительный посев (обычно мономикробная культура), содержание нейтрофилов более 250 в 1 мм<sup>3</sup>. В среднем у 15% пациентов асцитическая жидкость самостоятельно становится стерильной, однако, несмотря на это, необходимо как можно раньше начинать антибактериальную терапию.

Основными предрасполагающими факторами возникновения спонтанного бактериального перитонита служат тяжелое поражение печени и желудочно-кишечное кровотечение. Наличие в анамнезе инфицирования асцитической жидкости значительно увеличивает риск повторного эпизода заболевания (Thuluvath P.J. et al., 2001; Arroyo V. et al., 2002).

Спонтанный бактериальный перитонит необходимо дифференцировать от вторичного бактериального перитонита, обусловленного интраабдоминальным инфицированием (перфорация полого органа, аппендицит, абсцесс).

У пациентов на фоне тяжелой ПечН и портальной гипертензии возможно возникновение опасного осложнения, связанного с поражением почек и развитием почечной недостаточности. Данное состояние получило название *гепаторенального синдрома* (Epstein M., 1999; Dagher L., Moore K., 2001; Gines P. et al., 2003).

В 1994 году на согласительной конференции Международного клуба асцита было предложено следующее

определение гепаторенального синдрома: «ГРС – это клиническое состояние, развивающееся у больных с хроническими заболеваниями печени, с выраженной ПечН и портальной гипертензией, а также характеризующееся нарушением функции почек, артериального кровообращения и активности эндогенной вазоактивной системы». В почках при этом развивается выраженное сужение сосудов, приводящее к снижению уровня гломерулярной фильтрации. Во внепочечном кровотоке преобладает артериолярная вазодилатация, ведущая к уменьшению общего сосудистого сопротивления и артериальной гипотонии (Arroyo V. et al., 1996). В настоящее время ГРС рассматривают как функциональное расстройство, поскольку нет характерного для него морфологического субстрата. Почки пациентов от больных с ГРС, пересаженные больным без патологии печени, функционируют нормально.

По современным представлениям в основе ГРС лежит целый ряд факторов, включающих портальную гипертензию и нарушения артериального кровообращения, которые приводят к активации эндогенных вазоактивных систем и снижению скорости клубочковой фильтрации. При этом функция почечных канальцев не нарушается (Colombato L. et al., 1991; Sen S. et al., 2002; Gines P. et al., 2003).

У ряда пациентов ГРС может возникать даже при компенсированной форме ХПечН на фоне желудочно-кишечного кровотечения, сепсиса, гиповолемии или интенсивного применения диуретиков (Epstein M. et al., 1985). В результате снижения объема циркулирующей крови происходит активация симпатической нервной системы, что приводит к выраженной вазоконстрикции артерий почек и уменьшению почечного кровотока. Показано, что эффектом вазоконстрикции сосудов почек могут обладать эндотоксины, поступающие в системный кровоток в результате портосистемного шунтирования

(Lang F. et al., 1991; Henriksen J.H., Ring-Larsen H., 1994). В ответ на вазоконстрикцию усиливается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Повышенная концентрация ренина вызывает спазм гладкомышечных клеток, что еще больше усиливает вазоконстрикцию. Альдостерон увеличивает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и, как следствие, воды. У пациентов с ПечН, осложненной ГРС, отмечено повышение концентрации эндотелина-1 в плазме крови, который вырабатывается клетками эндотелия и оказывает дополнительное вазоконстриктивное действие за счет влияния на гладкомышечные клетки (Moore K. et al., 1991; Uchihara M. et al., 1992; Moller S. et al., 1993). Другими веществами, обладающими эффектом вазоконстрикции, являются тромбоксан А<sub>2</sub>, лейкотриены С<sub>4</sub> и D<sub>4</sub>, продукция которых при ГРС повышается (Zipser R.D. et al., 1984; Moore K. et al., 1992).

Таким образом, в основе патогенеза ГРС лежит уменьшение объема циркулирующей крови, эндотоксемия, приводящая к активации симпатической нервной системы и вазоконстрикции почечных артерий. В результате активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система и возникает дисбаланс между вазоконстрикторным и вазодилаторными метаболитами.

К основным диагностическим критериям ГРС относят (Arroyo V. et al., 1996):

- 1) острую или хроническую патологию печени и портальную гипертензию;
- 2) снижение скорости клубочковой фильтрации, креатинин плазмы  $>225$  мкмоль/л или клиренс креатинина  $<40$  мл/мин;
- 3) отсутствие других причин для развития почечной недостаточности;
- 4) отсутствие улучшения функции почек после отмены диуретиков или внутривенного введения 1,5 литров изотонического раствора хлорида натрия;

5) протеинурия  $<0,5$  г/сут, отсутствие УЗИ-доказательств паренхиматозного поражения почек.

Дополнительными критериями ГРС являются:

- 1) объем мочеотделения  $<500$  мл/сут;
- 2) содержание натрия в моче  $<10$  ммоль/л;
- 3) осмоляльность мочи  $>$  осмоляльности плазмы;
- 4) эритроциты в моче  $<50$  клеток в поле зрения;
- 5) уровень натрия сыворотки крови  $<130$  ммоль/л.

В настоящее время различают два типа ГРС в зависимости от интенсивности проявления почечной недостаточности. Для ГРС 1-го типа характерно острое начало и прогрессивное ухудшение функции почек. При этой форме летальность в течение 2 недель достигает 80%. Возникновение 1-го типа ГРС часто провоцируется желудочно-кишечными кровотечениями или инфекцией. Развитие ГРС 2-го типа обычно регистрируют у больных с тяжелым асцитом, рефрактерным к диуретикам, почечная недостаточность при этом развивается медленно, а средняя продолжительность выживания составляет 6 мес.

Печеночная недостаточность часто осложняется нарушениями иммунитета и возникновением септических осложнений. При этих состояниях регистрируют возрастание в плазме крови уровня цитокинов. Показано, что фактор некроза опухоли и интерлейкин-6 способствуют повреждению гепатоцитов и прогрессированию полиорганной недостаточности (Awad S.S. et al., 1999; Shakil A.O. et al., 1999).

Изменения гемостаза при ПечН возникают в результате нарушения синтетической функции печени и снижения числа тромбоцитов при их повышенном депонировании и разрушении в селезенке. У больных с ПечН, как правило, регистрируют снижение факторов протромбинового комплекса и основных ингибиторов коагуляции – АТ-III, белков С и S, кофактора II гепари-

на, уровень которых коррелирует с нарушением функции печени (Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Plevris J.N. et al., 1998). Поражение печени может сопровождаться образованием неполноценных белков и факторов свертывания, наиболее часто при этом обнаруживают признаки дисфибриногенемии. В результате уменьшения синтеза факторов гемостаза и/или в результате их повышенного потребления возможно возникновение кровоизлияний и кровоподтеков на коже, в подкожной клетчатке, кровоточивость десен, носовые кровотечения и гематурия. При лабораторном контроле отмечают снижение числа тромбоцитов, удлинение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени, а на поздних стадиях ПечН и уменьшение концентрации фибриногена. Нередко ПечН осложняется развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Кровоточивость при внутрисосудистом свертывании крови частично объясняется снижением клиренса и избыточным накоплением продуктов деградации фибрин/фибриногена вследствие неполноценности ретикулоэндотелиальной системы, наблюдаемое при печеночной дисфункции.

При возникновении кровотечений назначают препараты витамина К<sub>1</sub>, свежеразмороженную плазму, а при возникновении тромбоцитопении показано переливание тромбоцитарной массы.

Таким образом, при развитии печеночной дисфункции наблюдается поражение других органов и систем. При декомпенсации ПечН часто формируется полиорганная недостаточность, что и является непосредственной причиной смерти больных.

## Глава 5. Методы терапии печеночной недостаточности

При выработке тактики терапии ПечН необходимо исходить из целого ряда условий, определяющих развитие патологического процесса в печени. Учитывая универсальную роль печени в процессах метаболизма в организме, следует помнить, что массивное повреждение и некроз гепатоцитов приводят к нарушению синтетической, метаболической и дезинтоксикационной функций печени. Прогрессирующая потеря функционирующих гепатоцитов способствует развитию осложнений ПечН: энцефалопатии и комы, отека головного мозга, почечной и легочной недостаточности, сепсиса, кровотечения, сердечно-сосудистой недостаточности, которые могут являться причиной смерти пациентов с ПечН (Zimmerman J.E. et al., 1996; de Mendonca A. et al., 2000).

Традиционная (консервативная) терапия ПечН в первую очередь основана на мерах по устранению этиологического фактора, вызвавшего декомпенсацию ПечН: остановку желудочно-кишечного кровотечения, ликвидацию анемии, инфекции, отказ от алкоголя. В ряде случаев обострение ПечН связано с результатами ятрогенных воздействий: использования больших доз диуретиков, седативных средств и/или анальгетиков. Поддерживающее медикаментозное и симптоматическое лечение включает инфузионную и лекарственную терапию водно-электролитных и волемических нарушений,

меры по снижению уровня аммиака в крови, стерилизацию кишечника, лечение коагулопатии и ограничение поступления белка в организм больного.

Достаточно часто медикаментозное лечение ПечН при выраженной дисфункции печени неэффективно, в связи с чем используют различные ЭМЛ: ПА, ПС, ГС, ГФ, ГД, которые применяются в целях временной замены детоксицирующей функции пораженной печени (Журавлев С.В., 2004; Mitzner S.R. et al., 2002). Использование отдельных методов ЭМЛ является предметом дискуссий. Это связано с возможным негативным влиянием отдельных видов экстракорпоральной детоксикации на течение ПечН (Shiga Y. et al., 1998). В последнее время все большее распространение получают новые виды ЭМЛ – МАРС и системы Prometheus.

В любом случае основными целями медикаментозной терапии и ЭМЛ являются замещение скомпromетированной функции печени до тех пор, пока не произойдет максимально возможная регенерация клеток печени, или для поддержания жизни пациента в ожидании трансплантации печени. В последние 20 лет при глубоком необратимом поражении печени стали проводить трансплантацию донорского органа. Однако пересадка печени не может полностью решить проблемы пациентов с ПечН. Это связано как с техническими моментами подбора органа и выполнения оперативного вмешательства (несовместимость, реакции отторжения трансплантата), так и с возрастающим несоответствием между количеством доноров и реципиентов (Sorkine P. et al., 2001).

Лечение больных с ОПечН и декомпенсацией ХПечН должно проводиться в условиях отделений интенсивной терапии. Ведение больных в этих состояниях предусматривает поддержание основных жизненно важных функций организма (Stravitz R.T. et al., 2007).

Интенсивная терапия проводится в условиях постоянного мониторинга уровня сознания и степени энцефалопатии, показателей гемодинамики (ЧСС, АД, ЦВД), дыхания (ЧДД, SaO<sub>2</sub>), Нв и Нt, электролитных показателей (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>), уровня гликемии, биохимических анализов, коагулограммы и др. При развитии дыхательной недостаточности необходимо обеспечить адекватную искусственную вентиляцию легких.

В задачи инфузионной терапии входит: восполнение объема циркулирующей крови, нормализация микроциркуляции, коррекция водно-электролитных и кислотно-основных нарушений, уменьшение уровня интоксикации за счет дилуции токсинов и стимуляции диуреза. Инфузионная терапия проводится растворами кристаллоидов, глюкозы, крахмалов, декстранов. При выраженной коагулопатии коррекцию волевических нарушений целесообразно осуществлять растворами желатина в связи с их минимальным влиянием на гемокоагуляцию. Для устранения нарушений в системе гемостаза может потребоваться переливание плазмы, при выраженной анемии – эритроцитарная масса. При угнетении сократительной способности миокарда назначают препараты с инотропным действием – допамин, добутамин. Развитие полиорганной недостаточности требует соблюдения всех принципов ведения больных в критических состояниях.

Необходимо отметить, что лечение больных с ПечН имеет ряд особенностей, которые обусловлены патогенезом развития печеночной дисфункции.

Следует уделять особое внимание проблемам нутритивной поддержки у больных с патологией печени, поскольку при возрастании белковой нагрузки на печень могут усугубляться признаки ПЭ. Соблюдение диеты больными с ПечН приводит к уменьшению образования аммиака и других токсинов в толстой кишке и соответствующему снижению гипераммониемии (Ferenci P. et al., 1996).

В острых случаях целесообразно полностью исключить белок из пищи на несколько дней, но необходимо помнить, что длительное и резкое ограничение белка в свою очередь способствует распаду эндогенных протеинов, ведущему к повышению азотсодержащих соединений в крови. В случаях хронической ПЭ рекомендуется ограничить потребление белка до 1 г на 1 кг массы тела, а при прогрессировании ПЭ до III–IV стадии — до 20–30 г/сут. Во время выздоровления содержание белка увеличивают на 10 г/сут через день. После ликвидации признаков ПЭ количество вводимого в организм белка может быть увеличено до 80–100 г/сут. Предпочтение следует отдавать растительным белкам, поскольку они имеют меньший аммониегенный эффект и содержат небольшое количество ароматических аминокислот (Топорков А.С., 2005; Uribe M. et al., 1982). В то же время энергетическая поддержка должна быть адекватной (приблизительно 2000 ккал/сут) и обеспечиваться в основном за счет углеводов (Журавлев С.В., 2004).

Имеются специальные смеси для проведения энтерального питания, например Нутриэн Гепа (Нутритек, Россия). Это специализированная смесь с повышенным содержанием разветвленных и пониженным — ароматических аминокислот, предназначенная для использования у пациентов с ОПечН, ХПечН и ПЭ. По количеству и качеству питательных веществ смесь соответствует современным подходам к предупреждению и лечению белково-энергетических нарушений у больных ПечН с целью нормализации азотистого баланса, питательного статуса, разрешения ПЭ. В одном литре продукта содержится 26 г белка, 24 г жиров, 170 г углеводов. Белок представлен на 50% легкоусвояемым нативным белком молока с соотношением казеин/сывороточный белок равным 1:1 и на 50% смесью кристаллических аминокислот L-лейцина, L-изолейцина, L-валина в соотношении 9:5:4. Жиры включают смесь среднецепочеч-

ных триглицеридов (50%) с натуральными растительными маслами. Отношение среднецепочечных триглицеридов к длинноцепочечным (МСТ/ЛСТ) составляет 1:1. Углеводы включают смесь мальтодекстрина и сахарозы.

При невозможности энтеральной поддержки необходимо проводить парентеральное питание — потребности в энергии восполняются концентрированной глюкозой (20–40% растворы), возможно дополнительное введение жировых эмульсий в дозе 250 мл липофундина МСТ/ЛСТ (В. Braun). Для обеспечения потребностей в белках переливают специальные растворы аминокислот для парентерального введения — Аминостерил Гепа 5 и 8% (Fresenius Kabi) и Аминоплазмаль Гепа 10% (В. Braun). Эти растворы содержат повышенное количество аминокислот с разветвленной цепью — изолейцин, лейцин, валин и уменьшенное количество ароматических аминокислот — фенилаланин, тирозин, триптофан.

По общепринятому мнению, основную роль в развитии ПЭ при ПечН играет аммиак, поэтому была разработана медикаментозная тактика, направленная на уменьшение образования и абсорбции аммиака в толстом кишечнике, а также нейтрализацию аммиака в печени, тканях и крови. В соответствии с этим выделяют три группы используемых препаратов: 1) препараты, уменьшающие поступление аммиака из толстого кишечника (стерилизация кишечника, невсасывающиеся антибиотики, синтетические дисахариды); 2) препараты, связывающие аммиак в крови (бензоат натрия и фенилацетат); 3) препараты, стимулирующие обезвреживание аммиака в печени и мышцах (L-орнитин-L-аспартат, гепасол А) (Надинская М.Ю., 2001).

Для подавления флоры кишечника, которая продуцирует аммиак и другие токсины, назначают прием антибиотиков (рифаксимин из группы рифампицина, метронидазол, ципрофлоксацин, ванкомицин) (Надинская

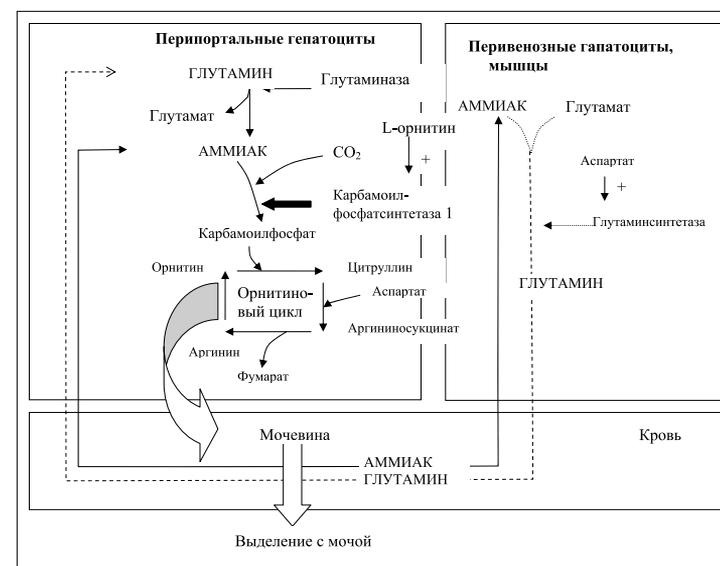
М.Ю., 2001). Наиболее часто в практике используются метронидазол – 800 мг/сут, ванкомицин – 0,6–2,0 г/сут и ципрофлоксацин – 500 мг/сут. Длительность терапии антибактериальными препаратами обычно составляет 5 суток. Назначение антибиотиков сочетают с применением высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении. Санация кишечника с целью удаления азотсодержащих субстанций особенно актуальна при желудочно-кишечных кровотечениях.

В современной клинике успешно применяют лактулозу (дюфалак) – синтетический дисахарид, который способствует уменьшению образования в кишечнике аммиака. В толстой кишке лактулоза расщепляется на молочную и уксусную кислоты. Препарат снижает pH в кишечнике и подавляет жизнедеятельность аммонийгенных бактерий, тем самым снижая продукцию аммиака. Доза препарата подбирается индивидуально и в среднем составляет 30–120 мл/сут. При необходимости лактулозу можно вводить ректально по 300 мл сиропа, растворенного в 700 мл воды в виде очистительных клизм (Топорков А.С., 2005).

Препаратами, связывающими аммиак в крови, являются натрия бензоат и натрия фенилацетат, которые нейтрализуют аммиак с образованием соответственно гиппуровой кислоты и фенилацетилглутамина. Эффективность применения указанных препаратов при ПЭ соответствует лактулозе. Наиболее часто они используются при врожденных дефектах цикла синтеза мочевины. Эффект, как правило, наступает быстро, однако он не продолжителен (Надинская М.Ю., 2001; Ивашкин В.Т., 2005).

К препаратам, усиливающим метаболизм аммиака в организме больного, относятся L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц), α-кетоглюконат орнитина, Гепасол А («Немофарм D.D.», Югославия). В основе эффекта действия этих лекарственных средств лежит эффект стимуляции обезвреживания аммиака в печени и мышцах.

В настоящее время наиболее изученным и широко применяемым препаратом с таким механизмом действия является Гепа-Мерц, представляющий собой стабильную соль двух аминокислот L-орнитина и L-аспартата. L-орнитин активирует в перипортальных гепатоцитах карбоамилфосфатсинтетазу I – ведущий фермент синтеза мочевины. Кроме того, L-орнитин и L-аспартат являются субстратами цикла синтеза мочевины и глутамина. Синтез глутамина активируется не только в печени, но и в мышцах. Сказанное наиболее важно для больных ЦП, когда активность ферментов орнитинового цикла снижена, а синтез глутамина в мышцах является основной реакцией обезвреживания аммиака (Надинская М.Ю., 2001; Kircheis G. et al., 1997). Механизм действия Гепа-Мерц представлен на рис. 5.1.



**Рис. 5.1. Механизм действия Гепа-Мерц (L-орнитин, L-аспартат) на основе обмена аммиака (по Haussinger с изменениями)**

При проведении лечения препаратом Гепа-Мерц используют следующую схему: на 1-м этапе препарат вводят внутривенно по 20 г в сутки в течение 7 дней, на 2-м этапе препарат применяют перорально по 18 г в сутки в течение 14 дней. Необходимо заметить, что клиническая эффективность препаратов, содержащих L-орнитин и L-аспартат, при лечении всех стадий ПЭ достаточно высока.

Кетоглюконат орнитина вводят внутривенно в дозе 15–25 г/сут или внутримышечно – 2–6 г/сут в зависимости от тяжести ПЭ. Механизм гипоаммониемического действия схож с таковым Гепа-Мерц.

Препарат «Гепасол А» позиционируется фирмой производителем как специальное средство для парентерального питания. В состав препарата входят L-аргинин, аспарагиновая кислота, сорбит, L-яблочная кислота, витамины и электролиты. Энергетическая ценность 1000 мл составляет 200 ккал. Однако основным лечебным действием гепасола А служит его способность снижать выраженность гипераммониемии. L-аргинин и аспарагиновая кислота относятся к числу важных субстратов орнитинового цикла синтеза мочевины, который происходит в печени. Яблочная кислота служит основой для пополнения запасов аспарагина в организме. Показаниями к назначению являются ПЭ на фоне острых и хронических заболеваний печени, ПЭ после наложения портосистемных анастомозов. Отмечен положительный эффект от применения Гепасола А у больных с ПЭ I–II стадии. Однако при углублении тяжести ПЭ больных переводили на терапию L-орнитином-L-аспартатом (Топорков А.С., 2005; Шульпекова Ю.О. и др., 2005).

Согласно современным представлениям о патогенезе ПечН, и в том числе ПЭ, была выделена группа лекарственных средств, механизм действия которых направлен на уменьшение тормозных процессов в ЦНС. Одним из них является антагонист бензодиазепиновых рецепторов

– флумазенил (Basile A.S. et al., 1991). Флумазенил на начальных этапах лечения вводят внутривенно, после улучшения состояния больного переходят на пероральный прием препарата. Применение флумазенила у 560 пациентов с ПечН, осложненной ПЭ, вызвало уменьшение степени выраженности энцефалопатии приблизительно у 15% пациентов, в контрольной группе улучшение наступило только у 3% пациентов (Barbato G. et al., 1998).

В основе мероприятий, направленных на лечение отечно-асцитического синдрома, лежит уменьшение потребления поваренной соли (не более 22 ммоль/сут), ограничение жидкости, постельный режим, использование диуретической терапии и/или парацентеза (Силивончик Н.Н., 2001).

Эффект от начальной терапии асцита, как правило, хороший. Однако при дальнейшем лечении нельзя исключить возникновения ПЭ и почечной недостаточности.

Показаниями к лечению асцита являются: 1) асцит неясного генеза, 2) большой асцит, сопровождающийся болями в животе и одышкой, 3) напряженный асцит с изъязвлением и угрозой разрыва пупочной грыжи. В процессе лечения необходимо контролировать количество вводимого больному натрия (как энтерально, так и парентерально), баланс жидкости, уровень электролитов в плазме и суточную экскрецию натрия.

В современной практике при терапии асцита применяют две основные группы мочегонных средств: петлевые (салуретики) и дистальные (калийсберегающие) диуретики.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, тиазиды) действуют на всем протяжении восходящего отдела петли нефрона (петли Генле) и угнетают реабсорбцию ионов хлора и натрия. Они также усиливают выделение ионов калия. Однако в связи с сильным и быстро наступающим эффектом при их назначении возникают

электролитные сдвиги, что может привести к развитию аритмии, уменьшению сердечного выброса и артериальной гипотензии. При использовании рассматриваемых препаратов дополнительно применяют лекарственные средства, содержащие соли калия.

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, альдактон, верошпирон, триамтерен) являются слабыми калийсберегающими натрийуретиками. Они действуют в области дистальных канальцев, оказывая менее выраженное диуретическое действие, однако не вызывают гипокалиемии. Следует учитывать, что при длительной монотерапии калийсберегающими диуретическими препаратами возможно проявление побочных эффектов, связанных с развитием гиперкалиемии.

Препаратом выбора при лечении отечно-асцитического синдрома является спиронолактон (верошпирон). На начальных этапах назначают малые дозы (50 мг/сут), при недостаточном эффекте суточную дозу повышают до 200 мг/сут и в редких случаях возникает необходимость повысить дозу до 400 мг/сут. Если применение спиронолактона не приводит к желаемому эффекту, то дополнительно назначают фуросемид в суточной дозе 40–80 мг. При необходимости дозу постепенно повышают до 240 мг (Глезер Г.А., 1993; Fogel M.R. et al., 1981). Сообщается, что ограничение натрия и комбинирование (петлевые и калийсберегающие) диуретических препаратов эффективно у 90% больных асцитом (Runyon B.A., 1998).

Следует отметить, что диуретическая терапия малоэффективна у больных с почечной недостаточностью, на фоне лечения подобных пациентов отмечают прогрессирование ПЭ, гипотонию и уремию.

Необходимо помнить, что уровень реабсорбции асцитической жидкости ограничен 700–900 мл в сутки. При усилении диуреза (более 2 л/сут) кроме асцитической

жидкости больной теряет и значительное количество внеклеточной жидкости, что приводит к снижению наполнения сосудистого русла и уменьшению отеков. При разрешении отеков и продолжении стимуляции диуреза, в случае превышения лимита реабсорбции асцита, развиваются явления гиповолемии, способствующие снижению почечного кровотока и развитию ГРС (функциональной почечной недостаточности). К осложнениям диуретической терапии можно также отнести и усиление проявлений ПЭ, которое связывают с развитием гипокалиемического гипохлоремического алкалоза.

В ряде случаев эффект от диуретиков отсутствует, в этом случае асцит считают рефрактерным. При этом снижение массы тела не превышает 200 г в сутки, а суточная экскреция натрия составляет 50 ммоль, несмотря на введение больших доз спиронолактона и фуросемида (Argo V. et al., 1996). Одним из методов лечения рефрактерного асцита является парацентез (Salerno F., 1987). Парацентез подразумевает удаление до 4–5 литров жидкости из брюшной полости у больных с асцитом с одновременным внутривенным введением 10–20% раствора альбумина из расчета 6–8 г белка на 1 л удаляемой жидкости. Большинство специалистов считают возможным одномоментную эксфузию 6, 8 или 10 л содержимого брюшной полости с параллельным введением раствора альбумина. Удаление асцитической жидкости без адекватного восполнения объема циркулирующей плазмы приводит к гиповолемии и, как следствие, к почечной недостаточности. Использование для плазмозамещения растворов декстрана менее эффективно, чем альбумина (Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Gines A. et al., 1993). Для проведения парацентеза установлены следующие показания и противопоказания (табл. 12).

Удаление асцитической жидкости при парацентезе не приводит к излечению асцита. Эта процедура лишь вре-

менно улучшает самочувствие больного. Поэтому парацентез является лишь одним из компонентов терапии.

Таблица 12

## Показания и противопоказания для парацентеза

Показания к парацентезу	Противопоказания к парацентезу
Напряженный асцит	Асцит у больных ЦП группы С по Чайлду-Пью
Сочетание асцита с отеками	Уровень ПТИ ниже 40%
Асцит у больных ЦП группы В по Чайлду-Пью	Уровень билирубина выше 170 ммоль/л
Уровень ПТИ выше 40%	Количество тромбоцитов менее 40000 в 1 мм <sup>3</sup>
Уровень билирубина ниже 170 ммоль/л	Уровень креатинина в плазме более 3 мг/%
Количество тромбоцитов более 40000 в 1 мм <sup>3</sup>	Суточная экскреция натрия менее 10 ммоль
Уровень креатинина в плазме менее 3 мг/%	Терминальная стадия почечной недостаточности
Суточная экскреция натрия более 10 ммоль	

В ряде случаев для лечения рефрактерного асцита используют парацентез с внутривенным введением асцитической жидкости. Н.Н. Le Veen и соавт. разработали методику, основанную на применении одностороннего клапана, активируемого давлением асцитической жидкости для использования в перитонеовенозном шунтировании (Le Veen Н.Н. et al., 1976). Это устройство состоит из перфорированной интраабдоминальной трубки, соединенной через однонаправленный чувствительный к давлению клапан со второй силиконовой трубкой, которая имплантируется под кожу грудной клетки и соединяется с внутренней яремной веной. Шунт приводит к непрерывному passage асцитической жидкости в венозную систему и увеличению объема циркулирующей крови. В настоящий момент эта методика модифицирована и подразумевает наличие специального насоса, усиливающего поступление асцитической жидкости в кровоток и очищение засорившегося шунта. Перитонеовенозное шунтирование повышает качество жизни больных асцитом, но иногда приводит к различным осложнениям (бактериальная инфекция, нарушения гемостаза).

При инфицировании асцитической жидкости и развитии спонтанного бактериального перитонита проводится антибактериальная терапия. Наиболее часто используют антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения — цефотаксим, который вводят внутривенно по 2 г каждые 8 ч в течение 5–7 дней. Положительный эффект отмечен в 90% случаев. В качестве альтернативного антибиотика может быть применена комбинация амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз (клавулоновая кислота) по 1,2 г каждые 6 часов. О неэффективности антибиотикотерапии свидетельствует нарастание явлений интоксикации, парез желудочно-кишечного тракта, отсутствие динамики содержания нейтрофилов в асцитической жидкости через 2–3 дня после начала лечения. Спонтанный бактериальный перитонит способствует прогрессированию явлений ПечН и провоцирует возникновение почечной недостаточности (Федосьина Е.А., Маевская М.В., 2007). При неэффективности антибактериальной терапии необходимо исключить вторичный генез перитонита.

Профилактика спонтанного бактериального перитонита проводится у всех больных с кровотечениями из желудочно-кишечного тракта независимо от наличия асцита. Это связано с высоким риском транслокации бактерий при скоплении крови в просвете кишечника. Препаратом выбора в таких случаях считают норфлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в сутки.

У 50–70% больных ПечН и ЦП имеются ВРВ пищевода и желудка, что обусловлено наличием портальной гипертензии. Примерно у 1/3 пациентов возникают кровотечения вследствие разрыва варикозных вен, что является одной из причин смерти пациентов с циррозом печени. Летальность от кровотечений из ВРВ составляет около 30–50% (D'Anico G. et al., 1998).

Предложено много различных способов остановки кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, в основе которых

по существу лежат два принципа: 1) снижение давления в портальной системе медикаментозно или с помощью операций шунтирования, 2) проведение облитерации варикозных узлов. Вместе с тем все методы остановки кровотечения не способны влиять на течение основного заболевания, поскольку воздействуют на следствие, а не на причину. Остановка кровотечения позволяет лишь пережить этот эпизод больным с ПечН. В дальнейшем они нередко погибают от других осложнений. На сегодня единственно возможным кардинальным решением рассматриваемой проблемы является трансплантация печени.

Для профилактики и остановки кровотечения из ВРВ в клинической практике широко применяют следующие методы.

1. Общие и профилактические мероприятия.
2. Фармакотерапия.
5. Баллонная тампонада — зонд Сентстакена—Блекмора.
4. Эндоскопическая терапия:
  - склеротерапия;
  - лигирование.
5. Хирургические методы:
  - прошивание варикозных вен;
  - порто-системное шунтирование;
  - транссекция пищевода;
  - трансплантация печени.

Больным с ПечН и риском кровотечений из ВРВ пищевода и желудка необходимо улучшить функцию печени. Пациентам следует отказаться от приема аспирина и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. Рекомендуются плановый прием блокаторов  $H_2$ -рецепторов (ранитидин, фамотидин) и ингибиторов протонной помпы (омепразон).

Для профилактики кровотечений из ВРВ у пациентов с портальной гипертензией используют неселективные

$\beta$ -блокаторы (пропранолол, надолол, тимолол) (Радченко В.Г. и др., 2005). Механизм снижения давления в воротной вене при приеме этих препаратов связан с констрикцией сосудов внутренних органов и в меньшей мере со снижением сердечного выброса. Показаниями к назначению препаратов служат значительные размеры ВРВ и наличие красных пятен на узлах, выявляемых при эндоскопическом исследовании. Во время лечения давление в воротной вене желательнее поддерживать на уровне не более 12 мм рт. ст. Перспективным методом оценки проводимой терапии является определение градиента внутривенного венозного давления, однако этот метод относится к числу инвазивных и не может широко использоваться в лечебных учреждениях. Косвенным подтверждением эффективности  $\beta$ -блокаторов может служить снижение частоты сердечных сокращений в покое на 25% (но не менее 55 ударов в минуту без сопутствующей артериальной гипертензии). Установлено, что неселективные  $\beta$ -блокаторы примерно на 45% уменьшают риск кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, данные о влиянии на величину смертности противоречивы (Горбузенко Д.В., 2004; Lebrech D., 2001).

Кровотечение из ВРВ пищевода и желудка может проявляться рвотой с кровью, причем при свежих кровотечениях рвотные массы окрашены в красный цвет, а при повторных — в цвет «кофейной гущи». Достаточно часто кровотечение проявляется меленой. Кишечник может быть заполнен кровью прежде, чем будет распознано кровотечение. Одновременно у пациентов регистрируются признаки портальной гипертензии.

При осмотре больного с кровотечением необходимо быстро оценить тяжесть его состояния. Обращают внимание на цвет кожных покровов, частоту сердечных сокращений, уровень артериального давления, сознание. При нормальных цифрах артериального давления запо-

дозреть возникновение кровотечения у пациента позволяет наличие ортостатических проявлений: снижение артериального давления на 10 мм рт. ст. и более при переходе больного в вертикальное положение из горизонтального. В случае острого кровотечения из ВРВ пищевода и желудка необходимо установить периферический венозный катетер, а при развитии шока — катетеризировать одну из центральных вен, что позволяет дополнительно оценивать величину центрального венозного давления. Необходимо немедленно определить группу крови и резус-фактор, индекс гематокрита, количество тромбоцитов, исследовать показатели коагулограммы. При остром кровотечении уровень гематокрита не всегда соответствует реальному объему кровопотери, поскольку индекс гематокрита отражает в процентах соотношение суммарного объема эритроцитов к общему объему крови. Поэтому величина индекса гематокрита снижается лишь после восстановления объема циркулирующей плазмы. Таким образом, при диагностике кровопотери клинические признаки являются более достоверными, чем лабораторные тесты (Хендерсон Д.М., 2005).

Следует заметить, что кровотечение из ВРВ пищевода и желудка при ПечН крайне неблагоприятно влияет на функцию гепатоцитов, поскольку обуславливает снижение доставки кислорода к клеткам вследствие анемии, так и с нарастанием интоксикации при распаде крови в кишечнике.

При возникновении кровотечения из ВРВ пищевода и желудка проводится интенсивная терапия, направленная на коррекцию гемодинамических нарушений, связанных с гиповолемией и шоком. Первым этапом лечебных мероприятий является инфузионная терапия по восполнению объема циркулирующей крови, которая включает переливание растворов коллоидов и кристаллоидов, эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

Устанавливается назогастральный зонд для контроля за возникновением кровотечения и промывания желудка.

Всем больным с подозрением на кровотечение из ВРВ проводится экстренное эндоскопическое исследование пищевода и желудка. Большинство кровотечений может быть остановлено путем компрессии вен в месте кровотечения. Баллонную тампонаду проводят с помощью зонда-обтуратора Сенгстакена—Блекмора. Это достаточно надежный способ остановки кровотечения. В трехпросветном зонде имеются баллоны для пищевода и желудка, а один из просветов сообщается с желудком, что позволяет аспирировать скапливающееся в нем содержимое. Зонд-обтуратор вводят через носовой ход, заводят желудочный баллон глубоко в желудок, предварительно замерив расстояние от мочки уха до эпигастральной области. Далее через катетер желудочного баллона вводят 100–120 см<sup>3</sup> воздуха и катетер закрывают зажимом. Зонд-обтуратор подтягивают обратно до ощущения упругого сопротивления, чем и достигается сдавление вен в кардиальном отделе желудка. Затем в пищеводный баллон вводят 60–80 см<sup>3</sup> воздуха. После установки зонда-обтуратора желудок необходимо отмыть до чистой воды. За пациентом следует установить постоянное динамическое наблюдение. Через 12 ч пищеводный баллон распускают, оставляя раздутым желудочный баллон. Если кровотечение не возобновляется, то пищеводный баллон оставляют спущенным. Применение баллонной тампонады, по современным данным, считается более оправданным при необходимости транспортировки больного с кровотечением или при невозможности использования других методов лечения. Суммарное время нахождения зонда Сенгстакена—Блекмора не должно превышать 24 ч, поскольку дальнейшее его пребывание в пищеводе и желудке может привести к изъязвлению слизистой оболочки нижних отделов пищевода.

За рубежом при кровотечениях из ВРВ широко используют вазоактивные препараты, прежде всего аналоги вазопрессина: соматостатин, терлипрессин, октреотид, глипрессин и/или их комбинации (Силивончик Н.Н., 2001). С помощью указанных препаратов достигается снижение давления в портальной вене и уменьшение натяжения варикозно-расширенной стенки сосуда. Вазопрессин в наши дни, как правило, не используется из-за большого количества побочных эффектов, присущих препарату, и прежде всего возможности вызывать ишемические изменения в миокарде.

Терлипрессин (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин) – синтетический аналог вазопрессина с более длительным действием. Терлипрессин вызывает сокращение артериол внутренних органов, снижение давления в воротной вене, уменьшает кровоток в слизистой оболочке пищевода. Применение терлипрессина позволяет остановить кровотечение в 60% случаев. Препарат вводится внутривенно струйно в дозе 2 мг, затем по 1 мг каждые 4 часа в течение 24 часов.

Соматостатин повышает сопротивление в артериях внутренних органов, тем самым уменьшая давление в воротной вене. Доза соматостатина при внутривенном введении составляет 250 мкг или 250–500 мкг/ч при длительной инфузии. Препарат в рассматриваемой ситуации эффективен в 60–80% случаев. Октреотид – синтетический аналог соматостатина – применяется у пациентов в виде болюсного введения по 25–50 мкг, а при длительной инфузии – из расчета 25–50 мкг/ч.

При достижении положительного эффекта лекарственная терапия проводится в течение 5 дней для профилактики возможных ранних рецидивов кровотечений (Burroughs A.K. et al., 1990; Cestari R. et al., 1990; Sung J.J.Y. et al., 1993).

В современной клинической практике достаточно часто для экстренного лечения кровотечения из ВРВ пи-

щевода и желудка используется эндоскопическая склеротерапия. Она может быть выполнена сразу же во время первой диагностической эндоскопии или отложена до момента остановки кровотечения консервативными методами. При этой процедуре через канал эндоскопа проводится игла, через которую склерозирующий раствор вводится или в варикозные узлы, или в непосредственной близости от них. Это ведет к образованию рубцовой ткани и тромбозу сосудов. Склеротерапия успешно применяется как для остановки кровотечения, так и для его предупреждения. Обычно ее проводят несколько раз, достигая полной облитерации всех имеющихся у пациента узлов, что занимает от нескольких дней до нескольких недель. Существует несколько видов склерозирующих растворов. Используют тетрадецилсульфат натрия, моруат натрия, этаноламин, полидоканол. Эффективность данного метода составляет от 70 до 90% (Westaby D. et al., 1989; Paguet K.-J. et al., 1997).

Эндоскопическая склеротерапия по остановке кровотечений из ВРВ пищевода и желудка может сопровождаться рядом осложнений. Описано преходящее нарушение моторики пищевода. Более серьезным осложнением является стойкая дисфагия, связанная с формированием рубцовых структур, риск развития которых зависит от числа инъекций и количества введенного склерозанта (Nozoe T. et al., 2000). Также после склеротерапии возможно возникновение язв слизистой оболочки пищевода, что может привести как к кровотечению, так и к некрозу стенки с последующей перфорацией и развитием медиастенита (Wason B.R. et al., 1987).

В последнее время стали применять методику лигирования ВРВ пищевода, предложенную в 1986 году G.V. Stiegmann. Она оказалась более эффективной при рецидивах кровотечения, чем склеротерапия (Sarin S.K. et al., 1997). Для осуществления этой методики необходим

эндоскоп со специальным лигирующим устройством. При выполнении процедуры варикозно-расширенную вену аспирируют в лигирующее устройство и надевают на нее эластичное кольцо. Метод прост в исполнении и дает меньше осложнений, чем склеротерапия.

При неэффективности консервативной терапии и продолжающемся кровотечении показано оперативное вмешательство. Часто хороший эффект дает гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода и желудка с последующим применением малоинвазивных эндоскопических методов профилактики кровотечений.

Наиболее широко при портальной гипертензии и угроте кровотечения из ВРВ пищевода и желудка применяется операция по портокавальному шунтированию. В настоящее время проводят три основных типа таких операций: тотальное, селективное и парциальное шунтирование (Ивашкин В. Т., 2005).

Тотальное шунтирование осуществляется путем наложения сосудистых анастомозов большого диаметра с воротной, селезеночной или верхней брыжеечной веной. При этом типе операций полностью устраняется портальная гипертензия и угроза кровотечения из ВРВ пищевода и желудка. Существенным недостатком операции является возникновение в послеоперационном периоде выраженной печеночной энцефалопатии.

Селективное спленоренальное шунтирование основано на формировании дистального спленоренального анастомоза. Суть операции заключается в избирательном шунтировании селезеночно-желудочного бассейна при сохранении редуцированного кровотока по воротной вене. В результате значительно снижается риск развития возможных кровотечений при портальной гипертензии. Качество жизни пациентов после выполнения рассмотренной операции значительно выше, чем при тотальном шунтировании.

Парциальное портокавальное шунтирование осуществляется наложением анастомоза малого диаметра (8–10 мм) бок в бок с любым магистральным сосудом портальной системы. При этом типе шунтирования с одной стороны обеспечивается декомпрессия портальной системы, достаточная для профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка, с другой — сохраняется редуцированный кровоток в воротной вене.

Относительно новым методом остановки кровотечения является трансъюгулярное интрапеченочное портокавальное шунтирование. В основе метода лежит установка стента между ветвями печеночной и портальной вен, что приводит к частичному сбросу крови в системный кровоток и снижению портального давления. Диаметр стента подбирают таким образом, чтобы градиент портального давления оказался ниже 12 мм. рт. ст. К недостаткам метода стоит отнести развитие осложнений в виде стеноза и дислокации стентов.

Рецидивирующее кровотечение из ВРВ и терминальная стадия ПечН являются показаниями к трансплантации печени. Ранее наложенные портокавальные анастомозы затрудняют трансплантацию, особенно если манипуляции проводились на воротах печени.

Гепаторенальный синдром часто осложняет течение тяжелой ПечН. Лечение ГРС у пациентов с ПечН включает несколько аспектов. При ухудшении функции почек следует корректировать проводимую диуретическую терапию, поскольку высокие дозы мочегонных, в частности фуросемида, могут приводить к развитию почечной недостаточности. Частой причиной развития у пациентов с ПечН ГРС является гиповолемия, развивающаяся в результате желудочно-кишечного кровотечения, сепсиса и инфекции. Адекватная инфузионная терапия, основанная на введении растворов кристаллоидов и альбумина, компенсируя

гиповолемию, может способствовать восстановлению функции почек.

Следует отказаться от применения таких лекарственных средств, как аминогликозиды, вольгарен, ортофен, рентгеноконтрастные препараты, т. к. они могут вызывать некроз канальцев, что приводит к нарушению функции почек и развитию ГРС у 30% пациентов с ХПечН (Cabreга J. et al., 1982).

Как было указано ранее, в терапии ГРС широко используются вазопрессоры: орнипрессин, терлипрессин, допамин и норадреналин с целью стабилизации системного давления (повышение САД до 85–90 мм рт. ст.), усиления почечного кровотока и восстановления клубочковой фильтрации (Lenz K. et al., 1991).

Действие орнипрессина связано с уменьшением концентрации ренина и ангиотензина в плазме, улучшением клубочковой фильтрации и экскреции натрия (Gentilimi P., 1999). Сообщается, что использование орнипрессина у больных с ГРС в дозе 6 ЕД/ч у 11 из 20 пациентов сопровождалось выраженным клиническим эффектом, связанным со снижением уровня ренина в плазме и стабилизацией гемодинамики (Salo J. et al., 1996). Комбинация орнипрессина и альбумина позволяла восстановить системную и почечную гемодинамику, повысить САД и нормализовать функцию почек (Guevара M. et al., 1998).

Приводятся также данные о положительном эффекте антиоксиданта N-ацетилцистеина, который вводили 12 больным ГРС внутривенно в течение 5 дней. В результате клиренс креатинина увеличился с 24 мл/мин до 43 мл/мин, экскреция натрия — с 1,2 ммоль/л до 1,8 ммоль/л. Месячная выживаемость составила 67% (8 пациентов из 12), через 3 мес выживаемость составила 58% (Holt S. et al., 1999).

Гепаторенальный синдром является функциональным нарушением и развивается при тяжелом течении ПечН.

Однако в связи с тем, что медикаментозная терапия в большинстве случаев малоэффективна, для проведения заместительной почечной терапии в процессе подготовки пациентов к ТП дополнительно используют экстракорпоральные методы лечения. В настоящий момент только пересадка печени является единственным методом лечения, после которого наблюдается стойкий эффект, так как устраняются причины, приводящие к возникновению ГРС (Gines P. et al., 2003; Davenport A., 2004).

Несмотря на широкое применение лекарственных препаратов для лечения печеночной дисфункции, современная медикаментозная терапия, к сожалению, не всегда является действенной и способной обеспечивать существенный регресс основных проявлений ПечН. Прогноз при прогрессировании ПечН и проведении только фармакотерапии остается неблагоприятным (Gines A. et al., 1993). Это связано с тем, что в организме пациента накапливается широкий спектр токсических веществ, которые различаются по химическому составу и физическим свойствам. Указанные токсины, нарушающие деятельность органов и систем, обуславливают развитие полиорганной недостаточности, в конечном итоге являющейся в большинстве случаев основной причиной гибели больных. В связи с этим для терапии ПечН широко используются различные виды экстракорпоральных методов лечения.

## Глава 6. Экстракорпоральные методы лечения печеночной недостаточности

### 6.1. Общие принципы проведения экстракорпоральных методов лечения

Неудовлетворительные результаты лечения ПечН обусловлены отсутствием до сих пор эффективных методов, способных существенно уменьшить интоксикацию при развитии печеночной дисфункции, а в дальнейшем длительно и адекватно дополнять функцию сохранившейся части печени вплоть до момента возможного восстановления деятельности органа или трансплантации печени. С прошлого столетия для временного замещения функции печени создавались и внедрялись в клиническую практику различные методы экстракорпорального лечения. Кроме того, в настоящий момент постоянно ведется разработка новых ЭМЛ для терапии ПечН.

В настоящий момент ЭМЛ стали неотъемлемым компонентом лечения больных в критических состояниях с полиорганной недостаточностью: 67–84% пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, проводится экстракорпоральная детоксикация. В основе действия ЭМЛ на организм больного лежит снижение уровня интоксикации, коррекция уремических нарушений,

контроль водно-электролитного и кислотно-основного обмена (Мороз В.В. и др., 2004).

При интоксикациях развитие патологического процесса рассматривается с момента поступления в кровь экзо- или эндотоксинов. Экзотоксины попадают в организм больного через желудочно-кишечный тракт, легкие или кожные покровы. Эндотоксины образуются при нарушениях метаболизма, в очагах воспаления, при ишемических повреждениях тканей. Из крови токсические вещества поступают в органы фиксации и биотрансформации (печень, легкие, иммунная система), а также в органы и ткани депонирования (жировая, нервная, костная, лимфоидная ткань, органы эндокринной системы). В тех случаях, когда скорость поступления и образования токсических веществ превышает возможность их биотрансформации и элиминации, органы и ткани сами становятся источниками поступления в кровь токсических веществ. Следовательно, кровь представляется той средой, удаление из которой токсических продуктов ведет не только к снижению их содержания в кровеносном русле, но и в органах и тканях, что позволяет влиять на их функцию. Проведение ЭМЛ подразумевает обработку крови вне организма с целью коррекции ее состава (Костюченко А.Л., 2000).

Воздействие ЭМЛ на организм пациента проявляется 3 группами эффектов: специфическими, неспецифическими и дополнительными.

К специфическим эффектам относят детоксикацию, коррекцию реологических свойств крови и иммунокоррекцию. Детоксикация достигается путем элиминации экзогенных и эндогенных токсических веществ. Эффект детоксикации связан не только с непосредственным удалением токсических продуктов из организма, но и с «деблокирующим» воздействием детоксикации на физиологические системы. В результате

улучшается работа почек, печени, легких и иммунной системы.

ЭМЛ воздействуют практически на все звенья, определяющие реологические свойства крови — на иммунные, клеточные, сосудистые компоненты. Например, при ПА удаление фибриногена, глобулинов, парапротеинов и других грубодисперсных белков снижает вязкость крови. Кроме этого, уменьшаются агрегационные свойства эритроцитов, повышается пластичность их мембран. Улучшение реологических свойств крови способствует восстановлению микроциркуляции, кислородного снабжения органов и тканей, нормализации тканевого метаболизма.

Иммунокоррекция достигается удалением из сосудистого русла антигенов, аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов и компонентов системы комплемента.

Неспецифические эффекты ЭМЛ связаны с контактом крови с поверхностями экстракорпорального контура. Они проявляются в виде гемодинамических реакций, перераспределением клеток крови, активацией компонентов эндокринной системы.

Дополнительные эффекты связаны с использованием при проведении ЭМЛ гепарина, дезагрегантов, препаратов кальция, калия, магния и инфузионных растворов (коллоидов и кристаллоидов).

В основе ЭМЛ лежат четыре основных физико-химических процесса: диффузия, фильтрация (конвекция), сорбция и гравитация (центрифугирование). В соответствии с принципом действия предложена классификация методов ЭМЛ (табл. 13) (Коновалов Г.А., 1997).

Ниже представлено описание основных процессов, лежащих в основе действия ЭМЛ.

Диффузия представляет собой самопроизвольный процесс выравнивания концентрации молекул путем их

**Таблица 13**  
**Классификация ЭМЛ по принципу действия**

Диффузия	Фильтрация	Сорбция	Гравитация
Гемодиализ Гемодиалитризация Последовательная ультрафильтрация с гемодиализом Гемодиалитризация с замещением Перитонеальный диализ Плевральный диализ	Изолированная ультра-фильтрация Гемофильтрация Плазмофильтрация Каскадная плазмофильтрация Ультрафильтрация асцитической жидкости	Гемосорбция Плазмасорбция Иммуносорбция Лимфосорбция Ликвросорбция Энтеросорбция	Плазмаферез Цитоплазмаферез Тромбоцитаферез Лейкоцитаферез Лимфоцитаферез Гранулоцитаферез Эритроцитаферез Аутотрансфузия плазмы Фотоферез плазмы крови
Комбинация методов ЭМЛ			

перемещения из среды с большей концентрацией в среду с меньшей концентрацией. Скорость диффузии через мембрану зависит от размера молекул веществ и градиента их концентрации. Диффузия ускоряется при повышении температуры раствора и при уменьшении размера молекул вещества. Скорость диффузии зависит от молекулярного веса вещества и градиента концентрации.

Фильтрация основана на принципе фильтрационного и конвекционного переноса воды, низко- и среднемолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану. Растворенные вещества с водой переносятся через полупроницаемую мембрану из области более высокого в область более низкого гидростатического давления.

Сорбция базируется на принципе поглощения веществ из биологических жидкостей путем образования связей с активными центрами на поверхности сорбента. В основе процесса лежат такие механизмы, как адсорбция, абсорбция, хемосорбция, ионообмен и комплексообразование. Механизм адсорбции связан с поглощением вещества в объеме, заполняющем поры. Абсорбция основана на поглощении вещества на границе раздела фаз: жидкой (вода-растворитель) и твердой (сорбент).

Гравитация позволяет разделить кровь на плазму и основные клеточные компоненты под воздействием центробежной силы. Клетки крови, подвергаясь воздействию центробежной силы, располагаются вокруг оси вращения слоями. Наиболее плотные клетки оказываются на периферии, ближе к центру – клетки с меньшей плотностью.

В табл. 14 представлены данные об основной направленности специфических эффектов ЭМЛ. Наибольшим детоксикационным эффектом обладают ПА, ГД, ГФ, ГС и ПС. Реокорректирующий эффект выражен у ПА и эритроцитафереза. Максимальное иммунокорректирующее действие достигается при использовании ПА и

лейкоцитафереза. В зависимости от продолжительности проведения ЭМЛ можно разделить на прерывистые (интермиттирующие) и продолженные (непрерывные). Прерывистые (интермиттирующие) процедуры обычно продолжаются до 6 часов с определенными промежутками времени. К прерывистым процедурам можно отнести ПА, ГС, ПС и ГД. Продолженные (непрерывные) процедуры длятся от 6 часов до нескольких суток, например продолженная вено-венозная гемофильтрация. Продолженные процедуры, как правило, проводятся пациентам, находящимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (Коновалов Г.А., 1997; Костюченко А.Л., 2000).

Таблица 14

#### Основная направленность специфического действия ЭМЛ

Вид операции	Детоксикация	Реокоррекция	Имунокоррекция
Эритроцитаферез	+	++	-
Лимфоцитаферез	-	-	++
Тромбоцитаферез	-	+	+
Плазмаферез	+++	+++	+++
Ультрафильтрация	+	-	-
Гемофильтрация	+++	+	+
Гемодиализ	+++	+	-
Гемосорбция	++	+	+
Плазмосорбция	++	+	+
Ксеноперфузия	+	-	-

*Примечание:* степень выраженности воздействия: (++++) – выраженная; (+++) – умеренная; (++) – незначительная; (+) – отсутствует (или отрицательное действие).

Многолетний опыт использования ЭМЛ показал, что они могут применяться у пациентов, находящихся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Однако существует ряд противопоказаний к проведению ЭМЛ. Это прежде всего продолжающееся кровотечение. Кроме того, ЭМЛ противопоказаны при заболеваниях, связанных с высокой вероятностью возникновения кровотечения на фоне применения антикоагулянтов и изменений в системе гемостаза. Сюда же можно отнести наличие потенциальных источников кровотечения в виде свежих язв и эрозий желудочно-кишечного тракта.

Противопоказанием для терапии с использованием ЭМЛ также является тяжелая артериальная гипотония (САД < 55 мм рт. ст. на фоне вазопрессоров), тяжелая коагулопатия.

## 6.2. Использование методов экстракорпоральной детоксикации при печеночной недостаточности

В настоящий момент для лечения ПечН используют «механические» (плазмаферез, гемосорбция, гемодиализ, гемофильтрация, гемодиофильтрация и их комбинации) и «биологические» (применение печени или гепатоцитов животных) экстракорпоральные методы очищения крови (Adham M., 2001; Rozga J., 2001; Mitzner S.R. et al., 2002; Wigg A.J., Padbury R.T., 2005).

Вначале были предложены «механические» методы детоксикации. Первые попытки очищения крови вне организма относятся к 1913–1914 годам. В 1913 году Юревич В.А. и Розенберг Н.К. провели первый в мире успешный ПА у лабораторных животных. Считается, что исследования, проведенные J. Abel и соавт. на собаках в Медицинской школе в Балтиморе, примерно в это же время заложили основу экстракорпоральной детоксикации (Соколов А.А., 2003).

Метод ПА предусматривает удаление из кровотока определенного объема плазмы (от 0,5 до 3 л) с содержащимися в ней патологическими веществами и возвращение форменных элементов, дополнительно вводятся плазмозаменители и/или донорская плазма.

Первое упоминание об использовании ПА в терапии ПечН относится к 1958 году (Lee C., Tink A., 1958). Проведение ПА у больных с печеночной патологией позволяет снизить концентрацию токсинов в плазме, в том числе и альбуминсвязанных веществ, уменьшить проявления интоксикации, улучшить неврологический статус, биохимические параметры (после процедуры ПА обычно снижается уровень билирубина, ароматических аминокислот, аммиака) и уменьшить кожный зуд (Воробьев П.А., 1998).

В медицинской практике нашли применение следующие методики выполнения ПА:

1) метод прерывистого ПА, когда кровь пациента собирают в пластиковый контейнер с гемоконсервантом и центрифугируют. Затем полученную плазму удаляют, а клеточные элементы возвращают в сосудистое русло пациента;

2) метод непрерывного ПА, в основе которого также лежит центрифугирование и сепарация крови на плазму и клеточные элементы. Процесс разделения крови при этом методе осуществляют непрерывно в специальном роторе, из которого фракции крови удаляются с помощью роликовых насосов;

3) особым методом ПА является фильтрационный (плазмофильтрация), при нем разделение крови осуществляют фильтрацией крови через специальные мембраны или волокнистые фильтры.

Плазмаферез является неселективным методом, так как во время процедуры происходит удаление всего спектра веществ, содержащихся в плазме, включая фактор

роста гепатоцитов. При проведении ПА с заместительной целью переливают значительное количество донорской плазмы, что может приводить к возникновению иммунологических реакций и повышает риск инфицирования пациента вирусами гепатитов В и С, вирусом иммунодефицита человека, цитомегаловирусом и вирусом герпеса (Takenaka Y., 1998; Azzena G., Morsiani E., 1999).

Одним из основных недостатков ПА является возникновение белкового дефицита. Показано, что при высокообъемном ПА происходит выраженное снижение уровня сывороточного белка и факторов свертывания (Рыжко В.В. и др., 1987; Гендель Л.А., 1993). Для решения этой проблемы разработана полуселективная методика экстракорпоральной коррекции компонентного состава плазмы крови. Было предложено восполнять потери белка аутоплазмой после удаления из нее ряда патогенных факторов (Шевченко Ю.Л. и др., 1991; Климов А.Н. и др., 1994).

Данный метод получил название криоплазмаферез. Он основан на свойстве фибронектина на холоде в присутствии гепарина полимеризоваться с образованием преципитата, в состав которого входят иммуноглобулины, криоглобулины и патологические белки. Предварительные исследования показали, что с преципитатом удаляется 80% фибронектина, это влечет за собой элиминацию связанных с ним криоглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов. При этом сохраняется высокая концентрация белка, альбумина и факторов свертывания, что позволяет, по мнению авторов, отказаться от донорской плазмы (Баранов В.П. и др., 1991; Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., 1997).

Во время проведения криоплазмафереза в плазму, полученную с помощью ПА, добавляют гепарин, затем плазма помещается в холодильник при температуре -20 С. Через 24 часа плазму размораживают при температуре

+4 °С, вновь центрифугируют для осаждения образовавшегося криогепаринового осадка. Плазма, освобожденная от преципитата, возвращается пациенту во время повторного сеанса ПА. Использование криоплазмафереза у больных с хроническими заболеваниями печени сопровождалось улучшением общего состояния, снижением выраженности интоксикации, уменьшением интенсивности желтухи. Концентрация белка и факторов свертывания крови во время лечения практически не изменялась (Сальникова Г.Г. и др., 1996).

Первые работы, посвященные применению ГС у больных печеночной патологией, появились в печати в конце 60-х – начале 70-х годов прошлого столетия. В них сообщалось о положительных результатах использования метода, что выражалось в снижении степени ПЭ и уровня комы. Улучшение неврологической симптоматики достигалось благодаря удалению водорастворимых токсинов и гидрофобных субстанций, ассоциированных с ПЭ (Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н., 1985; Hughes R., Williams R., 1986). К положительным моментам ГС можно отнести простоту метода и отсутствие потребности в дорогостоящей аппаратуре.

Между тем дальнейшие исследования не выявили стойких положительных результатов применения ГС у пациентов с ПечН по сравнению с контрольными группами, которым проводили медикаментозную терапию. Важно отметить, что в контролируемых исследованиях была показана неэффективность ГС, особенно при ФПН (Berk P.D., Goldberg J.D., 1988; O'Grady J.G. et al., 1988; Hughes R.D., Williams R., 1993). Кроме того, были выявлены побочные эффекты ГС: травма форменных элементов крови, особенно тромбоцитов. Количество тромбоцитов во время процедуры ГС может снижаться на 15 до 50% от исходного уровня, что создает опасность развития тяжелых осложнений и может привести к «тромбозу»

сорбента. Приводятся данные, что в первые сутки после ГС наблюдалось снижение числа эритроцитов на 8,4%, гемоглобина — на 12,2% и количества тромбоцитов — на 11,9%. Кроме этого было отмечено уменьшение концентрации фибриногена на 26,7%, ПТИ — на 10,2%. Указанные сдвиги нивелировались лишь к 5-м суткам после проведения гемосорбции (Гуревич К.Я. и др., 1992). Таким образом, проведенные исследования заставили клиницистов отказаться от использования ГС для лечения ПечН.

Методика плазмосорбции представляет собой перфузию плазмы крови, полученную с помощью сепаратора или плазмофильтрации, через сорбционную колонку. На сорбенте происходит осаждение токсических субстанций, а плазма с форменными элементами крови возвращается обратно пациенту. У больных с ОпечН после ПС уменьшалось содержание общего билирубина на 36–38%, снижалась гиперферментемия. Клинический эффект ПС был связан с нормализацией пигментного обмена печени и уменьшением синдрома цитолиза гепатоцитов (Александрова И.В. и др., 1999).

Для сорбции используют как неселективные сорбенты (активированный уголь), так и селективные сорбенты (Immunosorba, BR-350, TR-350). Главными достоинствами ПС, в сравнении с ГС, является повышение селективности и эффективности процедуры, снижение количества побочных эффектов (Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989).

Гемодиализ практически моделирует основные механизмы нормального функционирования почки — фильтрацию и реабсорбцию, что и обеспечивает выведение водорастворимых веществ. ГД основан на явлениях избирательной диффузии и фильтрационного переноса низкомолекулярных веществ и воды через полупроницаемую мембрану, которая с одной стороны омывается

кровью, а с другой — специальным (диализирующим) раствором. Диализирующие растворы с определенной концентрацией веществ позволяют использовать принцип управляемой и избирательной диффузии с целью создания в организме больного заданного уровня концентрации веществ.

Первое применение ГД в терапии ПечН относится к 1956 году (Kiley J. et al., 1956). После процедуры было отмечено снижение уровня аммиака в крови и уменьшение степени энцефалопатии. Однако выживаемость пациентов не увеличилась, что связано, по-видимому, с тем, что при ГД удаляются только водорастворимые токсины с молекулярным весом до 5000 дальтон. Это приводит к уменьшению проявления ПЭ, но не сопровождается снижением смертности у пациентов с печеночной дисфункцией (Kiley J. et al., 1956; Knell A., Dukes D., 1976).

Метод, основанный на конвекционном переносе воды, низко- и среднемолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану с внутривенным замещением сбалансированным кровозаменяющим раствором, получил название гемофильтрации. При ГФ используется высокопористая мембрана, позволяющая удалять до 2–4 литров жидкости в час и, соответственно, в течение суток от 24–50 и более литров жидкости. Объем замещающих растворов за один сеанс ГФ может колебаться от 5 до 60 литров. Поскольку объем вводимой жидкости при ГФ во много раз превышает объем циркулирующей крови, считается, что положительный эффект достигается за счет детоксикации тканевого и внутриклеточного пространства, из которых по градиенту концентрации токсические вещества перемещаются в сосудистое русло (Ватазин А.В., 1998).

Результаты использования ГФ для лечения ПечН нельзя признать удовлетворительными. Так из 10 больных с ФПН, в комплексном лечении которых использовали

ГФ, выжили лишь 5 (Denis J. et al., 1979). В другом исследовании ГФ назначали 16 пациентам с ОПечН. Только у 3 больных наблюдали длительный период ремиссии, у остальных 13 пациентов продолжительность жизни на фоне проводимой терапии в среднем составила лишь 15 суток (Mastubara S. et al., 1990).

Гемодиализация сочетает преимущества ГД и ГФ, обеспечивая удаление веществ с молекулярной массой 60–500 дальтон, а также 500–5000 дальтон и удаление больших объемов жидкости (10–12 литров) за один сеанс.

При анализе данных литературы можно отметить, что применение ЭМЛ (ГС, ПА, ГД, ГФ, ГДФ) уменьшает проявления интоксикации, улучшает неврологический статус пациентов, снижает уровень билирубина, желчных кислот и аммиака (Mertens P.R. et al., 1998; Chandy T., Rao G.H., 2000; Chang T.M., 2000; Kawagishi N. et al., 2001). Однако, несмотря на положительные клинические и лабораторные эффекты, изолированное применение только одного вида ЭМЛ существенно не влияет на летальность пациентов с ПечН, особенно при ФПН или при декомпенсации ХПечН, осложнившейся полиорганной недостаточностью. Одной из причин высокой смертности является лишь частичное замещение вышеперечисленными методами дезинтоксикационной функции печени и отсутствие избирательной селективности к токсическим веществам.

На основании современных представлений о патогенезе ПечН – наличие в крови высокой концентрации водорастворимых и альбуминсвязанных токсинов, декомпенсации органов и систем – были сделаны попытки повысить эффективность различных методов ЭМЛ путем их комбинаций и сочетаний. В качестве примера можно привести комбинацию ГС с ГД (Ash S.R., 1994; Morh L. et al., 1996).

Однако наибольшее распространение получило последовательное использование ПА и ГФ (ГДФ). Данная комбинация позволяет за счет ПА удалять высокомолекулярные соединения, альбуминсвязанные токсины и иммунные комплексы, которые не выводятся другими методами. Использование ГФ (ГДФ) позволяет в течение длительного времени элиминировать низко- и среднемолекулярные соединения, осуществлять детоксикацию тканевого и внутриклеточного пространства, купировать водно-электролитные нарушения, которые развиваются в результате осложнений печеночной недостаточности (ГПС, острая почечная недостаточность) (Hughes R.D., Williams R., 1993; Okamoto K. et al., 1996; Hajime N. et al., 2001; Sadahiro T. et al., 2001).

У больных ПечН наряду с традиционными ЭМЛ применяются «биологические» методы детоксикации. Под термином «биологические методы экстракорпоральной поддержки печени» подразумевают использование срезов печени животных, человека и взвеси гепатоцитов. Причиной повышенного интереса к применению гепатоцитов явился поиск возможности замещения не только дезинтоксикационной функции печени, но и синтетической и метаболической функций, которые также страдают в процессе развития ПечН (Jared W.A. et al., 2001; Naruse K. et al., 2007). С целью временного органозамещения используют взвесь живых изолированных гепатоцитов, причем из соображений видовой специфичности предпочтение отдается гепатоцитам свиньи или обезьяны. В ходе многочисленных экспериментальных работ было установлено, что гепатоциты свиньи способны утилизировать билирубин, желчные кислоты, аммиак, кетоновые тела и барбитураты (Eiseman B. et al., 1976; Matsumura K.N. et al., 1987; Morsiani E. et al., 1998; Uchino J. et al., 1988).

Полученные положительные результаты дали толчок к созданию различных вариантов экстракорпоральных

биологических систем поддержки печени. Для их характеристики был предложен термин «вспомогательная печень». Основные варианты использования изолированных гепатоцитов в терапии ПечН можно разделить на три группы. Первая группа включает аппараты, основанные на перфузии крови или плазмы через срезы печени. При этом осуществляется прямой контакт гепатоцитов с кровью или плазмой пациента (Kimura K. et al., 1980). Вторая группа аппаратов подразумевает использование полупроницаемых пластинок (мембран) между кровью пациента и гепатоцитами (Olumide F. et al., 1977; Kasai S. et al., 1994). Третья группа представлена капиллярными системами (Wolf C., Munkelt B., 1975). В капиллярные фильтры помещают гепатоциты свиньи, удерживаемые на поверхности мембран с помощью полистерового матрикса или полиуретановой пены. Гепатоциты располагаются экстракорпорально, а кровь циркулирует в интракапиллярном пространстве. Поры капилляров имеют диаметр 70 кД и молекулы большей массы или клетки крови остаются интракапиллярно. В процессе процедуры ультрафильтрат от больного ПечН проходит через поры и вступает во взаимодействие с гепатоцитами (Sussman N.L. et al., 1992).

Анализ научных публикаций показывает, что применение «вспомогательной печени» активно началось с 1964 года. Был получен целый ряд положительных результатов. Так из 23 пациентов с ОПечН, осложненной печеночной комой III–IV ст., у которых был применен метод «вспомогательной печени», выжило 13 пациентов, пяти из них в последующем была выполнена трансплантация печени (Gislason G.T. et al., 1994).

Опубликованы данные о 33 пациентах с ПечН, которым проводили лечение с использованием гепатоцитов свиньи, помещенных в капиллярный фильтр. Из 33 пациентов 19 находились в стационаре по поводу ОПечН,

3 – с первичной дисфункцией трансплантата и 11 – с декомпенсацией ХПечН. Положительный эффект терапии был зафиксирован у 23 пациентов (Demetriou A.A. et al., 1995).

В СССР применение изолированных гепатоцитов в экстракорпоральных системах было внедрено в клиническую практику специалистами научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов Министерства Здравоохранения СССР (Писаревский А.А., Корухов Н.Ю., 1979–1989), что нашло отражение в научных публикациях по терапии ПечН различной этиологии (Корухов Н.Ю. и др., 1989; Базаева Ф.Х., 1992; Полещук В.В., 1992; Нахаев В.И., 1995).

Так, из 17 пациентов с ПечН, у которых использовали перфузию крови через взвесь живых гепатоцитов свиньи, 11 были выписаны с улучшением (Маргулис М.С. и др., 1987).

В работах отечественных и зарубежных исследователей было установлено, что экстракорпоральная система поддержки печени на основе изолированных гепатоцитов может быть применена в качестве самостоятельного метода или в комбинации с другими видами ЭМЛ (ПА, ГС, ГД) у пациентов с ПечН (Строжаков Г.И. и др., 1997; Постников А.А., 2003; Arkadopoulos N. et al., 1998; Horslen S.P. et al., 2000; Pazzi P., Scangliarini R., 2000; Bain V.G. et al., 2001; Liu J. et al., 2001).

Однако метод «вспомогательной печени» имеет ряд недостатков, к которым следует отнести необходимость получения стерильной взвеси гепатоцитов из печени поросят и потребность в громоздком оборудовании. Кроме того, при использовании гепатоцитов, фиксируемых на сорбенте, необходимо включение оксигенатора в экстракорпоральный контур, поскольку отсутствие доставки кислорода требует замены гепатоцитов на свежие через каждые 30–35 мин перфузии (Шумаков В.И. и др., 1990;

Busse B. et al., 1999). Другая проблема, возникающая при использовании «биологических» систем, связана с возникновением иммунных реакций пациентов на чужеродные антигены. Так, сообщается, что в плазме больных с ПечН после использования «вспомогательной печени» обнаружены антитела против антигенов гепатоцитов свиньи (Vaquerizo A. et al., 1997). Кроме того, существует вероятность инфицирования пациента ретровирусами свиньи (Patience C. et al., 1997).

В связи с трудностями клинического использования «биологических» методов экстракорпоральной детоксикации и возможными осложнениями, в настоящий момент они применяются крайне редко и в основном с исследовательскими целями.

### 6.3. Альбуминовый диализ

В последние годы в клиническую практику был введен новый метод экстракорпоральной детоксикации для терапии ПечН, в основе которого лежит комбинированное применение известных и широко используемых ЭМЛ. Данная система искусственной поддержки функции печени получила название Молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС). МАРС является модификацией диализа и сорбции, используемой для удаления альбуминсвязанных и водорастворимых токсических продуктов (Тан Н.К., 2004). МАРС был разработан в начале 90-х годов прошлого столетия в городе Росток (Германия). Первое клиническое использование состоялось в 1993 году (Klammt S. et al., 2002).

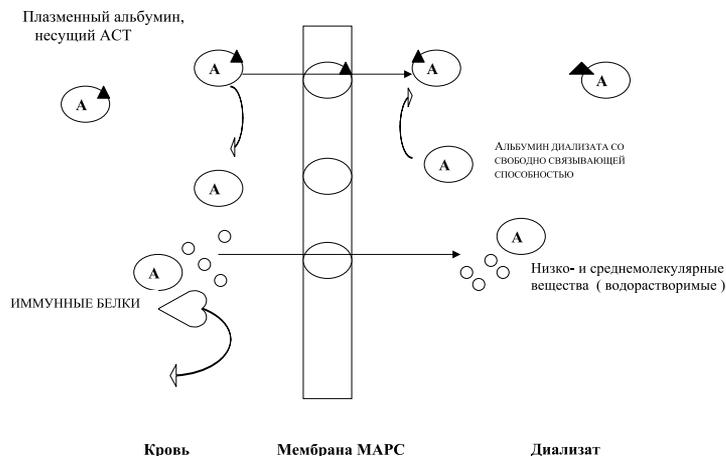
Предпосылками для создания альбуминового диализа послужили сведения о том, что альбумин является специфическим переносчиком токсинов в крови, а также результаты лабораторных исследований этого процесса. В экспериментальных работах было показано, что даже молекулы, тесно связанные с альбумином, например,

неконъюгированный билирубин, могут быть удалены путем диализа при использовании специфических альбумин-непроницаемых диализных мембран и диализного раствора, содержащего альбумин (Stange J. et al., 1993; Reiman A. et al., 1995). В исследованиях *in vitro* с использованием меченого альбумина было продемонстрировано, что токсины проходят через мембрану и, достигая диализного раствора, связываются альбумином (Stange J., Mitzner S., 1996). Движущей силой массивного транспорта альбуминсвязанных молекул из крови через мембрану служит большая доступность свободных мест связывания на молекулах высоко очищенного альбумина в камере диализата (Steiner C. et al., 2001).

Результатом указанных исследований стало создание системы альбуминового диализа – экстракорпоральной системы для поддержания функции печени, в основе которой лежит концепция диализа с использованием специфической мембраны (Тераклин АГ, Германия, сечение 50000, коэффициент просеивания для альбумина 0,1) и альбумина в качестве диализата. На рис. 6.1 представлены процессы перехода водорастворимых и альбуминсвязанных токсинов через полупроницаемую мембрану, используемую при проведении МАРС-терапии.

Альбумин в рассматриваемой ситуации выступает в роли специфического молекулярного адсорбента, который восстанавливается в непрерывном режиме. Благодаря притягивающему эффекту альбумина, достигается удаление альбуминсвязанных веществ, таких как желчные кислоты, билирубин, ароматические аминокислоты, триптофан, жирные кислоты с короткой и длинной цепью, бензодиазепиноподобные субстанции, являющиеся основными компонентами, обуславливающими эндогенную интоксикацию при ПечН и которые невозможно удалить в процессе ГД и ГФ (Mitzner S. et al. 2001). Мембрана, применяемая в системе МАРС, явля-

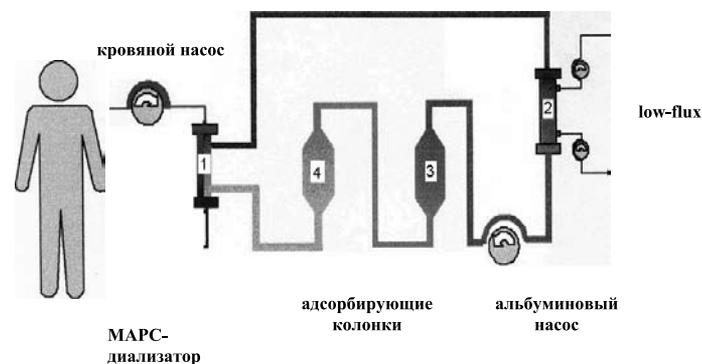
ется непроницаемой для альбумина, гормонов, АТ-III и факторов свертывания крови. Две колонки с сорбентом и диализатор позволяют удалять как связанные с белком, так и водорастворимые токсины, делая систему пригодной для использования у пациентов с ПечН, осложненной почечной недостаточностью.



**Рис. 6.1. Обменное взаимодействие альбуминсвязанных (АСТ) и водорастворимых токсинов плазмы пациента и диализата, разделенных мембраной MARC**

В клинических условиях для проведения альбуминового диализа необходим аппарат «искусственная почка» и дополнительное устройство для работы альбуминового контура – монитор MARC (Тераклин, Германия) (рис. 6.2). Кровь пациента с помощью перистальтического насоса аппарата искусственной почки поступает через катетер в экстракорпоральный контур, где проходит через капиллярный гемодиализатор (1). Гемодиализатор оснащен специальной мембраной. В процессе работы наружная сторона этой мембраны омывается диализирующим раствором, содержащим 20% альбумин, а внутренняя – кровью.

Контур циркуляции крови Альбуминовый контур Бикарбонатный диализ



**Рис. 6.2. Схема Молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (цифрами отмечены элементы системы MARC – ссылки в тексте)**

Раствор альбумина, насыщенный гидрофобными и водорастворимыми токсинами, направляется к низкопроницаемому фильтру (2), где за счет применения бикарбонатного диализирующего раствора происходит удаление водорастворимых веществ: мочевины, креатинина, аммиака. Через этот элемент возможно проведение ультрафильтрации и коррекции водно-электролитных нарушений.

Далее происходит регенерация альбумина, а точнее делигандизация молекул альбумина во время его перфузии через активированный уголь (3) и анионообменную смолу (4), после чего регенерированный альбумин вновь поступает в капиллярный гемодиализатор. На уровне MARC-фильтра альбуминсвязанные токсические вещества по градиенту концентрации переходят из крови больного в концентрированный альбуминсодержащий диализирующий раствор.

Снижение уровня альбуминсвязанных токсических веществ в крови больного приводит к уменьшению уров-

ня интоксикации, тем самым способствуя регенерации печеночных клеток (Awad S.S. et al., 2001; Schmidt L.E. et al., 2001; Ash S.R., 2002; Lee K.H. et al., 2002; Stange J. et al., 2002).

Указанная система позволяет длительно дополнять и поддерживать функцию печени до тех пор, пока не произойдет восстановление функции гепатоцитов, или поддерживать жизнь пациента в ожидании трансплантации печени. В связи с этим показаниями для применения терапии МАРС является обострение ХПечН, ОПечН, ГРС, ПечН после операции на печени или первичная дисфункция печеночного трансплантата (Horn N. et al., 1999; Kapoor D. et al., 2000; Rosenthal P., 2000; Jalan R., Williams R., 2001; Sechser A. et al., 2001).

Первый анализ результатов применения МАРС в терапии ПечН был представлен С. Steiner и S. Mitzner на III Международном симпозиуме по альбуминовому диализу в 2001 году. В исследование было включено 176 пациентов из 37 медицинских центров в 11 странах Европы и Азии. Авторы разделили всех пациентов на 5 групп в зависимости от этиологических факторов развития ПечН. Первая группа состояла из пациентов, имеющих декомпенсацию ХПечН, — 99 человек (56,3%), вторая группа — 38 пациентов (21,6%) с ОПечН, третью группу составили пациенты с первичной дисфункцией трансплантата — 27 пациентов (15,3%), в четвертой группе ПечН развивалась после хирургических вмешательств у 7 пациентов (4,0%), и пятую группу составили 5 пациентов (2,8%) со смешанными причинами ПечН. Анализ данных показал, что в первой группе положительные результаты в терапии ПечН были отмечены у 56 пациентов (56,6%), из которых 50 пациентов были выписаны из стационаров в состоянии компенсации ПечН, а 6 пациентам были проведены операции по трансплантации печени. В группе с ОПечН восстановление функции печени на фоне терапии МАРС

среди 38 пациентов было отмечено у 19 (50%), из которых 6 затем была выполнена трансплантация печени. Применение терапии МАРС в группе с первичной дисфункцией трансплантата позволило выписать из стационаров 15 пациентов (55,6%) без дополнительных операций, 12 пациентов были подготовлены к повторным операциям. Группы 4 и 5 не вошли в анализ из-за ограниченного числа наблюдений (Steiner C., Mitzner S., 2002).

Приведенные данные указывают на обнадеживающие результаты в лечении ПечН. Использование МАРС позволяет купировать проявления ПечН у половины пациентов и выписать их из стационаров, избежав операций по трансплантации печени.

Сообщается также, что применение МАРС позволило снизить летальность среди пациентов с ГРС со 100 до 75% (Mitzner S.R. et al., 2000; Mitzner S.R. et al., 2001).

В России включение методики МАРС в комплексную терапию пациентов с ПечН началось с 2002 года. Следует отметить, что первые процедуры МАРС продемонстрировали уникальные свойства данного метода. Это проявлялось положительными результатами терапии тяжелой группы больных с ПечН, которые исходно имели неблагоприятный прогноз. Необходимо подчеркнуть, что из тех пациентов, которым были проведены процедуры МАРС-терапии, выжило около 60%. Данный показатель значительно превышал выживаемость пациентов со стандартным лечением ПечН. У большинства пациентов наблюдался регресс ПЭ, снижение уровня билирубина. Дополнительно была отмечена положительная динамика в показателях коагулограммы и стабилизация гемодинамики. Без внимания не остался тот факт, что на фоне МАРС-терапии у одного пациента отмечалась реверсия ГРС, другой пациент с ОПечН был подготовлен и дождался трансплантации печени (Третьяков Б.В., 2002; Кутепов Д.Е. и др., 2003).

В последующие годы количество российских клиник, оснащенных системами для проведения альбуминового диализа, увеличилось. Возросло и число пациентов с ПечН, которым были проведены процедуры МАРС-терапии. Анализ публикаций отечественных авторов по данной тематике показывает, что у специалистов, работающих в данной области, появился определенный опыт использования МАРС в терапии ПечН. В 2004 году А.Ф. Ямпольский и Л.Ф. Еремеева опубликовали сведения о применении МАРС-терапии у пациентов с ОПечН. Основным эффектом, по мнению авторов, являлась быстрая стабилизация функции печени (Ямпольский А.Ф., Еремеева Л.Ф., 2004).

Сообщается, что методика МАРС была применена в комбинации с другими методами ЭМЛ (ПА, ГФ, ГДФ) для лечения 25 пациентов с ОПечН и декомпенсацией ХПечН. Полученные результаты показали, что проведенная комплексная терапия привела к улучшению синтетической функции печени, снижению уровня билирубина, аминотрансфераз и регрессу ГРС. Из 25 пациентов 10 были выписаны из стационара, 3 пациентам в последующем была выполнена операция по трансплантации печени (Александрова И.В. и др., 2006).

Имеются данные о применении МАРС-терапии у больных после коррекции сложных врожденных и приобретенных пороков сердца. Послеоперационный период у них осложнился развитием ОПечН, что потребовало включения в комплексную терапию альбуминового диализа. При проведении МАРС-терапии отмечалось повышение сердечного индекса на 10%, увеличение общего периферического сосудистого сопротивления на 18%, также уменьшилась потребность в препаратах для инотропной поддержки. В этом исследовании впервые МАРС-терапия была проведена детям 1-го года жизни (Бокерия Л.А. и др., 2005; Ярустовский М.Б. и др., 2006).

#### 6.4. Сравнительная оценка результатов лечения печеночной недостаточности при использовании различных методов экстракорпорального очищения крови

Стоит отметить, что комплексных исследований по изучению влияния различных ЭМЛ на течение ПечН и динамику основных параметров гомеостаза не проводилось. В связи с этим мы выполнили сравнительное изучение эффективности стандартной терапии, традиционных ЭМЛ и МАРС у больных с ПечН. Для чего обследовали 63 пациента (38 мужчин и 25 женщин) с ПечН. Из общего числа больных ПечН на долю пациентов с ОПечН приходилось 27%, с ХПечН – 73%. Основными причинами развития ПечН были поражение печени различной этиологии и патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (табл. 15).

Таблица 15

##### Основные причины развития печеночной недостаточности

Этиология	Количество пациентов	Процент от общего количества пациентов
Вирусный гепатит	21	33,3
Алиментарный фактор	25	39,8
Патология ЖКТ	12	19,0
Отравления	5	7,9

Всем пациентам, поступившим в стационар, проводили консервативную медикаментозную терапию, направленную на купирование проявлений ПечН. Однако у части больных на фоне консервативной терапии было отмечено нарастание клинических и лабораторных показателей ПечН, что потребовало проведения интенсивной терапии, включающей ЭМЛ.

В результате собственных наблюдений за течением ПечН и на основании данных литературы нами были выработаны основные показания для включения методов

эфферентной терапии в комплексное лечение больных с печеночной патологией:

- 1) печеночная энцефалопатия  $\geq$  II степени;
- 2) неэффективность проводимой консервативной терапии (отсутствие эффекта от инфузионно-дезинтоксикационной терапии, нарастание клинической симптоматики ПечН);
- 3) увеличение уровня билирубина в плазме (больше 100 мкмоль/л);
- 4) прогрессирование синдромов цитолиза и холестаза;
- 5) нарушение функций почек, связанное с ПечН.

В наше исследование не были включены пациенты, у которых к моменту начала эфферентной терапии были отмечены: среднее артериальное давление (САД) на фоне использования вазопрессоров ниже 55 мм. рт. ст., признаки активного кровотечения, тяжелой коагулопатии, острые эрозии, язвы слизистой желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения, а также больные, находившиеся в агональном состоянии.

Все пациенты, вне зависимости от этиологического фактора и формы ПечН, были разделены на группы. Пациентам первой (контрольной) группы ( $n = 18$ ) проводили консервативную медикаментозную терапию ПечН. Пациентам второй группы ( $n = 16$ ) проводили консервативную терапию в сочетании с ПА, пациентам третьей группы ( $n = 14$ ) – консервативную терапию в комбинации ПА с ПС, а пациентам четвертой группы ( $n = 15$ ) – консервативную терапию с проведением сеансов на основе использования МАРС. До начала лечения различий по тяжести состояния пациентов и исследуемым показателям между группами не было.

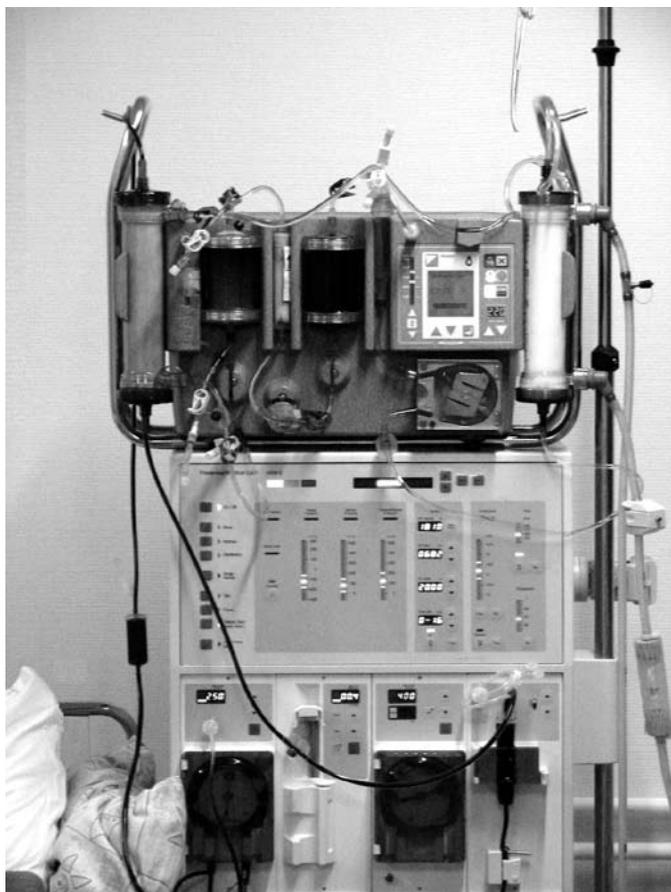
*Консервативная терапия* ПечН была основана на обеспечении следующих мер: постельный режим, диета с ограничением в пище белка до 1 г/кг/сут, коррекция водно-электролитного состояния, проведение инфу-

зионно-дезинтоксикационной терапии, коррекция гемостаза (введение плазмы и эритроцитарной массы по показаниям), коррекция гипоальбуминемии, профилактика эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, проведение медикаментозной терапии, направленной на снижение ПЭ (применение препаратов, уменьшающих образование аммиака в кишечнике – лактулозы и лекарственных средств, обезвреживающих аммиак в печени – орнитина-аспартата), устранение факторов, вызвавших декомпенсацию ПечН (инфекция, желудочно-кишечное кровотечение). При лечении пациентов с ПечН различной этиологии были применены следующие методы ЭМЛ.

1. *Плазмаферез.* Для проведения плазмафереза использовался сепаратор клеток крови «AS-204» (Фрезениус, Германия) с непрерывно-поточным разделением крови на клеточные элементы и плазму. Объем удаляемой плазмы за одну процедуру ПА в среднем составил  $1559 \pm 92$  мл. Количество процедур ПА – от 3 до 5 в зависимости от тяжести состояния, интервал между процедурами – 24 часа. Замещение удаляемого объема плазмы проводилось одноклассовой плазмой в объеме  $1605 \pm 94$  мл. Количество процедур ПА – 77. Средняя продолжительность процедуры –  $1,8 \pm 0,4$  ч. В качестве антикоагулянта применялся гепарин в дозе 5–8 ЕД/кг/ч.

2. *Плазмосорбция.* Для проведения плазмосорбции использовались селективные сорбенты «BR-350» (Япония), избирательно сорбирующие билирубин, и сепаратор клеток крови «AS-204» (Фрезениус, Германия). Объем плазмы, прошедший через сорбент за одну процедуру ПС, составил  $3800,0 \pm 135,0$  мл. В работе применялась комбинация ПС и ПА. Первоначально проводили ПА: объем удаляемой плазмы за одну процедуру в среднем составил  $1595 \pm 84$  мл, а замещение удаляемого объема плазмы осуществляли одноклассовой плазмой в объеме  $1650 \pm 92$  мл. После завершения ПА в экстракорпораль-

ный контур подключали сорбент для проведения ПС. Общее количество комбинированных процедур ПС и ПА – 49. Средняя продолжительность комбинированной процедуры –  $3,6 \pm 1,1$  ч. Интервал между процедурами – 24 часа. Антикоагулянтный эффект обеспечивали постоянной инфузией гепарина в экстракорпоральный контур в дозе 5–8 ЕД/кг/ч.



**Рис. 6.3.** Общий вид аппаратуры для выполнения процедуры МАРС-терапии

3. *МАРС*. Для проведения МАРС-терапии использовались аппарат «искусственная почка» «F-4008B» и «F-4008E» (Фрезениус, Германия) и дополнительное устройство для работы альбуминового контура – монитор МАРС (Тераклин, Германия) (рис. 6.3). Экстракорпоральный контур монитора МАРС заполнялся 600 мл 20% раствора альбумина. Средняя продолжительность процедуры –  $8,8 \pm 2,3$  ч. Интервал между процедурами МАРС – 12–24 часа. Общее количество процедур – 32. В качестве антикоагулянта для поддержания работы экстракорпорального контура применялся гепарин в дозе 5–8 ЕД/кг/ч или фраксин в виде болюсного введения в артериальную магистраль из расчета 5–10 МЕ/кг с последующим введением по 4–5 МЕ/кг/ч.

У всех обследованных пациентов в клинической картине до начала лечения наблюдали признаки тяжелого течения ПечН: адинамию, спутанность сознания, желтушность кожных покровов, иктеричность склер, жалобы на общую слабость, диспептические расстройства, тремор рук, увеличение ЧСС, снижение артериального давления. У пациентов с ХПечН также регистрировали признаки портальной гипертензии (расширение вен передней брюшной стенки, ВРВ пищевода и асцит). Лабораторные показатели демонстрировали наличие гипопроteinемии, снижение ПТИ, гиперферментемию и гипербилирубинемия.

После консервативной терапии клиническое состояние больных изменялось незначительно: сохранялись признаки интоксикации, вялость, адинамия, общая слабость, анорексия, желтушность кожных покровов. Динамика лабораторных тестов представлена в табл. 16.

До начала терапии в ФПП регистрировали выраженные отклонения, проявляющиеся в снижении синтетической функции печени: уменьшение содержания в плазме общего белка и альбумина. Данные нарушения

сохранялись в течение всего периода наблюдения, хотя можно было ожидать увеличение содержания белка в плазме, учитывая переливание раствора альбумина и свежеразмороженной плазмы. Также до начала лечения была снижена активность ХЭ, которая не претерпевала существенной динамики в процессе лечения. Это лишней раз свидетельствовало о нарушении синтетической способности печени.

Таблица 16

**Динамика показателей гомеостаза у больных ПечН при проведении консервативной терапии (1-я группа)**

Показатель	Норма	До лечения	Время наблюдения (сутки)	
			5–7	8–10
Общий белок, г/л	70,4 ± 6,4	47,7 ± 3,9*	46,7 ± 3,4*	46,9 ± 3,1*
Альбумин, г/л	35,1 ± 3,1	23,6 ± 2,5*	24,8 ± 2,2*	24,9 ± 2,9*
ХЭ, ЕД/л	8100 ± 820	3310 ± 334*	3145 ± 305*	3210 ± 300*
Фибриноген, г/л	3,1 ± 0,2	1,8 ± 0,3*	1,6 ± 0,3*	1,5 ± 0,3*
ПТИ, %	90,5 ± 9,9	46,0 ± 4,9*	46,5 ± 4,7*	46,2 ± 4,9*
АТ-III, %	94,3 ± 9,5	40,7 ± 4,8*	41,9 ± 4,5*	40,9 ± 4,9*
АсТ, ЕД/л	23,7 ± 2,6	441,3 ± 45,5*	406,1 ± 38,7**	428,1 ± 44,2*
АлТ, ЕД/л	24,9 ± 2,8	203,5 ± 19,9*	178,1 ± 16,9**	195,7 ± 19,8*
ГГТ, ЕД/л	21,7 ± 2,5	324,4 ± 29,4*	307,8 ± 28,8**	319,7 ± 29,9*
ЩФ, ЕД/л	140,3 ± 21,2	294,4 ± 24,6*	268,3 ± 23,9**	282,1 ± 25,1*
Общий билирубин, мк/моль/л	9,6 ± 1,0	193,3 ± 19,6*	168,2 ± 14,5*	180,3 ± 16,5*

\*  $p < 0,05$  в сравнении с нормальными значениями

\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с предыдущим этапом

При оценке системы гемостаза было обнаружено уменьшение содержания фибриногена, АТ-III, низкие цифры ПТИ. Эти показатели значимо не менялись на всех этапах исследования.

Исходно показатели цитолиза и холестаза значительно превышали нормальные значения, что свидетельствовало о серьезном повреждении клеток печени.

На 5–7-е сутки от начала лечения наблюдали снижение активности трансаминаз, ГГТ, ЩФ и общего билирубина. Однако, несмотря на уменьшение абсолютных цифр, обсуждаемые параметры значительно превышали нормальные значения. К сожалению, консервативная терапия не приводила к видимому клиническому улучшению. Положительная динамика в лабораторных тестах была кратковременной и уже на 8–10-е сутки исследуемые параметры не отличались от значений, установленных при поступлении больных в стационар.

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни. Больной Т., 1965 г. р. поступил в стационар с диагнозом: острый токсический гепатит алиментарной этиологии, печеночная энцефалопатия I ст.

Из анамнеза установлено, что в течение 1,5 недель пациент употреблял крепкие спиртные напитки в большой дозе. На этом фоне появилась боль в правом подреберье, жидкий стул, тошнота. Через трое суток с возникновением указанной симптоматики отмечена инверсия сна, иктеричность склер, желтушность кожных покровов, многократная рвота.

При поступлении состояние тяжелое. Больной предъявлял жалобы на головную боль, плохой сон, боли в правом подреберье, тошноту, многократную рвоту, жидкий стул. Состояние тяжелое, на поставленные вопросы отвечает односложно, с паузами. Больной пониженного питания. Тремор рук, кожные покровы желтушные, склеры иктеричные. Периферических отеков нет. Дыхание самостоятельное, ЧД – 20–22 в минуту, при аускультации проводится во все отделы, жесткое. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД – 115/65 мм рт. ст., пульс – 86–92 в минуту. Язык влажный, обложен серым

налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный в правом подреберье. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги на 4 см.

По лабораторным данным: Hb – 130 г/л, Эритроциты –  $3,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты –  $106 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $8,3 \times 10^9$ /л, общий билирубин – 160,3 мкмоль/л, прямой билирубин – 86,3 мкмоль/л, АсТ – 284 ЕД/л, АлТ – 220 ЕД/л, ЩФ – 306 ЕД/л, ГГТ – 402 ЕД/л, общий белок – 60 г/л, альбумин – 29 г/л, фибриноген – 2,1 г/л, ПТИ – 66%.

Проводимое консервативное лечение включало: инфузионно-детоксикационную терапию (раствор глюкозы, гемодеза, желатиноль, электролитные растворы, альбумин), парентеральное введение витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, кокарбоксылазы. В связи с наличием у пациента ПЭ внутривенно вводили раствор гепа-мерц в дозе 20 г/сут.

Несмотря на интенсивное лечение, в течение 11 суток уровень билирубина оставался нестабильным (общий билирубин – 136–162 мкмоль/л, прямой билирубин – 61–70 мкмоль/л), общий белок снизился до 48 г/л.

На 12-е сутки пребывания в стационаре отмечена отрицательная динамика: усиление желтухи, появился печеночный запах изо рта, начали нарастать геморрагические проявления (кровоточивость десен, эпизоды носовых кровотечений), увеличилась степень ПЭ. По лабораторным данным отмечено ухудшение ФПП, угнетение синтетической функции печени – уровень ПТИ снизился до 38%, количество тромбоцитов уменьшилось до  $52 \times 10^9$ /л.

На 13-е сутки пациент был переведен в реанимационное отделение, где осуществляли интенсивную терапию, направленную на коррекцию анемии, гипопроteinемии, интоксикации, дыхательных, гемодинамических нарушений. На фоне проводимой терапии состояние про-

грессивно ухудшалось и пациент скончался на 3-и сутки пребывания в отделении реанимации и на 16-е сутки с момента госпитализации при нарастающих явлениях печеночно-почечной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что при консервативной терапии у больных с ПечН синтетическая функция печени не восстанавливается. Это обусловлено сохраняющимся повреждающим действием на гепатоциты большого спектра токсических веществ, накапливающихся при печеночной недостаточности. Кратковременное улучшение показателей цитолиза и холестаза было связано с эффектами инфузионно-детоксикационной терапии. Кроме того, уменьшение явлений цитолиза можно объяснить снижением числа неповрежденных гепатоцитов при неблагоприятном течении заболеваний печени. При прекращении медикаментозной терапии, а иногда и во время ее проведения состояние пациентов прогрессивно ухудшалось: нарастали признаки ПЭ вплоть до комы, в связи с чем возникала необходимость использования ЭМЛ.

У больных второй группы к стандартному лечению был добавлен плазмаферез. Исходная клиническая картина полностью соответствовала тяжелому течению печеночной недостаточности. Данные о лабораторных показателях в динамике представлены в табл. 17.

Важно отметить, что при проведении ПА удаляемую плазму замещали свежеразмороженной в соотношении 1:1, дополнительно переливали раствор альбумина. Вместе с тем в процессе лечения не происходило достоверного изменения показателей, отражающих белково-синтетическую функцию печени. Стоит, однако, отметить, что после сеансов ПА отмечалось улучшение общего состояния пациентов: снижались степень энцефалопатии и кожный зуд, уменьшалась выраженность интоксикации.

Больные отмечали улучшение общего самочувствия, реже предъявляли жалобы на слабость и недомогание. Динамическое исследование показателей цитолиза и холестаза позволило выявить эффект ПА к 5–7-м суткам наблюдения. В лабораторных данных мы выявили достоверное снижение активности трансаминаз, ГГТ, ЩФ и уровня билирубина ( $p < 0,05$ ). Важно подчеркнуть, что и на 8–10-е сутки исследования обсуждаемые показатели были ниже исходных, это свидетельствовало о положительном влиянии ПА на синдромы цитолиза и холестаза.

Таблица 17

## Динамика показателей гомеостаза у больных 2-й группы

Показатель	Норма	До лечения	Время наблюдения (сутки)	
			5–7	8–10
Общий белок, г/л	70,4 ± 6,4	48,6 ± 4,7*	45,5 ± 4,4*	45,6 ± 4,3*
Альбумин, г/л	35,1 ± 3,1	24,7 ± 2,9*	23,6 ± 2,8*	23,8 ± 3,2*
ХЭ, ЕД/л	8100 ± 820	3323 ± 342*	3276 ± 325*	3209 ± 318*
Фибриноген, г/л	3,1 ± 0,2	1,9 ± 0,3*	1,7 ± 0,3*	1,7 ± 0,3*
ПТИ, %	90,5 ± 9,9	47,2 ± 5,0*	45,4 ± 4,8*	45,1 ± 5,3*
АТ-III, %	94,3 ± 9,5	42,1 ± 4,7*	40,9 ± 4,4*	41,3 ± 4,6*
АсТ, ЕД/л	23,7 ± 2,6	448,7 ± 46,7*	375,2 ± 37,6**	368,2 ± 37,4**
АлТ, ЕД/л	24,9 ± 2,8	205,7 ± 21,2*	169,4 ± 17,2**	155,6 ± 16,7**
ГГТ, ЕД/л	21,7 ± 2,5	329,5 ± 30,1*	286,2 ± 29,7**	280,2 ± 27,4**
ЩФ, ЕД/л	140,3 ± 21,2	289,8 ± 25,7*	248,8 ± 24,7**	247,6 ± 24,9**
Общий билирубин, мк/моль/л	9,6 ± 1,0	190,4 ± 19,4*	148,1 ± 13,9**	141,4 ± 13,8**

\*  $p < 0,05$  в сравнении с нормальными значениями

\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни. Больная М., 1944 г. р. поступила в отделение

гастроэнтерологии с диагнозом: хронический холестатический гепатит с исходом в ЦП, синдром Иценко–Кушинга. При поступлении: жалобы на слабость, желтушность кожных покровов, боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, тошноту. Считает себя больной в течение 3,5 лет, когда впервые возникли боли в правом подреберье, желтуха. Неоднократно проходила стационарное лечение, где ей назначали стероидные гормоны. Данное ухудшение в течение последнего месяца. При поступлении в стационар состояние тяжелое, заторможена, сонлива, ПЭ II степени. Кожные покровы желтушные, склеры иктеричные. Периферических отеков нет. Дыхание самостоятельное, ЧД – 18 в минуту, везикулярное. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД – 130/70 мм рт. ст. Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени выступает из под края реберной дуги на 5 см. По лабораторным данным: Нб – 122 г/л, эритроциты –  $4,28 \times 10^9$ /л, тромбоциты –  $152 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $16,6 \times 10^9$ /л, общий билирубин – 400 мкмоль/л, прямой билирубин – 348,1 мкмоль/л, непрямого билирубин – 51,9 мкмоль/л, АсТ – 69,9 ЕД/л, АлТ – 225 ЕД/л, ЩФ – 261,6 ЕД/л, ХЭ – 3392 ЕД/л, фибриноген – 2,9 г/л, ПТИ – 42%.

На основе клинической картины и лабораторных данных было решено провести больной инфузионно-десинтоксикационную терапию и назначить дексаметазон. На фоне проводимой терапии состояние больной не изменилось, в связи с чем выполнено 5 процедур ПА. За курс было суммарно удалено 8500 мл плазмы, замещение которой производили одноклассной плазмой в соотношении 1:1,5.

На фоне ПА отмечена положительная динамика в виде улучшения самочувствия, уменьшения слабости и желтушности кожных покровов. По лабораторным данным: общий билирубин – 119 мкмоль/л, прямой билирубин

– 90,6 мкмоль/л, непрямой билирубин – 28,4 мкмоль/л, АсТ – 33 ЕД/л, АлТ – 50 ЕД/л, ЩФ – 72 ЕД/л, ГГТ – 232,7 ЕД/л. Пациентка была выписана из стационара на 28-е сутки.

Комплексное лечение ПечН с включением ПА оказало положительное влияние на течение болезни за счет механического удаления токсических продуктов из крови пациентки, что сопровождалось уменьшением интоксикации, явлений цитолиза и холестаза, улучшением соматического статуса пациентов. Однако степень устойчивости положительного эффекта, по нашим данным, зависит от остаточной функции печени и ее компенсаторных возможностей. Для достижения положительного результата требуется удаление значительного объема плазмы, что приводит к дополнительному угнетению синтетической функции печени.

У пациентов третьей группы, где консервативная терапия сочеталась с двумя видами ЭМЛ – ПА + ПС (ПС проводили на сорбентах, избирательно элиминирующих билирубин из плазмы больного), клиническая картина и динамика лабораторных показателей были схожи с параметрами, зафиксированными у пациентов второй группы (табл. 18).

Изменение тестов, характеризующих синтетическую функцию печени, у пациентов второй и третьей групп не различалось, что свидетельствовало о низкой эффективности терапии. Значения общего белка, альбумина и ПТИ были ниже нормальных на всех этапах наблюдения.

При анализе сдвигов показателей цитолиза и холестаза нами была отмечена положительная динамика. После проведения ПА и ПС мы выявили достоверное уменьшение активности АсТ, АлТ, ГГТ и ЩФ, причем и на 8–10-е сутки эти параметры были ниже исходных значений.

Наиболее существенные изменения у пациентов третьей группы мы выявили в динамике концентрации били-

рубина – регистрировали снижение общего билирубина в 2 раза. Это объясняется использованием специального селективного сорбента BR-350 (Япония), избирательно удаляющего из плазмы билирубин.

Таблица 18

## Динамика показателей гомеостаза у больных 3-й группы

Показатель	Норма	До лечения	Время наблюдения (сутки)	
			5–7	8–10
Общий белок, г/л	70,4 ± 6,4	49,1 ± 5,0*	45,9 ± 4,3*	47,5 ± 4,2*
Альбумин, г/л	35,1 ± 3,1	23,1 ± 2,7*	23,0 ± 3,0*	24,7 ± 3,1*
ХЭ, ЕД/л	8100 ± 820	3276 ± 240*	3241 ± 204*	3204 ± 201*
Фибриноген, г/л	3,1 ± 0,2	1,7 ± 0,4*	1,7 ± 0,3*	1,6 ± 0,3*
ПТИ, %	90,5 ± 9,9	47,1 ± 5,0*	45,9 ± 4,6*	45,5 ± 5,1*
АТ-III, %	94,3 ± 9,5	41,9 ± 4,6*	42,6 ± 4,4*	42,4 ± 4,9*
АсТ, ЕД/л	23,7 ± 2,6	445,4 ± 41,1*	370,2 ± 37,6**	369,2 ± 40,0**
АлТ, ЕД/л	24,9 ± 2,8	200,4 ± 21,7*	167,3 ± 17,2**	150,4 ± 16,7**
ГГТ, ЕД/л	21,7 ± 2,5	327,6 ± 30,3*	290,7 ± 29,1**	279,6 ± 28,4**
ЩФ, ЕД/л	140,3 ± 21,2	292,3 ± 27,4*	246,2 ± 24,5**	244,7 ± 26,2**
Общий билирубин, мк/моль/л	9,6 ± 1,0	199,1 ± 20,4*	98,3 ± 10,4**	102,4 ± 11,6**

\*  $p < 0,05$  в сравнении с нормальными значениями

\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными

В качестве примера приводим следующую выписку из истории болезни.

Больная М., 1949 г. р., поступила в стационар с диагнозом: цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита, синдром портальной гипертензии, варикозное расширение вен пищевода, асцит, синдром холестаза, печеночная энцефалопатия III ст.

При госпитализации: состояние тяжелое, контакт затруднен. Больная дезориентирована в пространстве, времени, заторможена, на вопросы отвечает односложно. Тремор рук. Кожные покровы желтушные, склеры

иктеричные. Следы расчесов на боковой поверхности туловища, разгибательной поверхности верхних конечностей. Сосудистые звездочки на спине, груди, печеночные ладони. Печеночный запах изо рта. Дыхание самостоятельное, ЧД – 22–24 в минуту, жесткое, ослаблено в нижних отделах обоих легких, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца глухие, ритм правильный, АД – 95/70 мм рт. ст., ЧСС – 103 в минуту. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет свободной жидкости, при пальпации умеренно болезненный в правом подреберье. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Лабораторные данные: общий билирубин – 210,7 мкмоль/л, прямой билирубин – 106,5 мкмоль/л, непрямого билирубин – 104,2 мкмоль/л, АсТ – 244 ЕД/л, АлТ – 299 ЕД/л, ЩФ – 241 ЕД/л, ГГТ – 190,2 ЕД/л, фибриноген – 1,8 г/л, ПТИ – 63%, общий белок – 58,1 г/л, альбумин – 28 г/л.

Начата инфузионно-детоксикационная терапия: раствор глюкозы, электролитные растворы, парентеральное введение витаминов группы В, витамин С. С целью коррекции гипопротеинемии, гипоальбуминемии проводили инфузии одноклеточной плазмы и 10% раствора альбумина. В связи с наличием ПЭ назначали лактулозу и осуществляли внутривенную инфузию раствора гепарина в дозе 20 г/сут.

На 2-е сутки пребывания в стационаре, учитывая тяжелое течение ПечН, было принято решение о проведении процедур эфферентной терапии. Проведено две комбинированные процедуры ПС и ПА с интервалом 16 часов. Общий объем перфузии плазмы через сорбент – 5200 мл; плазмообмен в объеме 3600 мл, замещение одноклеточной плазмой.

После проведения ПС и ПА состояние улучшилось: больная контактна, проявляет интерес к окружающим, ПЭ I степени. Уменьшилась желтушность кожных пок-

ровов, иктеричность склер. Дыхание самостоятельное, адекватное, ЧД – 19 в минуту. Лабораторные данные: общий билирубин – 44,1 мкмоль/л, прямой билирубин – 24,2 мкмоль/л, непрямого билирубин – 19,9 мкмоль/л, АсТ – 121 ЕД/л, АлТ – 142 ЕД/л, ЩФ – 71 ЕД/л, ГГТ – 38,2 ЕД/л, фибриноген – 1,8 г/л, ПТИ – 64%, общий белок – 58,9 г/л, альбумин – 29 г/л. Гемодинамика стабильная: АД – 110/54 мм рт. ст., ЧСС – 84 в минуту. После завершения эфферентной терапии было продолжено консервативное лечение, на фоне которого сохранялась положительная динамика. Больная выписана из стационара на 34-е сутки.

Комбинированное применение ПС и ПА наглядно продемонстрировало эффективность купирования клинических проявлений ПечН. Отрицательным моментом является необходимость использования больших объемов донорской плазмы, что может приводить к возникновению иммунологических реакций.

У пациентов четвертой группы в комплексное лечение ПечН включили МАРС. До начала терапии у больных наблюдалось тяжелое течение ПечН. На момент обследования у пациентов регистрировали инверсию сна, дезориентацию во времени и пространстве, желтушность кожных покровов, артериальную гипотензию и геморрагический синдром. Лабораторные исследования выявили гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, увеличение трансаминаз в сыворотке крови (табл. 19).

После проведения МАРС-терапии состояние пациентов улучшалось. Снижалась степень ПЭ, больные приходили в сознание, становились более активными. Уменьшались явления интоксикации, снижался кожный зуд. Субъективно пациенты чувствовали себя значительно лучше: меньше предъявляли жалоб, улучшался аппетит, исчезал негативизм в отношении лечебных мероприятий.

Таблица 19

## Динамика показателей гомеостаза у больных 4-й группы

Показатель	Норма	До лечения	Время наблюдения (сутки)	
			5–7	8–10
Общий белок, г/л	70,4 ± 6,4	47,2 ± 4,1*	48,4 ± 4,4*	55,9 ± 5,8**
Альбумин, г/л	35,1 ± 3,1	22,8 ± 2,6*	24,5 ± 2,9*	29,7 ± 3,1**
ХЭ, ЕД/л	8100 ± 820	3288 ± 246*	3331 ± 321*	3672 ± 380**
Фибриноген, г/л	3,1 ± 0,2	1,9 ± 0,3*	2,0 ± 0,3*	2,6 ± 0,5**
ПТИ, %	90,5 ± 9,9	46,9 ± 4,9*	50,3 ± 5,0*	57,3 ± 6,0**
АТ-III, %	94,3 ± 9,5	41,7 ± 5,1*	43,9 ± 4,5*	51,4 ± 5,3**
АсТ, ЕД/л	23,7 ± 2,6	440,8 ± 42,4*	365,2 ± 37,4**	360,4 ± 37,9**
АлТ, ЕД/л	24,9 ± 2,8	207,4 ± 21,5*	165,3 ± 18,7**	145,4 ± 17,4**
ГГТ, ЕД/л	21,7 ± 2,5	325,9 ± 29,4*	289,1 ± 30,7**	275,3 ± 28,1**
ЩФ, ЕД/л	140,3 ± 21,2*	297,1 ± 32,5*	242,1 ± 25,7**	220,5 ± 23,9**
Общий билирубин, мк/моль/л	140,3 ± 21,2	297,1 ± 32,5*	242,1 ± 25,7**	220,5 ± 23,9**

\* p &lt; 0,05 в сравнении с нормальными значениями

\*\* p &lt; 0,05 в сравнении с исходными данными

При использовании МАРС, в отличие от других видов лечения, у пациентов была выявлена положительная динамика показателей, характеризующих синтетическую функцию печени (табл. 19). Необходимо отметить тенденцию к росту обсуждаемых показателей уже на 5–7-е сутки. На 8–10-е сутки регистрировали достоверное увеличение содержания в плазме общего белка, альбумина, ПТИ и антитромбина III, активности ХЭ. Одновременно регистрировали уменьшение явлений цитолиза и холестаза.

В качестве иллюстрации эффективности метода МАРС приведем два клинических примера. В первом случае представлено наблюдение об использовании МАРС у больной с ФПН.

Пациентка С., 1967 г. р., поступила в стационар с диагнозом: fulminantная печеночная недостаточность.

Из анамнеза было установлено, что заболела после приема средств для снижения массы тела. Вначале появилась слабость, тошнота, ухудшение аппетита. Через двое суток возникла желтушность кожных покровов, иктеричность склер. По лабораторным данным отмечалась гипербилирубинемия (общий билирубин – 330 мкмоль/л, повышенные трансаминазы в 40 раз (АсТ – 1707,7 ЕД/л, АлТ – 2830,8 ЕД/л), в связи с чем была направлена в стационар.

При осмотре в стационаре – состояние средней тяжести, в сознании, ориентирована в пространстве и времени. Признаков энцефалопатии нет. Кожные покровы желтушные, склеры иктеричные. Дыхание самостоятельное, ЧД – 19–21 в минуту, жесткое. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД – 119–120/70 мм. рт. ст., ЧСС – 82 в минуту. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени выступает из-под края реберной дуги на 3 см. В отделении проводили инфузионно-дезинтоксикационную терапию (растворы глюкозы и кристаллоидов, парентеральное введение витаминов группы В, аскорбиновой кислоты).

На 9-е сутки пребывания в отделении отмечена отрицательная динамика в виде нарастания слабости, сонливости. На поставленные вопросы отвечала замедленно. Перкуторно было выявлено уменьшение размеров печени. По лабораторным данным: общий белок – 68 г/л, общий билирубин – 414,1 мкмоль/л, АсТ – 1862,5 ЕД/л, АлТ – 2934 ЕД/л, ГГТ – 208,2 ЕД/л, ПТИ – 58%, фибриноген – 1,1 г/л.

В связи с нарастанием клинико-лабораторных признаков ФПН, больная была переведена в отделение реанимации, где была продолжена инфузионно-дезинтоксикационная и симптоматическая терапия.

К 10-м суткам пребывания в отделении реанимации и на 19-е сутки пребывания в стационаре состояние пациентки с отрицательной динамикой: ПЭ – III степени.

Кожные покровы, видимые слизистые — иктеричные. Дыхание самостоятельное, ЧД — 24–26 в минуту, жесткое. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД — 85/54 мм рт. ст., ЧСС — 86–92 в минуту. При перкуссии отмечено уменьшение размеров печени (нижний край печени на 1–2 см выше реберной дуги). По данным УЗИ правая доля печени — 11,9 см, левая доля — 4,5 см.

На 17-е сутки нахождения в отделении реанимации состояние пациентки продолжало прогрессивно ухудшаться. В связи с развитием дыхательной недостаточности начата искусственная вентиляция легких. Учитывая нестабильную гемодинамику с тенденцией к гипотензии, добавлена инфузия вазопрессоров (допамин 6–10 мкг/кг/мин). При контрольном УЗИ отмечены признаки выраженных диффузных изменений печени, размеры печени: правая доля — 8,6 см, левая доля — 4,7 см.

Больной проводились ЭМЛ: продленная вено-венозная ГФ, ПА. Было выполнено 3 процедуры продленной вено-венозной ГФ длительностью 24, 32 и 12 часов, а также 3 процедуры ПА с эксфузией 1700 мл плазмы (замещение данного объема свежзамороженной плазмой). В результате применения ЭМЛ отмечено снижение общего билирубина с 330,1 до 261,7 мкмоль/л, АсТ — с 1770,7 до 357,6 ЕД/л, АлТ — с 2830,8 до 1801,4 ЕД/л.

Однако за время динамического наблюдения сохранялась отрицательная динамика: развилась печеночная кома (6 баллов по шкале Глазго), печень уменьшилась в размерах. По лабораторным данным отмечалось нарастание маркеров цитолиза, холестаза и угнетение синтетической функции печени.

Пациентка была поставлена в лист ожидания трансплантации печени (класс 1), рекомендована терапия МАРС.

Учитывая неэффективность вышеописанной терапии, пациентке было проведено 2 процедуры МАРС (общая

продолжительность процедур — 24 часа). На фоне экстракорпоральной детоксикации отмечена стабилизация гемодинамики (уменьшение дозы допамина до 4 мкг/кг/мин): АД — 120/50 мм рт. ст., ЧСС — 80 в минуту. По лабораторным данным: АсТ — 110,1 ЕД/л, АлТ — 146,0 ЕД/л, ГГТ — 50,8 ЕД/л, общий билирубин снизился до 207,9 мкмоль/л. Отмечена тенденция к восстановлению синтетической функции печени: увеличение уровня фибриногена с 0,7 до 1,5 г/л, протромбинового индекса с 49 до 67%. Неврологический статус соответствовал 9–10 баллам (по шкале Глазго).

Таким образом, МАРС-терапия у данной пациентки позволила стабилизировать состояние, что дало возможность подготовить ее к трансплантации печени.

В следующем примере МАРС использовали для лечения больной с ХПечН. Пациентка А., 1950 г. р., поступила в стационар с диагнозом: цирроз печени алкогольной этиологии, класс С по Чайлд-Пью, синдром портальной гипертензии, варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, асцит, печеночная энцефалопатия III ст.

Из анамнеза установлено, что длительное время употребляет крепкие спиртные напитки. В течение последних 2 месяцев появилась желтуха и отеки нижних конечностей. Периодически беспокоил кожный зуд. За неделю до госпитализации возникли нарушения сна.

При госпитализации в стационар: состояние тяжелое, заторможена, на вопросы отвечает с интервалами, односложно. Тремор рук, кожные покровы желтушные, иктеричность склер, печеночные ладони. На верхней половине туловища и спине имеются сосудистые звездочки, следы расчесов. Печеночный запах из-за рта. Дыхание самостоятельное, ЧД — 19 в минуту, жесткое. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД — 85/40 мм рт. ст., пульс — 90 уд/мин. Живот увеличен в объеме за счет свободной жидкости, при пальпации мягкий, без-

болезненный. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги на 6 см. В биохимических анализах: общий белок – 54 г/л, альбумин – 26 г/л, ПТИ – 44%, общий билирубин – 233 мкмоль/л, АсТ – 310 ЕД/л, АсТ – 180 ЕД/л, ГГТ – 285 ЕД/л. Время выполнения теста на цифровую последовательность составляло 150 с, что соответствовало III стадии энцефалопатии.

Начата инфузионно-дезинтоксикационная и симптоматическая терапия, назначены препараты, уменьшающие гипераммониемию (лактолоза, орнитин-аспартат), диуретическая терапия (верошпирон, фуросемид), коррекция гипоальбуминемии.

На 4-е сутки пребывания в стационаре, учитывая тяжелое течение ПечН, низкую эффективность медикаментозной терапии, ПЭ III стадии, было принято решение о проведении МАРС-терапии.

Было выполнено 2 процедуры МАРС, длительностью по 6 часов каждая. За время проведения процедур МАРС осложнений не отмечалось. Показатели гемодинамики имели тенденцию к нормализации. САД возросло с 75 мм рт. ст. до 90 мм рт. ст. После МАРС-терапии отмечена положительная динамика: больная контактна, ориентирована в пространстве. ПЭ – I степени (время выполнения теста на цифровую последовательность – 73 с). Уменьшилась желтушность кожных покровов, иктеричность склер. Кожный зуд не беспокоит. Отмечено нормализация сна, восстановление аппетита, уменьшение периферических отеков.

После завершения МАРС-терапии была продолжена медикаментозная терапия, на фоне которой сохранялась положительная динамика. На 10-е сутки биохимические показатели были следующими: общий белок – 68 г/л, альбумин – 36 г/л, ПТИ – 74%, общий билирубин – 51 мкмоль/л, АсТ – 63 ЕД/л, АлТ – 49 ЕД/л, ГГТ – 75 ЕД/л.

Медикаментозная терапия продолжалась в течение трех недель, и больная была выписана из стационара на 22-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Данный пример демонстрирует, что применение методики МАРС у пациентов с декомпенсацией ХПечН позволяет получить клиническую ремиссию.

Таким образом, использование МАРС при лечении больных с ПечН свидетельствует о его высокой эффективности. Проведение сеансов МАРС позволило обеспечить детоксикацию, купирование проявлений цитолиза и холестаза. За время динамического наблюдения было отмечено улучшение синтетической функции печени. Указанные явления, на наш взгляд, происходят за счет удаления широкого спектра токсических веществ, включая альбуминсвязанные токсины, и сведения к минимуму потерь собственных белковых фракций. Следует отметить, что у части пациентов это позволило отказаться от инфузии однокрупной плазмы.

Клинический опыт лечения пациентов с ПечН свидетельствует о низкой эффективности применения у них изолированной медикаментозной и инфузионно-дезинтоксикационной терапии. Неэффективность консервативной терапии, с нашей точки зрения, обусловлена тем, что в организме больного накапливается большое количество токсических веществ, которые в процессе лечения не нейтрализуются в пораженной печени и не элиминируются почками. На фоне сохраняющейся интоксикации нарушается деятельность и других органов, приводящая к развитию полиорганной недостаточности, что ухудшает прогноз заболевания.

При использовании ПА и ПА + ПС у ряда пациентов вне зависимости от этиологии ПечН наблюдается положительная динамика, обусловленная удалением из организма высокомолекулярных токсических веществ (альбуминсвязанных токсинов). Это сопровождается

уменьшением явлений интоксикации, регрессом ПЭ, улучшением биохимических показателей. Однако указанные положительные результаты были отмечены нами у пациентов лишь с умеренными проявлениями ПечН (ПЭ I–II степени). У пациентов с тяжелым течением ПечН (ПЭ III–IV степени) ПА отдельно или в комбинации с ПС оказались неэффективны. Следует заметить, что проведение ПА сопряжено с рядом трудностей и побочных эффектов: необходимо удалять большой объем плазмы, с которым элиминируются не только токсические вещества, но и белки, что в условиях сниженной белково-синтетической функции печени может иметь отрицательные последствия (Левитан Б.Н. и др., 1996). Указанные недостатки метода могут приводить к дальнейшему прогрессированию фатальных, необратимых изменений (Michalopoulos G., Zarnegar R., 1992; Clemmesen J.O. et al., 1997). Кроме того, проведение ПА требует значительного количества донорской плазмы, что может обусловить возникновение нежелательных реакций (Larsen F.S. et al., 1995).

Использование для плазмозамещения больших объемов свежеразмороженной плазмы нередко сопровождается нарушениями частоты и ритма сердечных сокращений. Установлено, что в возникновении сердечных аритмий значимая роль принадлежит снижению концентрации ионизированного кальция в плазме в результате введения цитрата натрия. Следствием указанного является развитие цитратной интоксикации (Марчук А.И. и др., 1987; Sutton D.M.C. et al., 1989).

Комбинированное проведение ПА и ПС в ряде случаев потенцирует эффекты, присущие каждому применяемому методу ЭМЛ. Однако, к сожалению, кроме положительных моментов необходимо отметить возможное суммирование нежелательных и отрицательных явлений, связанных с проведением ПА и ПС как самостоятельных видов ЭМЛ.

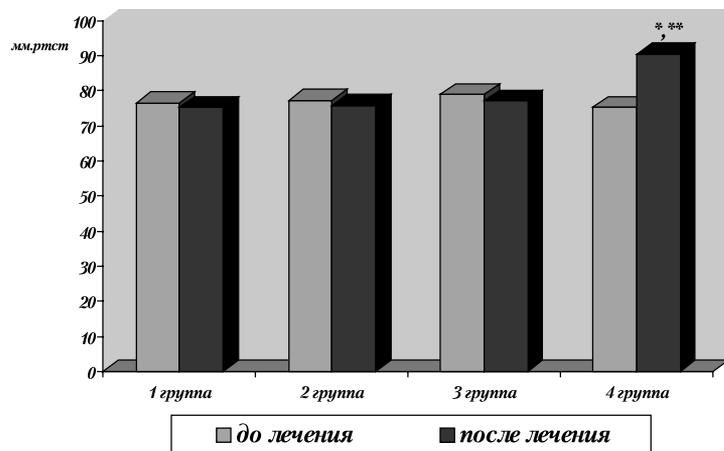
Методика МАРС позволяет замещать (протезировать) в первую очередь дезинтоксикационную функцию печени (Mitzner S.R. et al., 2001; Heemann U. et al., 2002). Данный эффект приводит к устранению влияния повреждающих факторов на гепатоциты, что создает условия для регенерации последних (Mitzner S., 2004). Исходя из этого, МАРС может рассматриваться как связующее звено на пути к трансплантации печени.

При оценке эффективности различных методик лечения ПечН мы исходили из возможности ЭМЛ способствовать переходу заболевания в стадию ранней реконвалесценции, т. е. восстановлению функции печени. Преимущества методики МАРС перед другими ЭМЛ проявляются прежде всего в том, что при использовании альбуминового диализа из кровеносного русла удаляются как водорастворимые, так и альбуминсвязанные токсические метаболиты. При этом не требуется заместительное переливание компонентов крови.

Анализ показателей гемодинамики у больных с ПечН выявил тенденцию к гипотонии и увеличение ЧСС, что укладывается в концепцию развития гипердинамического синдрома на фоне вазодилатации у больных с печеночной дисфункцией. До лечения САД у всех пациентов было снижено, а ЧСС повышено (рис. 6.4).

В группе пациентов, получавших консервативную терапию, каких-либо изменений в гемодинамических параметрах мы не выявили. У больных второй и третьей групп в процессе выполнения процедур ПА и ПС несколько раз наблюдали эпизоды гипотензии, потребовавшей увеличения дозы вазопрессоров, что, на наш взгляд, связано с переливанием больших объемов консервированной плазмы, содержащей цитрат натрия. Важно заметить, что на фоне МАРС-терапии регистрировали достоверное увеличение САД с  $75,2 \pm 7,9$  мм рт. ст. до  $90,3 \pm 8,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), ЧСС достоверно уменьшалась. При

сравнении между группами после лечения, САД достоверно возросло, а ЧСС уменьшалась лишь у больных четвертой группы.



**Рис. 6.4.** Изменение САД у пациентов с ПечН (\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными, \*\*  $p < 0,05$  в сравнении с другими группами)

Для коррекции артериальной гипотензии у пациентов с ПечН использовали инотропную поддержку, достоверное уменьшение дозы допамина на 40% наблюдали только у пациентов четвертой группы. Важно также то, что во время МАРС-терапии мы не регистрировали ни одного случая развития гипотензии.

При проведении стандартной (консервативной) терапии улучшения показателей гемодинамики не происходило, что объясняется ее неэффективностью в отношении удаления широкого спектра токсических веществ, обладающих кардиодепрессивным действием.

Стабилизация гемодинамики после проведения МАРС-терапии, на наш взгляд, связана с полноценным выведением из кровотока большой группы биологически активных веществ, негативно влияющих на сердечно-со-

судистую систему. Сходные результаты были получены при использовании альбуминового диализа при ПечН у больных с алкогольным циррозом печени. После процедуры МАРС отмечено возрастание САД и общего периферического сосудистого сопротивления. Одновременно регистрировали уменьшение в плазме исходно повышенного содержания альдостерона, вазопрессина и NO. По мнению авторов, стабилизация гемодинамики происходила в результате элиминации мощного системного вазодилатора, которым является NO (Laleman W. et al., 2006).

До начала лечения у больных с ПечН отмечали гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, снижение активности ХЭ, уменьшение ПТИ и АТ-III. Известно, что синтетическая способность гепатоцитов в значительной мере отражает степень повреждения печени. В группе пациентов, получавших консервативную терапию, положительной динамики в изучаемых параметрах в процессе лечения мы не обнаружили. Аналогичная картина наблюдалась у пациентов, которым проводили ПА и ПА + ПС. В первом случае отсутствие улучшения в показателях, отражающих синтетическую функцию печени, вполне ожидаемо и связано с неэффективностью консервативной терапии. Отсутствие динамики у пациентов при проведении сеансов ПА и ПА + ПС были несколько неожиданными, так как степень интоксикации при использовании этих методик снижается, и вполне ожидаемо восстановление синтетической способности клеток печени. Однако этого по нашим наблюдениям не происходило. Следует также отметить, что у пациентов в обследованных группах мы активно осуществляли коррекцию белковых сдвигов с использованием свежемороженой плазмы и альбумина. На наш взгляд, указанные выше факты обусловлены тем, что эффекты ПА и ПС слишком кратковременны, действие повреждающих факторов во время процедур полностью не устраняется и синтетическая способность печени не восстанавливается. У пациентов же

четвертой группы, после процедуры МАРС-терапии регистрировали постепенное увеличение содержания в плазме общего белка, альбумина, ПТИ и АТ-III. На 8–10-е сутки наблюдения все эти показатели достоверно превышали исходные значения и параметры пациентов других групп на аналогичном этапе ( $p < 0,05$ ). В качестве примера приводим динамику общего белка во всех обследуемых группах (рис. 6.5).

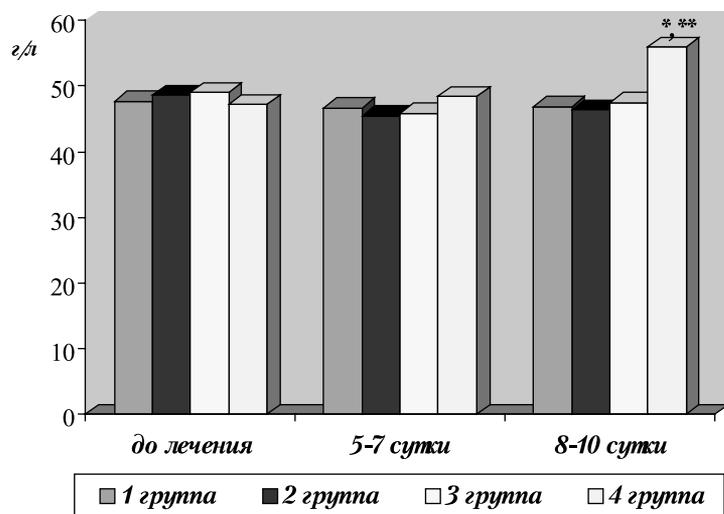


Рис. 6.5. Динамика содержания общего белка в плазме у пациентов с ПечН

(\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными, \*\*  $p < 0,05$  в сравнении с другими группами)

Причиной подобных изменений, на наш взгляд, является то, что консервативная терапия не обеспечивает быстрой и полной элиминации токсических веществ, повреждающих гепатоциты. При ПА быстро снижается уровень интоксикации. Однако обратной стороной данного процесса является неселективность метода, сопровождающегося удалением факторов роста гепатоцитов и белковых фракций.

МАРС-терапия позволяет элиминировать из кровеносного русла как водорастворимые, так и альбуминсвязанные токсические метаболиты, и тем самым снижать их повреждающее воздействие на органы и ткани, следствием чего является создание условий для регенерации печеночных клеток. Применение замкнутого экстракорпорального контура, использование в качестве диализирующего раствора альбумина высокой концентрации сводят к минимуму потери белковых фракций.

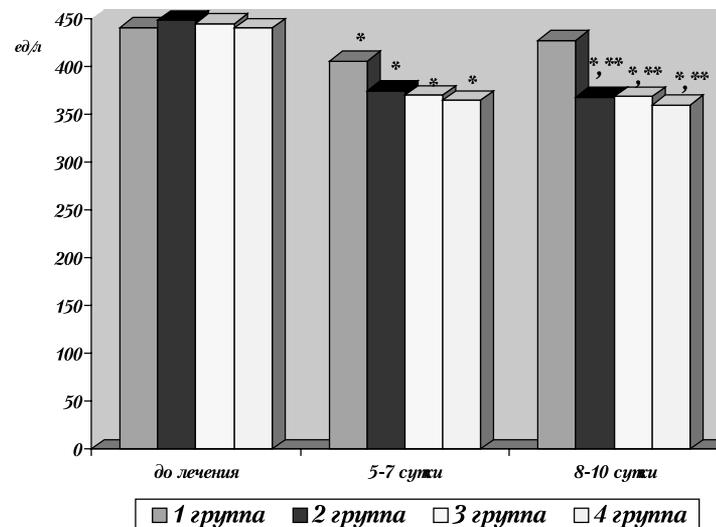


Рис. 6.6. Изменение активности АсТ у пациентов с ПечН (\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными, \*\*  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой)

Сразу по завершении консервативной терапии мы наблюдали уменьшение явлений цитолиза и холестаза. Однако этот эффект был кратковременен и нестойк: уже на 8–10-е сутки исследуемые показатели вновь не отличались от исходных значений. Применение ПА, ПА + ПС и МАРС значительно улучшало показатели цитолиза и холестаза. На 5–7-е сутки отмечали достоверное сниже-

ние обсуждаемых показателей, которое сохранялось во время всего периода наблюдения. Различий между этими тремя группами мы не наблюдали (рис. 6.6).

Анализируя динамику общего билирубина (а также прямого и непрямого), мы отметили, что консервативная терапия в процессе лечения приводила лишь к незначительному снижению его уровня. Достоверное уменьшение регистрировали только после окончания лечения. ПА, ПА + ПС и МАРС более отчетливо и длительно улучшали показатели пигментного обмена (рис. 6.7).

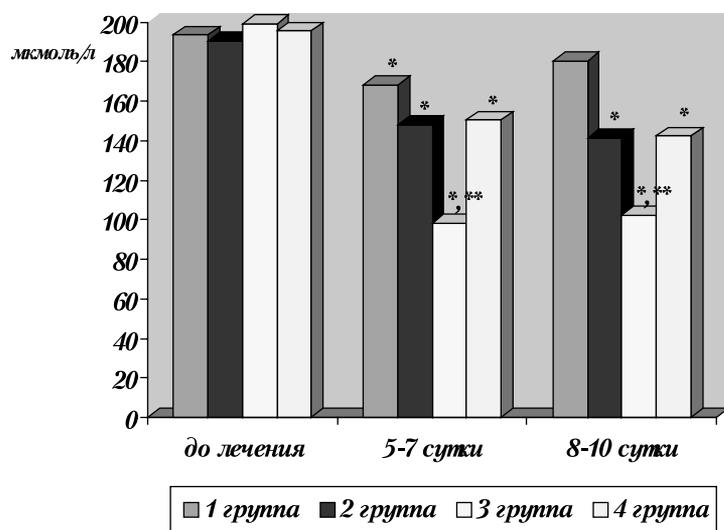


Рис. 6.7. Динамика содержания общего билирубина у пациентов с ПечН

(\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными,  
\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с другими группами)

Однако степень снижения билирубина при комбинации ПА и ПС превышала таковую при изолированном использовании. Подобный эффект достигался благодаря применению селективных сорбентов, избирательно поглощающих билирубин. Эффект МАРС на содержание

билирубина в плазме был равен влиянию на пигментный обмен при использовании ПА, что мы связываем с сорбцией билирубина при использовании МАРС.

В процессе работы мы столкнулись с тем, что в результате развития ОПечН или декомпенсации ХПечН у ряда пациентов возникали водно-электролитные нарушения, развивалась олигурия.

Как уже отмечалось выше, причиной развития почечной недостаточности у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени является уменьшение почечного кровотока, эндотоксемия, системная вазодилатация, снижение эффективного объема артериальной крови (Mitzner S.R. et al., 2000; Schmidt L.E. et al., 2001). Следствием данных процессов может являться почечная недостаточность с развитием олигурии, азотемии, водно-электролитных нарушений (Kurtovic J. et al., 2004). В нашей практике мы не встречали пациентов с классическим проявлением ГРС, однако у больных с развившейся почечной недостаточностью возникала потребность в проведении заместительной почечной терапии.

Методика МАРС предусматривает проведение как альбуминового, так и бикарбонатного диализа, что позволяет уменьшить явления почечной недостаточности. До лечения у пациентов во всех группах мы обнаружили достоверное возрастание уровня креатинина и мочевины, что свидетельствовало о присоединении почечной недостаточности (рис. 6.8). Консервативная терапия не оказывала существенного влияния на эти показатели. Однако у двух пациентов первой группы на фоне прогрессирования ПЭ мы наблюдали снижение концентрации мочевины. Известно, что синтез мочевины из аммиака происходит в печени. При тяжелом течении ПечН скорость синтеза мочевины существенно снижается. Таким образом, уменьшение содержания мочевины в плазме на фоне отрицательной динамики в клинической картине

можно связать с декомпенсацией печеночной функции. У пациентов второй и третьей групп в процессе лечения отмечалось достоверное снижение уровня мочевины и креатинина. Известно, что при ПА происходит элиминация широкого спектра эндотоксинов и низкомолекулярных водорастворимых соединений. Однако снижение уровня шлаков у больных, получавших МАРС-терапию, было достоверно более выражено, чем при ПА и ПА + ПС. Уменьшение уровня мочевины и креатинина при использовании МАРС связано с диффузией низкомолекулярных соединений через полупроницаемую мембрану из экстракорпорального контура в диализирующий раствор.

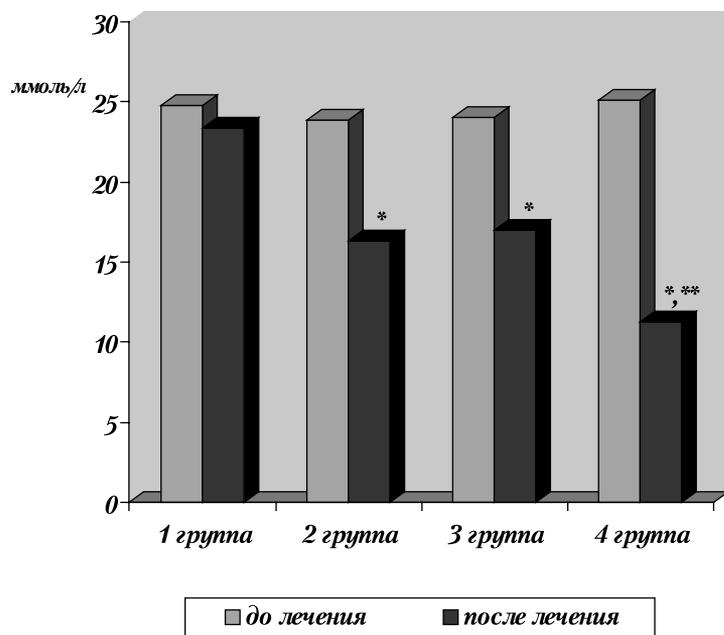


Рис. 6.8. Динамика содержания мочевины у пациентов с ПечН

(\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными, \*\*  $p < 0,05$  в сравнении с другими группами)

Для оценки эффективности различных методов лечения ПечН, кроме анализа динамики биохимических и гемодинамических показателей, была использована оценка степени регресса ПЭ, интегрально отражающая состояние пациента.

С целью снижения степени гипераммониемии и регресса ПЭ всем обследованным пациентам назначали орнитин-аспартат (гепа-мерц). Согласно литературным данным, эффективность препарата колеблется от 40% – при тяжелой степени и до 70–90% – при легкой степени ПЭ (Подымова С.Д. и др., 1995).

При декомпенсации ПечН влияние препарата на степень ПЭ минимально. Одной из причин недостаточного регресса энцефалопатии является то, что препарат орнитин-аспартат усиливает метаболизм аммиака в печени и в головном мозге, не влияя на метаболизм других соединений, обладающих нейротоксическим действием (Banko G., Zollner H., 1985; Stoll B. et al., 1991).

В таблице 20 и на рисунке 6.9 приведены данные о влиянии различных видов терапии на ПЭ.

Таблица 20

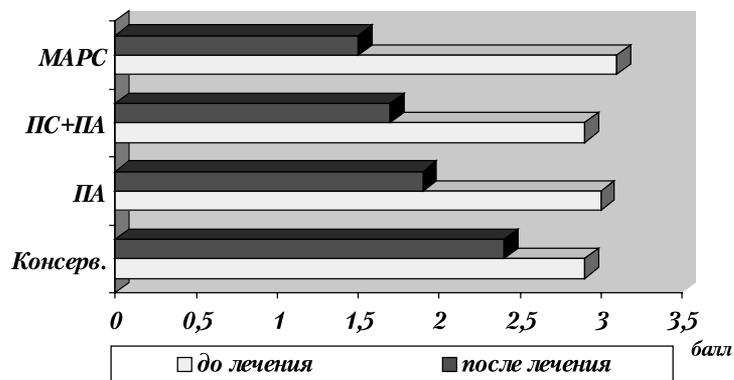
Изменение степени энцефалопатии при использовании различных методов терапии

Время исследования	Методы лечения			
	Консервативная терапия	Плазмаферез	Комбинация плазмсорбции и плазмафереза	Терапия на основе применения МАРС
	Средний балл (M ± m)			
До лечения	2,9 ± 0,09	3,0 ± 0,11	2,9 ± 0,12	3,1 ± 0,28
После лечения	2,4 ± 0,11	1,9 ± 0,10*	1,7 ± 0,11*	1,5 ± 0,13*

\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями

Как видно из таблицы, практически при использовании всех методов лечения (консервативная терапия, ПА,

комбинация ПА и ПС, МАРС-терапия) происходило уменьшение тяжести энцефалопатии, однако выраженность снижения различалась.



**Рис. 6.9.** Степень регресса печеночной энцефалопатии при различных методах терапии

Анализ результатов исследований показал, что уменьшение энцефалопатии при использовании методов ПА, комбинации ПС и ПА, МАРС-терапии было статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 21**

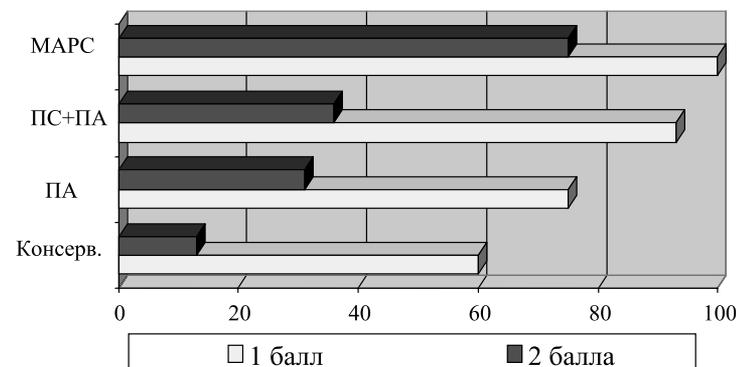
**Эффективность различных методов терапии (на 100 пациентов)**

Снижение тяжести энцефалопатии	Методы лечения			
	Консервативная терапия	Плазмаферез	Комбинация плазмосорбции и плазмафереза	Терапия на основе применения МАРС
	Количество пациентов			
На 1 балл и более	60	75	93	100
На 2 балла	13	31	36	75

Наряду с оценкой по средним показателям тяжести энцефалопатии, в каждой группе пациентов было проведено статистическое изучение эффективности вышеперечисленных методов лечения и по количеству паци-

ентов (относительные показатели), у которых в процессе лечения наблюдали уменьшение тяжести энцефалопатии как минимум на 1 балл и на 2 балла (табл. 21).

Представленные в таблице 21 и на рис. 6.10 данные также свидетельствуют о том, что ПА, комбинация ПС и ПА, терапия на основе применения МАРС превосходят по эффективности консервативную терапию.



**Рис. 6.10.** Влияние различных методов лечения на снижение тяжести энцефалопатии (в %)

Статистический анализ результатов с использованием теста «t» Стьюдента показал, что для снижения тяжести энцефалопатии на 1 балл практически можно применять как консервативную терапию или ПА (эффективность этих методов – 60 и 75% соответственно), так и сочетание ПС и ПА или МАРС-терапию (эффективность которых составляла 93 и 100% соответственно), однако, как видно из табл. 21 и рис. 6.10, два последних метода лечения ПЭ примерно в 1,5 раза эффективней двух первых методов лечения.

Для достижения более выраженного эффекта – снижения тяжести энцефалопатии на 2 балла – наиболее эффективной является МАРС-терапия. Для подтверждения наличия достоверности статистических различий и определения существенности этих различий были применены

непараметрические критерии статистических методов (критерий соответствия (хи-квадрат), критерий знаков и критерий Вилкоксона).

Применение критерия знаков и критерия Вилкоксона показало, что с вероятностью 95% (то есть  $p < 0,05$ ) снижение тяжести энцефалопатии на 2 балла происходит только при использовании МАРС-терапии. Аналогичные результаты были получены и с использованием критерия соответствия (табл. 22 и 23).

Таблица 22

**Влияние различных методов лечения печеночной недостаточности на степень снижения тяжести энцефалопатии**

Методы терапии	Снижение тяжести энцефалопатии:							
	на 1 балл и более				на 2 балла			
	методы терапии							
	конс.	ПА	ПС + ПА	МАРС	конс.	ПА	ПС + ПА	МАРС
Конс.	*				*			
ПА	« - »	*			« - »	*		
ПС + ПА	« + »	« - »	*		« - »	« - »	*	
МАРС	« + »	« + »	« - »	*	« + »	« + »	« + »	*

« - »  $p > 0,05$  между группами

« + »  $p < 0,05$  между группами

Таким образом, проведенное исследование наглядно демонстрирует преимущество методики МАРС по сравнению с другими методами коррекции ПЭ. Как было указано ранее, во время МАРС-терапии удаляется широкий спектр токсических веществ. Кроме аммиака, элиминируются ароматические аминокислоты, жирные кислоты с короткой и длинной цепью, бензодиазепиновые субстанции, которые являются причиной развития энцефалопатии.

Обобщая полученные результаты, отметим, что более быстрое снижение показателей цитолиза, холестаза,

степени ПЭ было достигнуто у пациентов в группах, где применялись ЭМЛ. Однако следует указать, что во всех группах мы проводили комплексную инфузионно-дезинтоксикационную, симптоматическую терапию, ЭМЛ не были противопоставлены традиционным методам лечения ПечН, а дополняли ее.

Таблица 23

**Сравнительная эффективность методов терапии для достижения снижения тяжести энцефалопатии на 2 балла**

Методы терапии	Методы терапии			
	консервативная	плазмаферез	комбинация плазмасорбции и плазмафереза	терапия на основе применения МАРС
Конс.	*			
ПА	« - »	*		
ПС + ПА	« - »	« - »	*	
МАРС	« + »	« + »	« + »	*

« - »  $p > 0,05$  между группами

« + »  $p < 0,05$  между группами

Включение метода МАРС в терапию ПечН приводит к более быстрому регрессу ПЭ и улучшению клинико-лабораторных показателей по сравнению с консервативной терапией, ПА и комбинацией ПС и ПА. Метод, основанный на применении МАРС, оказался наиболее эффективным и адекватным способом подготовки больных к трансплантации печени.

Полученные нами результаты убедительно доказывают, что лечение ПечН должно осуществляться путем применения МАРС-терапии в первые часы и сутки с момента поступления пациента в стационар. Комбинированное лечение на основе методики МАРС позволяет восстановить синтетическую функцию печени, снизить степень энцефалопатии, уменьшить явления цитолиза и

холестаза. Кроме того, использование МАРС обеспечивает стабилизацию гемодинамики, что позволяет снизить степень инотропной поддержки. Таким образом, МАРС является наиболее эффективным и безопасным методом из всех существующих ЭМЛ для рассматриваемой категории пациентов.

Безусловно, метод МАРС не является волшебной палочкой, позволяющей излечить основное заболевание. В случае ХПечН применение альбуминового диализа позволяет лишь временно купировать явления интоксикации, снизить степень ПЭ и улучшить синтетическую функцию печени. Эффект от процедуры ограничен во времени. По существу добиться длительной ремиссии при ХПечН можно только переходя на хронический альбуминовый диализ, подобный хроническому гемодиализу, используемый при почечной недостаточности. Анализ лечения 28 больных ХПечН показал, что альбуминовый диализ перспективен при подготовке больных к пересадке печени (Gaspari R. et al., 2006).

Технический прогресс, связанный с развитием медицинских технологий в области экстракорпоральной детоксикации, не стоит на месте. Совсем недавно на рынке медицинского оборудования появилась система для замещения функции печени у пациентов с ПечН под названием МАРС (Teraklin, Германия), которая вызвала много дискуссий, но, тем не менее, с каждым годом все активнее применяется при заболеваниях печени. Сегодня для терапии ПечН предложена еще одна система, позволяющая удалять широкий спектр токсических веществ (водорастворимые, альбуминсвязанные), накапливающихся в организме больных при дисфункции печени. Данная система была разработана компанией Fresenius Medical Care (Германия) и получила название «Prometheus».

Система «Prometheus» состоит из диализного аппарата 4008Н с интегрированным в него модулем для выделения

и адсорбции альбумина (рис. 6.11). Аппарат может быть использован для поддержания функции печени с одновременным гемодиализом либо только для гемодиализа.

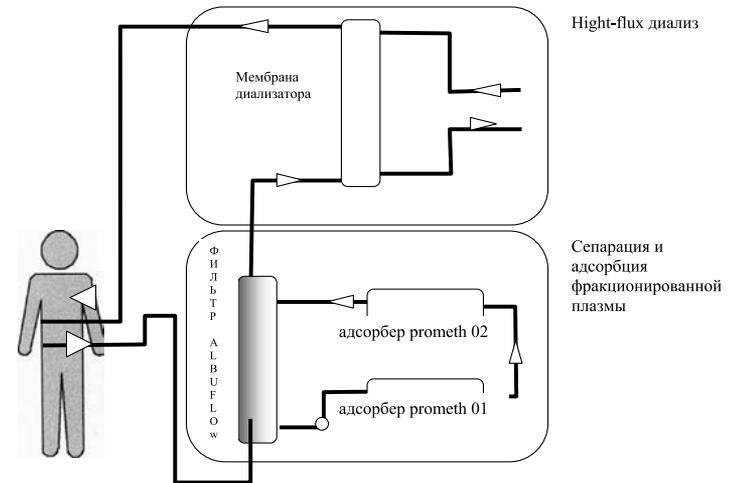


Рис. 6.11. Схема работы системы «Prometheus»

В основе этой методики лежит возможность удаления связанных с альбумином и водорастворимых токсических веществ в двух отдельных контурах. После сепарации через альбумин-проницаемую мембрану, альбумин пациента перфузируется через адсорбенты prometh01 и prometh02. В них альбуминсвязанные токсины осаждаются на высокоселективном адсорбирующем материале. Затем альбумин возвращается в венозную часть экстракорпорального контура. В системе гемодиализа дополнительно удаляются водорастворимые токсины.

Количество публикаций об эффективности системы Prometheus у больных с ОПечН, декомпенсацией ХПечН, а также при ГРС неуклонно увеличивается (Kramer L. et al., 2003; Rifai K. et al., 2005; Nyskowski P. et al., 2006; Skwarek A. et al., 2006).

Использование «Prometheus» у больных с ПечН приводило к снижению уровня мочевины, креатинина, би-

лирубина, желчных кислот и аммиака. К достоинствам новой системы стоит отнести также стабильность показателей общего белка, альбумина, АТ-III, фибриногена, гемокоагуляционных факторов II и V (Evenspoel P. et al., 2005; Rifai K. et al., 2006).

Согласно данным A.Santoro и соавт., система «Prometheus» использовалась в терапии 12 пациентов с ОПечН и декомпенсацией ХПечН. Авторы указывают, что проведенное лечение сопровождалось снижением общего билирубина с  $33,6 \pm 20$  мг/дл до  $22,2 \pm 13,6$  мг/дл ( $p < 0,001$ ), аммиака на 51,6%, мочевины на  $57,6 \pm 9,5\%$  и креатинина на  $42,7 \pm 10\%$ . Выживаемость пациентов в течение 30 суток составила 41,6% (Santoro A. et al., 2006). Таким образом, система «Prometheus» является новым перспективным методом лечения печеночной дисфункции.

Резонно возникает вопрос: что эффективнее при лечении ПечН – МАРС или «Prometheus»? Наверное, ответа на этот вопрос пока нет. Установлено, что при использовании Prometheus эффективность удаления из кровотока билирубина, желчных кислот и других альбумин-ассоциированных токсинов несколько выше, чем при использовании МАРС. Однако имеются сведения о более благоприятном влиянии на гемодинамику МАРС в сравнении с «Prometheus». Установлено, что после процедуры МАРС у больных с алкогольным ЦП САД и общее сосудистое сопротивление были выше, чем после «Prometheus». Авторы связывают стабилизацию показателей гемодинамики с более эффективным удалением из кровотока при МАРС-терапии NO и других веществ, обладающих вазодилатирующими эффектами (Laleman W. et al., 2006).

Из приведенных данных можно сделать вывод, что рассмотренные методики несколько различаются по спектру и объему элиминируемых токсических продук-

тов у больных с ПечН. В процессе сравнительных исследований, несомненно, будут установлены показания и противопоказания к применению того или иного вида ЭМЛ в зависимости от этиологии заболевания, степени печеночной дисфункции и сопутствующей патологии.

## Глава 7. Трансплантация печени

На сегодняшний день единственным радикальным методом замещения функций пораженной печени при ПечН является трансплантация печени (Raakow R. et al., 1994; Bismuth H. et al., 1995; Mattei A. et al., 1995).

Различают ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) и гетеротопическую трансплантацию печени (ГТП). При выполнении ОТП печень реципиента полностью удаляют и заменяют донорским органом с последующей анатомической реконструкцией. При ГТП печень реципиента сохраняется на своем месте, а печень донора трансплантируют на эктопической территории.

Первая ТП у человека была выполнена в 1963 году Т.Е. Starzl и соавт., однако эта попытка окончилась неудачей. Этим же коллективом в 1967 году проведена первая успешная пересадка печени. На начальных этапах неудовлетворительные результаты ТП были связаны с ограниченным временем сохранения трансплантата, неадекватной фармакологической поддержкой и эпизодами воздушной эмболии (Devlin J., O'Grady J., 1999).

В конце 1970-х — начале 80-х годов было решено большинство технических проблем, связанных с ТП. Была разработана техника хирургических вмешательств, достигнут прогресс в методах анестезиологического обеспечения и медикаментозного лечения, разработана эффективная консервация трансплантируемых органов, активно ста-

ла применяться иммуносупрессивная терапия, а также стали выполнять повторные трансплантации печени в случае отторжения.

В 80-е годы выживаемость после ТП в течение года составляла 30%, к концу 90-х годов эта цифра достигла 80% (Brown R.S. et al., 1998). Дальнейшее улучшение результатов операций связано не только с оптимизацией хирургической техники, но и с применением на практике новых схем иммуносупрессивной терапии, противовирусной профилактики и усовершенствования методов ведения больных в послеоперационном периоде, что в конечном результате привело к уменьшению случаев отторжения трансплантата и повышению качества жизни в послеоперационном периоде (Lake J.R., 1993).

В СССР первая гетеротопическая трансплантация левой доли печени человеку выполнена Э.И. Гальпериным и В.И. Шумаковым в 1974 году. Начиная с 1990 года в России была разработана программа по ТП. По данным О.М. Цирульниковой и соавт. в РНЦХ РАМН за период с 1990 года по май 2002 года у 66 больных было выполнено 67 ТП, в том числе 1 ретрансплантация и 1 мультиорганная трансплантация (печень + почка). Длительное выживание наблюдалось у 52 из 66 реципиентов (Цирульникова О.М. и др., 2002).

Кроме того, в РНЦХ РАМН с ноября 1990 года по декабрь 2003 года выполнена трансплантация правой доли печени от живого родственного донора 64 реципиентам. Перед трансплантацией 69% потенциальных реципиентов нуждались в интенсивной терапии для поддержания жизни. Донорами правой доли печени являлись ближайшие родственники реципиентов, совпадавшие с ними по группе крови. Донорам выполнялась гемигепатэктомия справа, осложнений у доноров не наблюдалось. Летальный исход у реципиентов в ранние сроки после трансплантации составил 3,1%, в поздние сроки — 6,5%.

Разработанная методика использования правой доли печени от живого родственного донора обеспечила длительное выживание 90% реципиентов с хорошим качеством жизни и является самостоятельным направлением в ОТП (Константинов Б.А. и др., 2004).

В настоящий момент трансплантацию печени в России производят лишь в 3 из 42 центрах трансплантации органов: РНЦХ РАМН (Москва), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва) и ЦНИИРРИ (Санкт-Петербург).

В России основным юридическим документом, регламентирующим трансплантацию органов, является закон Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» от 22.12.1992 № 4180-1. На основании этого закона было издано несколько приказов, определяющих порядок забора органов и их трансплантация. Эти документы содержат следующие основные положения (Андрейцева О.И., 2004):

- 1) органы могут быть изъяты из тела умершего человека только в целях трансплантации;
- 2) забор органов может производиться только после получения разрешения в соответствии с действующими инструкциями;
- 3) изъятие органов осуществляется только при отсутствии возражений на забор органов со стороны родственников;
- 4) врачи, констатировавшие смерть мозга потенциального донора, не должны принимать участие в изъятии органов у донора или иметь отношение к лечению потенциальных реципиентов;
- 5) медицинским работникам запрещено участие в операциях по пересадке органов, если используемые органы являются объектом коммерческой сделки;
- 6) тело и части органов не могут служить объектом коммерческих сделок и не оплачиваются;

7) доступность органов для трансплантации должна определяться медицинскими показаниями, а не финансовыми и прочими соображениями.

Часть пациентов погибает, не дождавшись операции ТП, что обусловлено возрастающим несоответствием между количеством доноров и реципиентов.

За последние 10 лет число больных, находящихся в листе ожидания на ТП увеличилось более чем в 15 раз, тогда как число доноров возросло только в 3 раза. Уменьшение числа доноров привело к тому, что среднее время ожидания ТП в США в 1988 году составляло 34 дня, к 1998 году срок ожидания ТП увеличился до 496 дней. В результате число погибших пациентов, ожидавших трансплантацию печени, возросло со 196 в 1988 году до 1317 в 1998 году (Trotter J.F., 2000). В России летальность пациентов, ожидающих ТП, превышает 60% (Гютье С.В., 1999).

Другими важными проблемами являются значительные экономические затраты при ТП, необходимость длительного приема иммунодепрессантов и их побочные эффекты (Kamohara Y. et al., 1998; Hui T. et al., 2001; Sorkine P. et al., 2001).

Трансплантация печени показана больным с необратимой ОпечН или ХПечН, когда альтернативные методы лечения отсутствуют. Перечень основных заболеваний, при которых может возникнуть необходимость в трансплантации печени, приведен в табл. 24. Отбор больных на операцию затруднен вследствие недостатка доноров. Пациенты, которым показана ТП, включаются в «Лист ожидания трансплантации печени». При этом учитывается много факторов: степень неотложности операции, сроки ожидания, тканевая совместимость, группа крови, антропометрические показатели. По тяжести состояния потенциальные реципиенты разделяются на группы низкого, умеренного и высокого риска. По мере ожидания и прогрессирования болезни состояние пациента может

ухудшаться, что обуславливает его переход в группу более высокого риска. Больные из группы низкого риска могут ждать донорского органа 6–12 мес, а пациенты с ОПечН – всего несколько дней. В последнее время количество проведения ТП при различных заболеваниях меняется. Основным показанием к операции по-прежнему остается цирроз. Чаще стали оперировать больных с ОПечН, в то время как у больных с раком печени ТП стали выполнять реже.

Таким образом, показаниями к ТП являются:

- необратимые заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 месяцев;
- прогрессирующее заболевание печени, обуславливающие значительное снижение качества жизни и трудоспособности;
- прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем при трансплантации печени (Андрейцева О.И., 2004; Ивашкин В.Т., 2005).

Обсуждая вопросы ТП, следует отметить, что наличие у пациента с ЦП эпизодов кровотечения из ВРВ пищевода и желудка рассматривается как настоящее показание к операции, даже несмотря на удовлетворительную функцию печени. По статистике только 16% пациентов выживают в течение 5 лет после перенесенного эпизода кровотечения (Андрейцева О.И., 2004).

В каждом конкретном случае показания к операции и оптимальные сроки ее выполнения определяются гепатологом и хирургом на основании подробного клинико-инструментального и лабораторного обследования больного. В задачи обследования входит: установление этиологии заболевания, определение технической возможности оперативного вмешательства, выявление сопутствующей патологии, наличие противопоказаний к операции, оценка функционального состояния органов

и систем с целью прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 24

### Заболевания, при которых чаще всего проводят трансплантацию печени

<b>Цирроз:</b> криптогенный аутоиммунный гепатит В гепатит С гепатит D алкогольный
<b>Холестатические заболевания печени:</b> первичный билиарный цирроз атрезия желчных путей первичный склерозирующий холангит болезнь «трансплантат против хозяина»
<b>Метаболические болезни печени:</b> дефицит альфа-1-антитрипсина болезнь Вильсона–Коновалова гомозиготная гиперлипидемия II типа синдром Криглера–Найяра тирозинемия болезни накопления гликогена протопорфирия дефект цикла синтеза мочевины
<b>Острая печеночная недостаточность</b>
<b>Злокачественные опухоли</b> гепатоцеллюлярная карцинома эпителиоидная гемангиоэндотелиома гепатобластома
<b>Другие заболевания:</b> синдром Балда–Киари синдром короткой кишки

Необходимость ТП определяется тяжестью изменений печени и выраженностью системных проявлений. Для установки сроков и очередности операции у больных, включенных в «Лист ожидания», используется классификация Чайлда-Пью. По этой системе в ТП нуждаются больные, относящиеся по крайней мере к классу В.

В настоящий момент в связи с дефицитом органов для трансплантации печени предложены более строгие

критерии распределения больных по классам ожидания, разработана новая система MELD (Model for End-Stage Liver Disease) (Katoonizadeh A. et al., 2007). В системе MELD не учитывается наличие энцефалопатии и асцита, но включаются три лабораторных показателя и данные об этиологии цирроза:

MELD (в баллах) =  $10 \times (0,957 \times \log_e [\text{креатинин мг/дл}] + 0,378 \times \log_e [\text{билирубин мг/дл}] + 1/120 \times \log_e [\text{протромбиновое время}] + 0,643 \times \text{этиология цирроза} [0 - \text{алкоголь, холестаза, 1 - другая этиология}]$ .

При сумме баллов от 6 до 40 наблюдается высокий риск смерти в пределах 3 месяцев. В сравнении с классификацией Чайлда-Пью система MELD отличается более точной количественной оценкой тяжести цирроза.

Противопоказания к ТП делятся на абсолютные и относительные (табл. 25) (Devlin J., O'Grady J., 1999).

Таблица 25

#### Абсолютные и относительные противопоказания к трансплантации печени

Абсолютные противопоказания:
СПИД внепеченочная опухоль тяжелые заболевания дыхательной или сердечно-сосудистой системы холангиоцеллюлярная карцинома
Относительные противопоказания:
носительство ВИЧ-инфекции возраст старше 60 лет или младше 2 лет сепсис выполненные ранее операции портокавального шунтирования активный алкоголизм / злоупотребление алкоголем тяжелые психические заболевания тромбоз воротной вены легочная гипертензия

В наши дни процесс отбора доноров печени стандартизирован. Донорами печени являются больные с черепно-мозговой травмой, в результате которой насту-

пила смерть мозга и у которых на фоне проведения искусственной вентиляции легких сохраняется адекватная гемодинамика (Pruirn J. et al., 1993). Однако возрастающее несоответствие между количеством потенциальных доноров и реципиентов привело к тому, что органы, которые рассматривались в первые годы неподходящими для ТП, позднее стали считаться пригодными для пересадки, а именно: печень доноров старших возрастных групп, доноров с констатированной биологической смертью, печень с жировыми изменениями. Еще одной попыткой расширения количества донорских органов явилось использование трансплантатов разделенной печени (сплит-трансплантация). При этом методе из печени трупа взрослого человека создают два функционирующих трансплантата из правой и левой долей. Другим направлением, позволяющим уменьшить недостаток донорских органов, является родственная ТП, при которой получены хорошие результаты (Готье С.В., 1999; Готье С.В., 2001).

В педиатрической практике для ТП необходимы трансплантаты меньших размеров, что значительно увеличивает сроки ожидания операции, а следовательно, и летальность в период ожидания. В России действующее законодательство не предусматривает диагностику смерти мозга у детей, что делает невозможным получение трупных трансплантатов для педиатрических больных. Поэтому в России у детей выполняется только родственная трансплантация печени.

Трансплантация печени без учета группы крови по системе АВО достаточно часто приводит к тяжелым реакциям отторжения в раннем послеоперационном периоде. Дополнительно перед изъятием органа необходимо обследовать донора на маркеры гепатитов и ВИЧ-инфекцию.

Подробно техника забора печени и операция ТП довольно подробно описаны в многочисленных работах

(Busuttil R.W. et al., 1994). Трансплантация печени начинается с забора донорского органа. На первом этапе после выделения печени производят ее охлаждение путем введения в селезеночную вену раствора Рингера, а через аорту и воротную вену — раствора Бельцера (Висконсинского университета). При этом отток венозной крови осуществляется через катетер, введенный в нижнюю полую вену. После иссечения печени ее помещают в пластиковый контейнер, где поддерживается определенная температура. В качестве консерванта используют раствор Бельцера или кардиоплегический раствор Бретштейдера. Выполнение этих стандартных рекомендаций позволяет хранить донорскую печень до 20 часов, что делает возможным выполнение операции по забору и трансплантации печени одной хирургической бригадой.

Подбор донорской печени осуществляют не только по параметрам гистосовместимости, но и по анатомическим размерам. При имплантации печени меньших размеров наблюдают постепенное увеличение донорского органа в объеме со скоростью до 70 мл в день до достижения размеров, соответствующих анатомическим особенностям реципиента.

Во время операции по ТП кровь из нижней полой и воротной вены с помощью специального насоса отводят в подключичную вену. Вено-венозное шунтирование необходимо для профилактики гемодинамических нарушений, связанных с уменьшением притока крови к правым отделам сердца. Кроме того, сброс крови предотвращает депонирование крови в нижней половине тела и отек органов брюшной полости.

После гепатэктомии и тщательного гемостаза имплантируют донорскую печень. Вначале накладывают венозные анастомозы в следующем порядке: надпеченочный отдел полой вены, подпеченочный отдел полой вены, воротная вена. Далее формируют анастомоз пе-

ченочной артерии. Последней выполняют билиарную реконструкцию путем наложения холедохоанастомоза на Т-образном дренаже.

Средняя продолжительность операции составляет 9–15 часов. В процессе ТП требуется координация действий анестезиологов и хирургов. Проводится постоянный мониторинг основных параметров гомеостаза. Возможно возникновение массивной кровопотери, связанной, в том числе, и с коагулопатией. Кроме донорской крови, переливают кровь, излившуюся в рану (после многократного отмывания и ресуспендирования).

В настоящее время широко используется методика родственной трансплантации печени. Чаще всего она применяется у детей, когда донорами становятся живые родители ребенка. В этом случае пересаживают II и III сегменты печени одного из родителей. Риск для доноров при этой операции минимален. В последнее время родственная ТП стала применяться и у взрослых, особенно при ОПечН, когда отсутствует возможность срочно получить донорскую печень. При этом в подавляющем большинстве случаев пересаживается правая доля (Константинов Б.А. и др., 2004).

При ГТП донорский орган пересаживают без предварительного удаления печени реципиента. Эта операция обычно проводится при ОПечН, когда есть шансы на регенерацию собственной печени. Как правило, пересаживают редуцированную донорскую печень (предварительно удалив левую долю). Донорская печень берет на себя основную нагрузку, а собственная печень постепенно атрофируется.

Вопросы ксенотрансплантации печени активно обсуждаются в литературе. Попытка пересадки печени бабуина человеку окончилась неудачей. Во многом это связано с реакцией отторжения. Существует надежда, что в будущем исследование вопросов иммунотолерантности

и создание новых иммуносупрессоров позволит решить вопросы ксенотрансплантации.

После ТП больной переводится в реанимационное отделение для продленной искусственной вентиляции легких и мониторинга жизненно важных функций органов. В послеоперационном периоде может потребоваться повторное оперативное вмешательство для остановки кровотечения, дренирования абсцессов, билиарной реконструкции.

Для нормального течения послеоперационного периода характерно быстрое восстановление сознания и спонтанного дыхания. В лабораторных тестах прослеживается нормализация функциональных проб печени.

Уменьшение концентрации альбумина, активности ХЭ, гипербилирубинемия, удлинение ПТИ чаще всего свидетельствуют о дисфункции трансплантата.

Неотъемлемым компонентом ТП является иммуносупрессивная терапия. Протокол иммуносупрессии определяется конкретным трансплантационным центром. Первоначально для предупреждения и лечения синдрома отторжения применяли комбинацию трех препаратов: кортикостероида, азатиоприна и антилимфоцитарного глобулина. Затем стали широко использовать комбинацию кортикостероидов и циклоспорина. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к использованию минимальных доз иммуносупрессантов и отказ от кортикостероидов (Cintorino D. et al., 2006; Llado L. et al., 2006).

Циклоспорин назначают до операции или сразу после ее выполнения, что связано с методикой, применяемой в каждом конкретном центре трансплантации. После ТП дополнительно вводят метилпреднизолон. Длительную поддерживающую терапию обычно проводят циклоспорином в дозе 5–10 мг/кг/сут. Циклоспорин — токсичный препарат, характеризующийся малой широтой терапевтического действия. В процессе лечения необходимо мониторировать его концентрацию в крови. Выбор дозы осуществляется с

учетом нефротоксичности препарата. В связи с выраженными побочными эффектами иногда приходится заменять циклоспорин другими иммуносупрессорами.

С середины 90-х годов для иммуносупрессии стал широко использоваться такролимус — антибиотик из группы макролидов. Он широко применяется при рефрактерном отторжении трансплантированной печени. По своему влиянию на выживаемость реципиентов и жизнеспособность трансплантатов он сопоставим с циклоспорином. При назначении такролимуса реже возникает потребность в кортикостероидной терапии. По числу побочных эффектов такролимус несколько превосходит циклоспорин.

Осложнения после операции ТП можно разделить на три основные группы: 1) первичная недостаточность трансплантата (1–2-е сутки); 2) инфекции (3–14 сутки и более); 3) отторжение (начиная с 5–10-х суток). Кроме того, выделяют осложнения, связанные с техникой хирургического вмешательства (кровотечения, истечение желчи, венозный тромбоз, стриктуры анастомозов) (Шерлок Ш., Дули Дж., 2002).

Для всех трех групп осложнений характерны следующие признаки: прогрессирующая желтуха, увеличенная болезненная печень, лихорадка и лейкоцитоз.

Осложнение в виде первично нефункционирующего трансплантата регистрируют примерно у 5% больных. Обычно оно возникает через 24–48 часов после операции, что связано с неадекватной консервацией донорской печени. Это может быть длительная холодовая ишемия органа (более 24 часов) или тепловая ишемия (Strasberg S.M. et al., 1994). Основными проявлениями феномена первично нефункционирующего трансплантата является нестабильность гемодинамики, острый ГРС, отек легких, повышение уровня билирубина и выраженные нарушения коагуляции. Единственным эффективным методом лечения является ретрансплантация.

Бактериальная инфекция развивается в течение первых двух недель после ТП и, как правило, связана с хирургическими осложнениями. Наиболее часто регистрируют пневмонию, раневую инфекцию, холангиты и абсцессы печени. Предрасполагающим моментом является иммуносупрессивная терапия.

Реакция остро́го клеточного отторжения возникает через 5–30 суток после операции. Состояние пациентов ухудшается, появляется лихорадка. Печень обычно увеличена в размерах и болезненна при пальпации. В лабораторных анализах регистрируют возрастание уровня билирубина, активности трансаминаз, удлиняется протромбиновое время.

Одной из причин отторжения трансплантата является неидентичность по системе АВО, в результате чего возникает аутоиммунный гемолиз (Adams D., 1990).

Выделяют три степени тяжести реакции отторжения: легкую, умеренную и тяжелую. Степень реакции определяется на основании данных гистологического исследования. Обычно отторжение проявляется классической триадой, включающей: воспалительную инфильтрацию иммуночитами портальных трактов, поражение желчных протоков и субэндотелиальное воспаление воротной вены и терминального отдела печеночных вен.

Усиление иммуносупрессии при реакции отторжения эффективно у 85% пациентов. Иногда проводят пульс-терапию метилпреднизолоном (3000 мг через день). Часто получают эффект при назначении такролимуса. При неэффективности терапии проводят ретрансплантацию.

Трансплантация печени крайне дорогостоящая операция, ее проведение возможно только в специализированных центрах. В послеоперационном периоде больной нуждается в пожизненном наблюдении специалиста гепатолога и лечении иммунодепрессантами.

## Заключение

Причины, вызывающие развитие ПечН, многочисленны и разнообразны. ПечН возникает в результате токсического, вирусного или ишемического повреждения ранее здоровой печени, что приводит к массивному некрозу гепатоцитов, либо в результате осложнения хронического заболевания печени у пациента с ограниченными функциональными резервами органа, приводя к декомпенсации. В результате указанного страдает функция детоксикации, синтетическая функция печени и механизмы регуляции метаболических процессов.

Нарушение баланса между физиологическими потребностями и функциональными возможностями поврежденной печени ведет к осложнениям ПечН: ПЭ и коме, почечной недостаточности, асциты, коагулопатии. Поэтому рассматривать вопросы терапии ПечН необходимо с учетом патофизиологических механизмов, в основе которых лежит массивное повреждение гепатоцитов, приводящее к угнетению функций печени, в первую очередь синтетической и детоксикационной.

Имеющиеся к настоящему моменту сведения о патофизиологических механизмах развития ПечН и результаты ее лечения диктуют необходимость пересмотра традиционной тактики терапии ПечН. Для поддержания функции печени при ее декомпенсации были предложены и внедрены в практику различные ЭМЛ: ГС, ПА, ПС, ГД, ГФ и их комбинации. Опыт, накопленный в последние десятилетия, свидетельствует о том, что ис-

пользование отдельных видов ЭМЛ при ПечН не всегда эффективно, кроме того, они обладают рядом недостатков, связанных либо с удалением только узкого спектра токсических веществ, либо с неселективностью метода.

Развитие медицины в области экстракорпоральной детоксикации предоставляет возможность для успешного лечения крайне тяжелого контингента подобных больных. В результате временной поддержки нарушенной функции органа появляется возможность его восстановления с последующей в некоторых случаях полной реабилитацией пациента. Одними из новых методов ЭМЛ являются разработанные в Германии технологии замещения детоксикационной функции печени под названием МАРС и система «Prometheus».

Анализируя ретроспективно клинические наблюдения, мы полагаем, что лечение тяжелых и крайне тяжелых пациентов с ПечН в современных условиях должно быть более активным и начинаться на более ранних этапах, не дожидаясь развития тяжелых, необратимых нарушений со стороны печени и других органов и систем организма в целом.

Полученные нами результаты убедительно доказывают, что лечение ПечН должно включать использование МАРС-терапии в первые часы и сутки от момента поступления пациента в стационар. Комбинированная терапия с применением методики МАРС позволяет восстановить синтетическую функцию печени, снизить степень энцефалопатии, уменьшить явления цитолиза и холестаза. Кроме того, использование МАРС обеспечивает стабилизацию гемодинамики, позволяющую снизить степень инотропной поддержки. Таким образом, МАРС является наиболее эффективным и безопасным из всех существующих ЭМЛ, нашедших применение у рассматриваемой категории пациентов. Использование МАРС-терапии позволит оптимизировать результаты

лечения у пациентов с патологией печени и при необходимости подготовить к трансплантации органа. В России количество операций по пересадке печени крайне мало. Предстоит сделать еще много шагов по пути развития такой перспективной наукоемкой области медицины, как трансплантология, являющейся одним из показателей общего уровня развития общества.

## Список литературы

1. Александрова И.В., Первакова Э.И., Васина Н.В. и др. Комплексная экстракорпоральная коррекция печеночной недостаточности / Сб. матер. «Акт. аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М., 2006. С. 34.
2. Андрейцева О.И. Возможности ортопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени // Consilium medicum. 2004. № 6. С. 414–421.
3. Базаева Ф.Х. Поддержание функций пораженной печени методом экстракорпоральной гемоперфузии через взвесь криоконсервированных изолированных гепатоцитов и фрагменты селезенки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 34 с.
4. Баранов В.П., Символков С.И., Кондратьев В.А. Применение криофереза при лечении больных бронхиальной астмой / 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. науч. тр. Челябинск, 1991. С. 334.
5. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гастроэнтерологии. СПб.: Теза, 1995. 182 с.
6. Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Гептнер Р.А. и др. Альбуминовый диализ в комплексной интенсивной терапии больных после кардиохирургических операций. Первый собственный опыт // Анестезиология и реаниматология. 2005. № 2. С. 78–83.
7. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2005. 536 с.
8. Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2003. № 5. С. 46–52.
9. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2005. № 5. С. 4–9.
10. Васильев А.П., Ивлев А.С., Родин Ю.А. и др. Клиническая симптоматика острых лекарственных гепатитов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1993. № 2. С. 56–59.

11. Вагазин А.В. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации при перитоните. М.: «М-Око», 1998. 248 с.
12. Воробьев П.А. Прерывистый лечебный плазмаферез. М., 1998. 204 с.
13. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. М.: Миклош, 2007. 600 с.
14. Гендель Л.А. Использование экстракорпорально модифицированной аутоплазмы при лечении больных распространенными формами атеросклероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1993. 24 с.
15. Глезер Г.А. Диуретики. М.: «Интербук-бизнес». 1993. 352 с.
16. Горбузенко Д.В. Профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. № 4. С. 8–13.
17. Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р., Багдатов В.Е. и др. Печеночно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком // Анестезиология и реаниматология. 1985. № 4. С. 3–10.
18. Готье С.В. Трансплантация части печени от живого родственного донора // Вестн. трансплантации и искусств. органов. 1999. № 4. С. 3–11.
19. Готье С.В. Трансплантация печени в России // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2001. № 4. С. 79–80.
20. Гуревич К.Я., Соколов А.А., Шведов А.К. и др. Клиническая апробация гемо- и плазмасорбции на гемосорбенте «Актилен» // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. 1992. № 3. С. 379–384.
21. Журавлев С.В. Острая печеночная недостаточность // Consilium Medicum. 2004. № 6. С. 421–423.
22. Иванников И.О., Сюткин В.Е., Говорун В.М. Общая гепатология. М.: МАКС Пресс, 2002. 112 с.
23. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2007. № 1. С. 4–8.
24. Климов А.Н., Денисенко А.Д., Белоцерковский М.В. и др. Криоплазмасорбция – метод удаления иммунных комплексов, липопротеид-антител и других атерогенных субстанций у больных атеросклерозом (сообщ. 2) // Вестн. АМН. 1994. № 4. С. 47–52.
25. Козлова А.В., Андрейцева О.И., Гуляев В.А. др. Трансплантация печени и HBV-инфекция // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006. № 6. С. 16–24.
26. Коновалов Г.А. Достижения и перспективы развития экстракорпоральных методов лечения // Клинический вестник. 1997. № 1. С. 7–10.

27. Константинов Б.А., Готье С.В., Цирульников О.М., Филин А.В., Ким Э.Ф. Трансплантация правой доли печени от родственного донора // Хирургия. 2004. № 8. С. 7–12.
28. Корухов Н.Ю., Шумаков В.И., Писаревский А.А. и др. Первый опыт применения аппарата «вспомогательная печень» // Анестезиология и реаниматология. 1989. № 5. С. 36–40.
29. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я. Терапевтическое использование раствора альбумина. Мифы и реальность // Эфферентная терапия. 1997. № 3. С. 9–15.
30. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. 432 с.
31. Кутепов Д.Е., Попов А.В., Моляренко Е.В. и др. Использование поддерживающей молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) при заболеваниях печени (первый опыт) // Кремл. мед. клин. вестн. 2003. № 1. С. 43–46.
32. Кутепов Д.Е., Семенов В.Н., Денисов А.Ю., Пасечник И.Н. Использование экстракорпоральных методов лечения в терапии печеночной недостаточности // Вестник интенсивн. тер. 2004. № 2. С. 65–68.
33. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. и др. Хронический гепатит С: применение веро-рибавирин в комплексной противовирусной терапии // Гепатология. 2004. № 6. С. 4–8.
34. Левитан Б.Н., Сальников Г.Г., Астахин А.В. Преимущества криоафереза в терапии хронических диффузных заболеваний печени // Тезисы 4-й конф. Моск. общ. гемафереза. М., 1996. С. 102.
35. Логинов А.С., Львов Д.К., Шарафанова Т.И. и др. Выявление вируса гепатита G (HGV) при хронических заболеваниях печени // Рос. гастроэнтерол. журн. 1999. № 1. С. 23–31.
36. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине (теоретические и клинические аспекты экстракорпоральных методов лечения). М.: Медицина, 1989. 352 с.
37. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 1985. 288 с.
38. Маргулис М.С., Ерухимов Е.А., Андрейман Л.А. и др. Гемоперфузия через взвесь живых донорских гепатоцитов при лечении тяжелой печеночной недостаточности // Хирургия. 1987. № 2. С. 107–110.
39. Марчук А.И., Санин С.М., Головтеев В.В. Осложнения при проведении плазмафереза и их профилактика // Гематология. и трансфузиология. 1987. № 10. С. 48–53.
40. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др. Сепсис: клинико-патфизиологические аспекты интенсивной терапии / Рук-во для врачей. Петрозаводск: Интел Тек, 2004. 291 с.

41. Надинская М.Ю. Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 6. С. 16–23.
42. Надинская М.Ю. Метаболические заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. № 6. С. 393–400.
43. Нахаев В.И. Сравнительная оценка эфферентных методов детоксикации крови при острой печеночной недостаточности: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 121 с.
44. Ноздрюхина Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: «Наука», 1987. 184 с.
45. Онищенко Г.Г. Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации // Науч.-практ. журн. Медиц. кафедра. 2002. № 2. С. 18–22.
46. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006. № 4. С. 65–78.
47. Подымова С.Д., Бугаев А.О., Надинская М.Ю. Лечение печеночной энцефалопатии препаратом гепа-мерц // Тер. архив. 1995. № 6. С. 45–48.
48. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1998. 704 с.
49. Подымова С.Д. Первичный склерозирующий холангит // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. № 2. С. 46–52.
50. Полещук В.В. Комплексное лечение гепатоцеребральной дистрофии с использованием аппарата «вспомогательная печень»: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 140 с.
51. Постников А.А. Прямое очищение крови (лабораторный контроль). М.: «Триада-фарм», 2003. 182 с.
52. Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. М., 2004. 296 с.
53. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. СПб.: Изд-во «Диалект»; М.: Изд-во БИНОМ, 2005. 864 с.
54. Рыжко В.В., Городецкий В.М., Борисов Б.А. Интенсивный плазмаферез – возможные трудности и осложнения // Тер. арх. 1987. № 6. С. 70–75.
55. Рытникова Н.С. Диагностика аутоиммунных заболеваний // Лаб. медицина. 2000. № 3. С. 29–35.
56. Сальникова Г.Г., Локотош М.С., Астахин А.В. и др. Иммунокорректирующий эффект криоафереза при диффузных заболеваниях печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 3: Материалы 2-й Российской гастроэнтерологической недели / Сб. науч. тр.: М., 1996. № 4. С. 194.

57. Санин Б.Н., Жаров С.Н. Серологические исследования при вирусных гепатитах А, В, С и Дельта. Учебно-практические рекомендации. М., 1995. 15 с.
58. Силивончик Н.Н. Цирроз печени. Мн.: УП «Технопринт», 2001. 224 с.
59. Соколов Л.К., Минушкин О.Н., Саврасов В.М. и др. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина, 1987. 323 с.
60. Соколов А.А. Русские пионеры терапевтического гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции. Посвящение 90-летию первого в мире плазмафереза // Эфферентная терапия. 2003. № 1. С. 3–15.
61. Строжаков Г.И., Кисляков В.А., Никитин И.Г. и др. Биоплазмоперфузия, оценка клинической эффективности у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Эфферентная терапия. 1997. № 3. С. 26–28.
62. Сунайкина Ж.В., Петраков А.В. Клиническое и патогенетическое значение нарушений обмена меди // Гепатология. 2004. № 6. С. 22–26.
63. Топорков А.С. Комплексная терапия печеночной энцефалопатии // Consilium medicum. Приложение Хирургия (2). 2005. № 2. С. 48–51.
64. Третьяков Б.В. Применение системы «MARS» в лечении пациентов с печеночной недостаточностью в отделении терапевтической реанимации / Сб. матер. «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза». М., 2002. С. 124–125.
65. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2007. № 2. С. 4–9.
66. Хазанов А.И. Вирусный гепатит G и его место среди вирусных заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1996. № 2. С. 11–14.
67. Хазанов А.И. Функциональная диагностика заболеваний печени. М.: Медицина, 1998. 301 с.
68. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2003. № 2. С. 13–20.
69. Харрисон Т.Р. (ред.). Диагностические методы исследования печени // Внутренние болезни: в 10 кн. (пер. с англ.). М.: Медицина, 1996. Т. 7. С. 188–191.
70. Хендерсон Дж.М. Патопфизиология органов пищеварения. 3-е изд. М.: ООО «БИНОМ-Пресс», 2005. 272 с.

71. Цирульникова О.М., Филин А.В., Вабищевич А.В. и др. Длительное выживание реципиентов донорской печени: особенности позднего посттрансплантационного периода, качество жизни // Вестн. трансплант. и искусств. органов. 2002. № 3. С. 82–83.
72. Шевченко Ю.Л., Жуков О.И., Матвеев С.А. и др. Применение аутоплазмы при кардиохирургических операциях // Акт. вопр. ауто-трансфузии крови и ее компонентов / Сб. науч. тр. СПб.: ВМедА, 1991. С. 47.
73. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 864 с.
74. Шульпекова Ю.О., Маевская М.В., Ешану В.С., Ивашкин В.Т. Возможности коррекции энцефалопатии у больных с тяжелыми поражениями печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2005. № 1. С. 76–81.
75. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 7. С. 5–9.
76. Шумаков В.И., Арузманов В.С., Онищенко Н.А. и др. Лечение тяжелой печеночной недостаточности перфузией крови больного через взвесь криоконсервированных гепатоцитов // Хирургия. 1990. № 2. С. 113–116.
77. Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Цирроз печени: вопросы и ответы // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 7. С. 13–17.
78. Ямпольский А.Ф., Еремеева Л.Ф. MARS-терапия острой печеночной и печеночно-почечной недостаточности // IV Межд. конф. «Акт. аспекты экстракорп. очищения крови в интенс. терапии». М., 2004. С. 120–121.
79. Ярустовский М.Б., Григорьянц Р.Г., Гептнер Р.А. и др. Альбуминовый диализ при острой печеночной недостаточности. Опыт 3-летнего применения метода у больных после кардиохирургических операций / Сб. матер. «Акт. аспекты экстракорп. очищения крови в интенс. терапии». М., 2006. С. 38.
80. Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovsky E.V. et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach // Gastroenterol. 1998. Vol. 114. P. 305–310.
81. Adams D. Mechanism of liver allograft rejection in man // Clin. Sci. 1990. Vol. 78. P. 343.
82. Adham M. Methods of Extracorporeal Liver Support for Treatment of Liver Cell Failure // J. Gastroenterol. 2001. Vol. 39 (Suppl. 1). P. 1–5.
83. Albrecht J., Jones E.A. Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome // J. Neurol. Sci. 1999. Vol. 170. P. 138–146.
84. Andres T., Cordoba J. Hepatic encephalopathy // Amer. J. Gastroenterology. 2001. Vol. 96. P. 1968–1975.

85. Arkadopoulos N., Detry O., Rozga J. et al. Liver assist systems: state of the art // *Int. J. Artif. Organs*. 1998. Vol. 21. P. 781–787.
86. Aronson L., Gacad R.C., Kaminsky-Russ K. et al. Evidence gut production of endogenous benzodiazepines: implications for hepatic encephalopathy // *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110. P. 1144.
87. Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology*. 1996. Vol. 23. P. 164–176.
88. Arroyo V., Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Light and shadows in an important clinical problem // *J. Hepatol*. 2000. Vol. 32 (Suppl. 1). P. 157–170.
89. Arroyo V., Guevara M., Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. P. 1658–1676.
90. Ash S.R. Hemodialysis in the treatment of acute hepatic failure // *ASAIO J*. 1994. Vol. 40. P. 80.
91. Ash S.R. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy // *Adv. Ren. Replace Ther*. 2002. Vol. 9. P. 3–18.
92. Awad S.S., Sawada S., Soldes O.S. et al. Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 be enhanced using an albumin dialyzer hemodiafiltration system? // *ASAIO J*. 1999. Vol. 45. P. 47–49.
93. Awad S.S., Swaniker F., Magee J. et al. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis // *Surgery*. 2001. Vol. 130. P. 354–362.
94. Azzena G., Morsiani E. Extracorporeal liver support systems // *Ann. Ital. Chir*. 1999. Vol. 70. P. 647–650.
95. Bacon B.R., Camara D.S., Duffy M.C. Severe ulceration and delayed perforation of the esophagus after endoscopic variceal sclerotherapy // *Gastrointest. Endosc*. 1987. Vol. 33. P. 311–315.
96. Bain V.G., Montero J.L., de-La-Mata M. Bioartificial liver support // *Can. J. Gastroenterol*. 2001. Vol. 15. P. 313–318.
97. Banco G., Zollner H. Does ornithine stimulate carbonylphosphate synthetase? // *Int. Biochem*. 1985. Vol. 15. P. 313–318.
98. Baquerizo A., Mhoyan A., Shirman H. et al. Xenobody response of patients with severe acute liver failure exposed to porcine antigens following treatment with a bioartificial liver // *Transplant. Proc*. 1997. Vol. 29. P. 964–965.
99. Barbaro G., Di Lorenzo G., Soldini M. et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IV in patients with cirrhosis: An Italian multicenter double – blind, placebo – controlled, cross – over study // *Hepatology*. 1998. Vol. 28. P. 374–378.
100. Basile A.S., Hughes R.D., Harrison P.M. et al. Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure // *N. Engl. J. Med*. 1991. Vol. 325. P. 473–478.

101. Bergerson M., Pomier L.G., Butterworth R.F. Aromatic and branched – chain amino acids in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy // *Metab. Brain Dis*. 1989. Vol. 4. P. 169–176.
102. Bergerson M., Swain M.S., Reader T.A. et al. Effect of ammonia on brain serotonin metabolism in relation to function in the portacaval shunted rat // *J. Neurochem*. 1990. Vol. 55. P. 386–390.
103. Berk P.D., Goldberg J.D. Charcoal hemoperfusion // *Gastroenterol*. 1988. Vol. 94. P. 1228–1230.
104. Bernuau J., Goudeau A., Poynard T. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B // *Hepatology*. 1986. Vol. 6. P. 648.
105. Binimelis J., Bassas L., Marruecos L. et al. Massive thyroxine intoxication: evaluation of plasma extraction // *Inten. Care Med*. 1987. Vol. 13. P. 33–38.
106. Bismuth H., Samuel D., Castaing D. et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience (see comments) // *Ann. Surg*. 1995. Vol. 222. P. 109–119.
107. Bjornsson E. Drug-induced liver injury: hys rule revisited // *Clin. Pharmacol. Therap*. 2006. Vol. 79. P. 521–528.
108. Brown R.S., Lake J.R., Ascher N.L. et al. Predictors of the Cost of Liver Transplantation // *Liver Transplant. and Surgery*. 1998. Vol. 4. P. 170–176.
109. Burroughs A.K., Mc Cormick P.A., Hughes M.D. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding // *Gastroenterol*. 1990. Vol. 99. P. 1388.
110. Busse B., Smith M.D., Gerlach J.C. Treatment of acute liver failure: hybrid liver support // *Arch. Surg*. 1999. Vol. 384. P. 588–599.
111. Bustamante J., Rimola A., Ventura P-J. et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *J. Hepatol*. 1999. Vol. 30. P. 890–895.
112. Busutil R.W., Shaked A., Millis J.M. et al. One thousand liver transplants. The lessons learned // *Ann. Surg*. 1994. Vol. 219. P. 490.
113. Butterworth R.F., Giguere J-F, Michaud J. et al. Ammonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy // *Neurochem. Pathol*. 1987. Vol. 6. P. 1–12.
114. Butterworth R.E., Layrargues G.P. Benzodiazepine receptors and hepatic encephalopathy // *Hepatology*. 1990. Vol. 11. P. 499.
115. Butterworth R.E. The neurobiology of hepatic encephalopathy // *Semin Liver Dis*. 1996. Vol. 16. P. 235–244.
116. Butterworth R.E. Role of circulating neurotoxins in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: potential for improvement following their removal by liver assist devices // *Liver Internat*. 2003. Vol. 23 (Suppl. 3). P. 5–9.

117. Cabrera J., Arroyo V., Ballsta A.M. et al. Aminoglycoside toxicity in cirrhosis. Value of urinary beta-2 microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage // *Gastroenterol.* 1982. Vol. 82. P. 97–105.
118. Castro M., Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease // *Clin. Chest. Med.* 1996. Vol. 17. P. 35–48.
119. Cestari R., Braga M., Missale G. et al. Haemodynamic effect of triglycyl-lysine-vasopressin (glypressin) on intravascular oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis. A randomized placebo controlled trial // *J. Hepatol.* 1990. Vol. 10. P. 205.
120. Chandy T., Rao G.H. Evaluation of hepatic immobilized chitosan-PEG microbeads for charcoal encapsulation and endotoxin removal // *Artif. Cell. Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* 2000. Vol. 28. P. 65–77.
121. Chang T.M. Artificial cell biotechnology for medical applications // *Blood Purif.* 2000. Vol. 18. P. 91–96.
122. Chu C-M., Chang C-H., Liaw Y-F. et al. Jaundice after open heart surgery: a prospective study // *Thorax.* 1984. Vol. 39. P. 52.
123. Cintonino D., Riva S., Spada M. et al. Corticosteroid-free immunosuppression in pediatric liver transplantation: safety and efficacy after a short-term follow-up // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 1099–1100.
124. Clemmesen J.O., Larsen F.S., Ejlersen E. et al. Haemodynamic changes after high-volume plasmapheresis in patients with chronic and acute liver failure // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997. Vol. 9. P. 55–60.
125. Clemmesen J.O., Larsen F.S., Kondrup J. et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration // *Hepatology.* 1999. Vol. 29. P. 648–653.
126. Colombato L., Albillos A., Groszmann R.J. et al. Temporal relationship of peripheral vasodilation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats // *Hepatology.* 1991. № 15. P. 323–328.
127. Conn H.O. Trailmaking and number – connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy // *Am. J. Dig. Dis.* 1977. Vol. 22. P. 541–550.
128. Conn H.O. Hyperammonemia and intracranial hypertension: Living in wait for patients with hepatic disorders? // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 814–816.
129. Custer B., Sullivan S.D., Hazlet T.K. et al. Global epidemiology of hepatitis B virus // *Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 38 (Suppl. 10). P. 158–168.
130. D'Anico G., Politi F., Morabito A. et al. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis. A double blind, randomized pragmatic trial // *Hepatol.* 1998. Vol. 28. P. 1206–1214.

131. Dagher L., Moore K. The hepatorenal syndrome // *Gut.* 2001. № 49. P. 729–737.
132. Davenport A. Гепаторенальный синдром. IV Международная конференция «Акт. аспекты экстракорп. очищения крови в интенсивной терапии». 2004. С. 5–13.
133. Davern T.J., James L.P., Hinson J.A. et al. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 687–694.
134. Demetriou A.A., Rozga J., Podesta L. et al. Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1995. Vol. 208. P. 111–117.
135. Denis J., Opolon P., Delorme N. Long – term extra – corporeal assistance by continuous hemofiltration during fulminant hepatic failure // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1979. Vol. 3. P. 337–345.
136. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // *Hepatology.* 1994. Vol. 19. P. 1513–1520.
137. Devlin J., O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline // *Gut.* 1999. Vol. 45 (Suppl. VI). P. 1–22.
138. Donovan J.P., Schafer D.F., Shaw B.W. et al. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease // *Lancet.* 1998. Vol. 351. P. 719–721.
139. Duffy T., Plum F. Hepatic encephalopathy // I. Arias et al. the Liver. Biology and Pathobiology. N.Y.: Raven Press, 1982. P. 693–715.
140. Eiseman B., Norton L., Kralios N.S. Hepatocyte perfusion with a centrifuge // *Surd. Gynecon. Obstet.* 1976. Vol. 142. P. 21–28.
141. Eisenbach C., Sieg O., Stremmel W. et al. Diagnostic criteria for acute liver failure due Wilson disease // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 1711–1714.
142. Epstein M., Larios O., Johnson G. Effects of water immersion on plasma catecholamines in decompensated cirrhosis. Implications for deranged sodium and water homeostasis // *Miner Electrolyte Metab.* 1985. Vol. 11. P. 25–34.
143. Epstein M. Hepatorenal syndrome // *Acute Renal Failure.* Lazarus & B.M. Brenner. Churchill Livingstone, New York, 1999. P. 253–259.
144. Evans L.T., Kim W.R., Poterucha J.J., Kamath P.S. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites // *Hepatology.* 2001. Vol. 37. P. 897–901.
145. Evenepoel P., Laleman W., Wilmer A. Detoxifying capacity and kinetics of promethes – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure // *Blood. Purif.* 2005. Vol. 23. P. 349–358.

146. Fabris P., Infantolino D., Biasin M.R. et al. HGV/GBV-C infection in patients with acute hepatitis of different etiology and in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterol.* 1998. Vol. 33. P. 57–61.
147. Fallon M.B., Abrams G.A., Luo B. et al. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome // *Gastroenterol.* 1997. Vol. 113. P. 606–614.
148. Felldin M., Friman S., Backman L. et al. Treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with acute liver failure // *Transplant. Proc.* 2003. Vol. 35. P. 822–823.
149. Ferenci P. Brain dysfunction in fulminant hepatic failure // *J. Hepatol.* 1994. Vol. 21. P. 487.
150. Ferenci P., Herneth A., Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy // *Semin. Liver Dis.* 1996. Vol. 16. P. 329–338.
151. Fernandez-Esparrach G., Sanchez-Fueyo A., Gines P. et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites // *J. Hepatol.* 2001. Vol. 34. P. 46–52.
152. Fogel M.R., Sawhney V.K., Neal E.A. et al. Diuresis in the ascetic patient: a randomized controlled trial of three regimens // *J. Clin. Gastroenterol.* 1981. Vol. 3 (Suppl. 1). P. 73–80.
153. Frank F.S., Gerald F., Kennon H. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion // *Annals Emerg. Med.* 2004. Vol. 44. P. 393–398.
154. Gaspari R., Avolio A.W., Zileri Dal Verme L. Molecular Adsorbent Recirculating System in liver transplantation: safety and efficacy // *Transplantation Proc.* 2006. Vol. 38. P. 3544–3551.
155. Gentilimi P. Hepatorenal syndrome and ascites—an introduction // *Liver.* 1999. Vol. 19. P. 5–14.
156. Gines A., Escorsella A., Gines P. et al. Incidence, predictive factors and prognosis with ascites // *Gastroenterology.* 1993. № 105. P. 229–236.
157. Gines P., Guevara M., Arroyo V., Rodes J. Hepatorenal syndrome // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 1819–1827.
158. Gislason G.T., Lobdell D.D., Kelly J.H. et al. A treatment system for implementing an extracorporeal liver assist device // *Artif. Organs.* 1994. Vol. 18. P. 385–389.
159. Gotthardt D., Riediger C., Weiss K.H. et al. Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22 (Suppl. 8).
160. Greenblatt R.J. Hepatitis C: progress and challenges // *Clin. Microb. New.* 2006. Vol. 28. P. 113–118.
161. Guevara M., Gines P., Fernandez-Esparrach G. et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion // *Hepatol.* 1998. Vol. 27. P. 809–815.

162. Hajime N., Chikara Y., Hiroshi W. et al. Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration (combined modality therapy in a parallel circuit) in the treatment of patients with acute hepatic failure // *Therapeutic. Apheresis.* 2001. Vol. 5. P. 471–475.
163. Haussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance // *Biochem. J.* 1990. Vol. 267. P. 281–290.
164. Heemann U., Treichel U., Looock J. et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study // *Hepatology.* 2002. Vol. 36. P. 949–958.
165. Heidelbaugh J.J., Brudderly M. Cirrhosis and chronic failure: part I. Diagnosis and evaluation. // *Am. Fam. Physician.* 2006. Vol. 74. P. 756–762.
166. Henriksen J.H., Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system // *Semin. Liver Dis.* 1994. Vol. 14. P. 35–43.
167. Holt S., Marley R., Fernando B. et al. Improvement of renal function in hepatorenal syndrome with N-acetyl cysteine // *Lancet.* 1999. Vol. 353. P. 1842–1843.
168. Horn N., Unger J., Rossaint R. Extracorporeal liver assist devices in acute liver failure // *Anaesthesist.* 1999. Vol. 48. P. 387–394.
169. Horslen S.P., Hammel J.M., Fristoe L.W. et al. Extracorporeal liver perfusion using human and pig livers for acute liver failure // *Transplantation.* 2000. Vol. 27. P. 1472–1478.
170. Hughes R.D., Williams R. Clinical experience with charcoal and resin hemoperfusion // *Semin. Liver Dis.* 1986. Vol. 6. P. 164–173.
171. Hughes R.D., Williams R. Use of sorbent columns and haemofiltration in fulminant hepatic failure // *Blood Purif.* 1993. Vol. 11. P. 163–169.
172. Hui T., Rozga J., Demetriou A.A. Bioartificial liver support // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2001. Vol. 8. P. 1–15.
173. Jalan R., Williams R. Improvement in cerebral perfusion after MARS therapy: further clues about the pathogenesis of hepatic encephalopathy? // *Liver Transpl.* 2001. Vol. 7. P. 713–715.
174. Jared W.A., Hassanein T., Sangeeta N.B. Advances in bioartificial liver devices // *Hepatol.* 2001. Vol. 34. P. 447–455.
175. Jarvis L.M., Davidson F., Hanley J.P. et al. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products // *Lancet.* 1996. Vol. 348. P. 1352–1355.
176. Johnson P.J., McFarlane I.G. Meeting report: international autoimmune hepatitis group // *Hepatology.* 1993. Vol. 18. P. 998–1005.
177. Kamohara Y., Rozga J., Demetriou A.A. Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 1998. Vol. 5. P. 273–285.

178. Kapoor D., Williams R., Jalan R. MARS a new treatment for hepatorenal failure. Molecular adsorbent and recirculation system // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 1799–1800.
179. Karayiannis P., Pickering J., Chiaramonte M. et al. Hepatitis G virus infection // *The Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 954.
180. Kasai S., Sawa M., Mito M. Is the biological artificial liver clinically applicable? A historic review of biological artificial liver support systems // *Artif. Organs*. 1994. Vol. 18. P. 348.
181. Kato M.D., Hughes R.D., Keays R.T., Williams R. Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure // *Hepatology*. 1992. Vol. 15. P. 1060–1066.
182. Katoonizadeh A., Decaestecker J., Wilmer A. et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure // *Liver Int*. 2007. Vol. 27. P. 329–334.
183. Kawagishi N., Ohkohchi N., Fujimori K. et al. Experience with artificial liver support in 16 living related liver transplant recipients // *Ther. Apher*. 2001. Vol. 5. P. 7–11.
184. Kazuo M., Takehiro M., Keiko I. et al. Infection with hepatitis G virus C in patients on maintenance hemodialysis // *The N. Eng. J. of Med*. 1996. Vol. 334. P. 1485–1490.
185. Khoruts A., Stahnke L., McClain C.J. et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients // *Hepatology*. 1991. Vol. 13. P. 267–276.
186. Kiley J., Welch H., Pender J. et al. Removal of blood ammonia by hemodialysis // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1956. № 91. P. 489–490.
187. Kim J.P., Linnen J., Wages J. et al. Hepatitis G virus (HGV), a new hepatitis virus associated with human hepatitis // *J. Hepatol*. 1995. Vol. 23. P. 78.
188. Kimura K., Gundermann K.J., Lie T.S. Hemoperfusion over small liver pieces for liver support // *Art. Organs* 1980. Vol. 4. P. 289.
189. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo – controlled, double – blind study // *Hepatology*. 1997. Vol. 25. P. 1351–1360.
190. Klammt S., Stange J., Mitzner S.R. et al. Extracorporeal liver support by recirculating albumin dialysis: analyzing the effect of the first clinically used generation of the MARSsystem // *Liver*. 2002. Vol. 22 (Suppl. 2). P. 30–34.
191. Klein A.S., Hart J., Brems J.J. et al. Amonita poisoning: treatment and the role of liver transplantation // *Am. J. Med*. 1989. Vol. 86. P. 187.
192. Knell A., Dukes D. Dialysis procedures in acute liver coma // *Lancet*. 1976. № 2. P. 402–403.

193. Komori H., Hirasa M., Takakuwa H. et al. Concept of the clinical stages of acute hepatic failure // *Am. J. Gastroenterol*. 1986. Vol. 81. P. 544.
194. Kramer L., Tribl B., Gendo A. et al. Partial pressure of ammonia versus in hepatic encephalopathy // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 30–34.
195. Kramer L., Bauer E., Schenk P. et al. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy / cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus) // *Wien. Klin. Wochenschr*. 2003. Vol. 115. P. 599–603.
196. Krowka M.J., Tajik A.J., Dickson E.R. et al. Intrapulmonary vascular dilatation (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two – dimensional contrast – enhanced echocardiography // *Chest*. 1990. Vol. 97. P. 1165.
197. Kugler C.F., Lotterer E., Petter J. et al. Visual eventrelated P 300 potentials in early portosystemic encephalopathy // *Gastroenterol*. 1992. Vol. 103. P. 302–310.
198. Kurtovic J., Boyle M., Bihairi D. et al. Nitric-oxide-lowering effect of terlipressin in decompensated cirrhosis: comparison to the molecular adsorbent recirculating system and correlation with clinical status // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2004. Vol. 16. P. 1335–1338.
199. Lake J.R. Changing indications for liver transplantation // *Gastroenterol. Clin. North. Am*. 1993. Vol. 22. P. 213.
200. Laleman W., Van Landeghem L., Wilmer A. et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice // *Liver Int*. 2005. Vol. 25. P. 1079–1090.
201. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P. Effect of molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure // *Critical Care*. 2006. Vol. 10. P. 108.
202. Lang F., Tschernko E., Schulze E. et al. Hepatorenal reflex regulating kidney function // *Hepatology*. 1991. Vol. 14. P. 590–594.
203. Lange P.A., Stoller J.K. The hepatopulmonary syndrome // *Ann. Intern. Med*. 1995. Vol. 122. P. 521.
204. Larsen F.S., Ejlersen E., Hansen B.A. et al. Systemic vascular resistance during high-volume plasmapheresis in patients with fulminant hepatic failure: relationship with oxygen consumption // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1995. Vol. 7. P. 887–892.
205. Le Veen H.H., Wapnick S., Grosberg S. et al. Further experience with peritoneovenous shunt for ascites // *Ann. Surg*. 1976. Vol. 184. P. 574.
206. Lebec D. Primary prevention of variceal bleeding. Whats new? // *Hepatol*. 2001. Vol. 33. P. 1003–1004.
207. Lee C., Tink A. Exchange transfusion in hepatic coma: Report of a case // *Med. J. Aust*. 1958. Vol. 1. P. 40–42.

208. Lee W.M. Acute liver failure // *N. Eng. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 1862.
209. Lee K.H., Wendon J., Lee M. et al. Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using the predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin // *Liver Transpl.* 2002. Vol. 8. P. 591–593.
210. Lefkowitz J.H., Mendez L. Morphologic features of hepatics injury in cardiac disease and shock // *J. Hepatol.* 1986. Vol. 2. P. 313–327.
211. Lenz K., Hortnagl H., Druml W. et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis // *Gastroenterol.* 1991. Vol. 101. P. 1060–1067.
212. Leung P.S., Rossaro L., Davis P.A. et al. Antimitochondrial antibodies in acute liver failure: implications for primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* 2007. Vol. 46. P. 1436–1442.
213. Liu J., Jauregui H.O., Faris R.A. et al. Growth and metabolic activity of immortalized porcine hepatocytes in extracorporeal hollow-fiber liver assist devices // *Artif. Organs.* 2001. Vol. 25. P. 539–545.
214. Llach J., Gines P., Arroyo V. et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites // *Gastroenterology.* 1988. Vol. 94. P. 482–487.
215. Llado L., Xiol X., Figueras J. et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from prospective multicenter randomized study // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44. P. 627–629.
216. Lockwood A.H., Yap E.W., Wong W.H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991. Vol. 11. P. 337–341.
217. Mans A.M., Biebuyck J.F., Shelley K. et al. Regional blood brain barrier permeability to amino acids after portacaval anastomosis // *J. Neurochem.* 1982. Vol. 38. P. 705–713.
218. Mast E.E., Alter M.J., Margolis H.S. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective // *Vaccine.* 1999. Vol. 17. P. 1730–1733.
219. Mastubara J., Okabe K., Ouchi K. et al. Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patient with acute liver failure // *Crit. Care Med.* 1990. Vol. 18. P. 1331–1338.
220. Matsumura K.N., Guevara G.R., Huston H. et al. Hybrid bioartificial liver in hepatic failure: Preliminary clinical report // *Surgery.* 1987. Vol. 101. P. 99–103.
221. Mattei A., Rucay P., Samuel D. et al. Liver transplantation for severe acute liver failure after herbal medicine (*Teucrium polium*) administration (letter) // *Hepatol.* 1995. Vol. 22. P. 597–599.

222. Mehndiratta M.M., Sood G.K., Sarin S.K. et al. Comparative evaluation of visual, somatosensory and auditory evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in patients with nonalcoholic cirrhosis // *Amer. J. Gastroenterol.* 1990. № 85. P. 799–803.
223. De Mendonca A., Vicent J.L., Suter P.M. et al. Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score // *Intensive Care Med.* 2000. Vol. 26. P. 915–921.
224. Mertens P.R., Schonfelder T., Handt S. et al. Long-term extracorporeal bilirubin elimination: A case report on cascade resin plasmapheresis // *Blood Purif.* 1998. Vol. 16. P. 341–348.
225. Michalopoulos G., Zarnegar R. Hepatocyte growth factor // *Hepatology.* 1992. Vol. 15. P. 149–155.
226. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: result of a prospective, randomized, controlled clinical trial // *Liver Transpl.* 2000. Vol. 6. P. 277–286.
227. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al. Albumin dialysis using the molecular adsorbent recirculating system // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001. Vol. 10. P. 777–783.
228. Mitzner S.R., Stange J., Peszynski P. et al. Extracorporeal support of the failing liver // *Current Opinion in Critical care.* 2002. Vol. 8. P. 171–177.
229. Mitzner S. Р Альбуминовый диализ в лечение печеночной недостаточности — обоснование и современные клинические результаты // IV Международная конференция «Акт. аспекты экстракорп. очищения крови в интенсивной терапии». 2004. С. 18–26.
230. Moller S., Emmeluth C., Henriksen J.H. et al. Elevated circulating plasma endothelin-1 concentrations in cirrosis // *J. Hepatol.* 1993. Vol. 19. P. 285–290.
231. Moller S. Systemic haemodynamics in cirrhosis and portal hypertension with focus on vasoactive substances and prognosis // *Dan. Med. Bull.* 1998. Vol. 45. P. 1–14.
232. Moore K., Ward P., Taylor G. et al. Systemic and renal production of thromboxane A2 and prostacyclin in decompensated liver disease and hepatorenal syndrome // *Gastroenterol.* 1991. № 100. P. 1069–1077.
233. Moore K., Wendon J., Frazer M. et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and hepatorenal syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 1774–1778.
234. Morh L., Sideman S., Mihich M. et al. Bilirubin removal from hepatic failure patient by resin hemoperfusion // *Int. J. Artif. Organ.* 1996. Vol. 19. P. 49.
235. Morsiani E., Pazzi P., Moscioni A.D. et al. In vitro morphological and functional characterization of isolated porcine hepatocytes for extra-

corporeal liver support: bile acid uptake and conjugation // *J. Surg. Res.* 1998. Vol. 79. P. 54–60.

236. Mousseau D.D., Butterworth R.F. Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy // *PSEBM.* 1994. Vol. 206. P. 329.

237. Mullen K.D., Jones E.A. Natural benzodiazepines and hepatic encephalopathy // *Semin. Liver Dis.* 1996. Vol. 16. P. 255–264.

238. Naruse K., Tang W., Makuuch M. Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients // *World. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 1516–1521.

239. Niederberger M., Martin P.Y., Gines P. et al. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats // *Gastroenterology.* 1995. Vol. 109. P. 1624–1630.

240. Norenberg M.D. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy // *Semin. Liver Dis.* 1996. Vol. 16. P. 245–253.

241. Nozoe T., Matsumata T., Sugimachi K. Dysphagia after prophylactic endoscopic injection sclerotherapy for oesophageal varices: not fatal but a distressing complication // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000. Vol. 15. P. 320–323.

242. Nyckowski P., Skwarek A., Zieniewicz K. et al. Orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 219–220.

243. O'Grady J.G., Gimson A.E.S., O'Brien C.J. et al. Controlled trial of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure // *Gastroenterology.* 1988. Vol. 94. P. 1186.

244. O'Grady J.G., Alexander G.J.M., Hayllar K.M. et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure // *Gastroenterology.* 1989. Vol. 97. P. 439.

245. O'Grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes // *Lancet.* 1993. Vol. 342. P. 273.

246. Okamoto K., Kurose M., Ikuta Y. et al. Prolonged artificial liver support in a child with fulminant hepatic failure // *ASAIO J.* 1996. Vol. 42. P. 233–235.

247. Olumide F., Eliashiv A., Kralios N. et al. Hepatic support with hepatocyte suspensions in a permeable membrane dialyzer // *Surgery.* 1977. Vol. 82. P. 599.

248. Opolon P. High – permeability membrane hemodialysis and hemofiltration in acute hepatic coma: experimental and clinical results // *Artif. Organs.* 1979. Vol. 3. P. 354–360.

249. Oppong K.N.W., Bartlett K., Record C.O. et al. Synaptosomal glutamate transport in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in the rat // *Hepatology.* 1995. Vol. 22. P. 553.

250. Paguet K.-J., Kuhn R. Prophylactic endoscopic sclerotherapy in patients with liver cirrhosis, portal hypertension, and esophageal varices // *Hepato-Gastroenterol.* 1997. Vol. 44. P. 625–636.

251. Papatheodoridis G.V., Delladetsima J.K., Kavallierou L. et al. Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection // *J. Hepatol.* 1995. Vol. 23. P. 348.

252. Pascual S., Such J., Esteban A. et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis and associated clinical complication // *Hepatogastroenterology.* 2003. Vol. 50. P. 1482–1486.

253. Patience C., Takeuchi Y., Weiss R.A. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs // *Nature Medicine.* 1997. Vol. 3. P. 282–286.

254. Pazzi P., Scagliarini R. Artificial liver support systems: state of the art // *Ann. Ital. Chir.* 2000. Vol. 71. P. 319–323.

255. Perrillo R.P., Wright T., Rakela J. et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B // *Hepatology.* 2001. Vol. 33. P. 424–432.

256. Plevris J.N., Schina V., Hayes P.C. Review article: the management of acute liver failure // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 12. P. 405–418.

257. Poovorawan Y., Chatchatee P., Chongsrisawat V. Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis: a global perspective // *J. Gastroenterol. and Hepatol.* 2002. Vol. 17. P. 156–167.

258. Puijn J., Klompmaker I.J., Haagsma E.B. et al. Selection criteria for liver donation: a review. // *Transplant. Int.* 1993. Vol. 6. P. 226.

259. Raakov R., Blumhardt G., Bechstein W.O. et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure caused by viral infections // *Transplant. Proc.* 1994. Vol. 26. P. 3606–3607.

260. Reimann A., Betz S., Raff M. Removal of albumin bound toxins by extended dialysis // *Int. J. Artif. Organs.* 1995. Vol. 18. P. 465.

261. Rifai K., Ernst T., Kretschmer U. et al. Prometheus – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39. P. 984–990.

262. Rifai K., Ernst T., Kretschmer U. et al. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure // *Blood Purif.* 2005. Vol. 23. P. 298–302.

263. Rifai K., Ernst T., Kretschmer U. et al. Removal selectivity of Prometheus: a new extracorporeal liver support device // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. P. 940–944.

264. Rinder H.M., Love J.C., Wexler R. Amiodarone hepatotoxicity // *N. Eng. J. Med.* 1986. Vol. 314. P. 318.

265. Riordan S.M., Williams R. Acute liver failure: targeted artificial and hepatocyte-based support of liver regeneration and reversal of multiorgan failure // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 32. P. 63–76.

266. Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hypertension: Stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide // *Hepatology*. 1997. Vol. 1. P. 2–5.
267. Rockey D.C. Vascular mediators in the injured liver // *Hepatology*. 2003. Vol. 37. P. 4–12.
268. Rodrigues-Roisin R., Augusti A., Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities // *Thorax*. 1992. Vol. 47. P. 897–902.
269. Rodrigues-Roisin R., Barbera J.A. Hepatopulmonary syndrome: is NO the right answer? (editorial) // *Gastroenterol*. 1997. Vol. 113. P. 682–684.
270. Rolla G., Brussino L., Colagrande P. et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation // *Ann. Intern. Med*. 1998. Vol. 129. P. 375–378.
271. Rosenak K.D., Ualevy A., Orda R. Halothane and liver damage // *Postgrad. med. J*. 1989. Vol. 65. P. 129–135.
272. Rosenthal P. Is there a future for liver-assist devices? // *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2000. Vol. 2. P. 55–60.
273. Rozga J. Extracorporeal support of the failing liver // *Med. Sci. Monit*. 2001. Vol. 7 (Suppl. 1). P. 78–90.
274. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis // *Hepatology*. 1998. Vol. 27. P. 264–272.
275. Sadahiro T., Hirasawa H., Oda S. et al. Use fullness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure // *Crit. Care Med*. 2001. Vol. 29. P. 1386–1392.
276. Salerno F., Badalamenti S., Iucerti P. et al. Repeated paracentesis and albumin infusion to treat «tense» ascitis in cirrhotic patients // *J. Hepatology*. 1987. Vol. 5. P. 102–108.
277. Salo J., Gines A., Quer J.C. et al. Renal and neurohormonal changes following simultaneous administration of systemic vasoconstrictors and dopamine or prostacyclin in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome // *J. Hepatology*. 1996. Vol. 25. P. 916–923.
278. Santoro A., Faenza S., Mancini E. et al. prometheus system: a technological support in liver failure // *Transplant. Proc*. 2006. Vol. 38. P. 1078–1082.
279. Sarin S.K., Govil A., Jain A.K. et al. prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence // *J. Hepatology*. 1997. Vol. 26. P. 826–832.
280. Schmidt L.E., Svendsen L.B., Sorensen V.R. et al. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure // *Liver Transpl*. 2001. Vol. 7. P. 709–712.

281. Sechser A., Osorio J., Freise C. et al. Artificial liver support devices for fulminant liver failure // *Clin. Liver Dis*. 2001. Vol. 5. P. 415–430.
282. Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure // *Liver*. 2002. Vol. 22 (Suppl. 2). P. 5–13.
283. Shakil A.O., Mazariegos G.V., Kramer D.J. Fulminant hepatic failure // *Clin. North. Am*. 1999. Vol. 79. P. 77–108.
284. Shakil A.O., Kramer D., Mazariegos G.V. et al. Acute liver failure: Clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria // *Liver Transpl*. 2000. Vol. 6. P. 163–169.
285. Sherlock S. The liver – lung interface // *Semin. Resp. Med*. 1988. Vol. 9. P. 247.
286. Sherlock Sh., Dooley J. *Diseases of the liver and Biliary System*. 10<sup>th</sup> ed. 1997. P. 716.
287. Shiga Y., Fujihara K., Onodera H. et al. Complement activation as a cause of transient hypotension during plasmapheresis // *Artif. Organs*. 1998. Vol. 22. P. 1067–1069.
288. Skwarek A., Grodzicki M., Nyckowski P. et al. The use Prometheus FPSA system in the treatment of acute liver failure: preliminary results // *Transplant. Proc*. 2006. Vol. 38. P. 209–211.
289. Sorkine P., Ben-Abraham R., Brill S. et al. Liver support systems // *Isr. Med. Assoc. J*. 2001. Vol. 3. P. 44–49.
290. Stange J., Mitzner S., Ramlow W. et al. Dialysis against an on line recycled albumin circle enables removal of protein bound toxins // *Artif. Organs*. 1993. Vol. 17. P. 809–813.
291. Stange J., Mitzner S. A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and a bioartificial liver // *Int. J. Artif. Organs*. 1996. Vol. 19. P. 677–691.
292. Stange J., Mitzner S., Risler T. et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support // *Artificial Organs*. 1999. Vol. 23. P. 319–330.
293. Stange J., Hassanein T.I., Mehta R. et al. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigation, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers // *Artif. Organs*. 2002. Vol. 26. P. 103–110.
294. Steiner C., Stange J., Mitzner S. et al. Role of albumin for transport and distribution of protein bound substances between compartments // *Z. Gastroenterol*. 2001. Vol. 39. P. 52.
295. Steiner C., Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry // *Liver*. 2002. Vol. 22 (Suppl. 2). P. 20–25.

296. Stoll B., McNelly S., Buscher H.P. et al. Functional hepatocyte heterogeneity in glutamate, aspartate and  $\alpha$ -ketoglutarate uptake: a histoautoradiographical study // *Hepatology*. 1991. Vol. 13. P. 247–253.
297. Stoller J.K., Moodie D., Schiavone W.A. et al. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation // *Hepatology*. 1990. Vol. 11. P. 54.
298. Strasberd S.M., Howard T.K., Molmenti E.P. et al. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation // *Hepatol*. 1994. Vol. 20. P. 829.
299. Strassburg C.H. Shock liver // *Best Practice Res. Clin. Gastroenterol*. 2003. Vol. 17. P. 369–381.
300. Stravitz R.T., Kramer A.H., Davern T. et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. acute liver failure study group // *Crit. Care Med*. 2007. Vol. 35. P. 2498–2508.
301. Such J., Hillebrand D.J., Guarner C. et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin-6 and nitric oxide in sterile ascitic and serum from patients with cirrhosis who subsequently develop ascitic fluid infection // *Dig. Dis. Sci*. 2001. Vol. 46. P. 2360–2366.
302. Sung J.J.Y., Chung S.C.S., Lai C.-W. et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage // *Lancet*. 1993. Vol. 342. P. 637.
303. Sussman N.L., Chong M.G., Koussayer T. et al. Resersal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device // *Hepatology*. 1992. Vol. 16. P. 60.
304. Sutton D.M.C., Nair R.C., Rock J. Complication of plasma exchange // *Transfusion*. 1989. Vol. 29. P. 124–127.
305. Takenaka Y. Bilirubin adsorbent column for plasma perfusion // *Ther. Apher*. 1998. Vol. 2. P. 129–133.
306. Tan H.K. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) // *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2004. Vol. 33. P. 329–335.
307. Taylor J.M. Hepatitis delta virus // *Virology*. 2006. Vol. 344. P. 71–76.
308. Tejos S., Torrejion N., Reyes H. et al. Bleeding gastric ulcers and hepatitis: 2 simultaneous adverse reactions due nimesulide in a case // *Rew. Med. Clin*. 2000. Vol. 128. P. 1349–1353.
309. Thuluvath P.J., Morss S., Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis – in hospital mortality, predictors of survival and health care from 1988 to 1998 // *Am. J. Gastroenterol*. 2001. Vol. 96. P. 1232–1236.
310. Trotter J.F. Selection of Donors and Recipients for Living Donor Liver Transplantation // *Liver Transplantation*. 2000. Vol. 6 (Suppl. 2). P. 52–58.
311. Uchihara M., Izumi N., Sato C. et al. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrosis // *Hepatology*. 1992. Vol. 16. P. 95–99.

312. Uchino J., Tsuburaua T., Kumagai F. et al. A hybrid bioartificial liver composed of multiplated hepatocyte monolayers // *ASAIO Trans*. 1988. Vol. 34. P. 972–977.
313. Uribe M., Marquez A., Garcia Ramos G. et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets: a controlled crossover study // *Dig. Dis. Sci*. 1982. Vol. 27. P. 1109.
314. Venturini I., Corsi L., Avallone R. et al. Ammonia and endogenous benzodiazepine-like compounds in the pathogenesis of hepatic encephalopathy // *Scand. J. Gastroenterol*. 2001. Vol. 36. P. 423–425.
315. Westaby D., Hayes P.C., Gimson A.E.S. et al. Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding // *Hepatol*. 1989. Vol. 9. P. 274.
316. Wiest R., Groszmann R.J. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough // *Hepatology*. 2002. Vol. 35. P. 478–491.
317. Wigg A.J., Padbury R.T. Liver support systems: promise and reality // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2005. Vol. 20. P. 1807–1816.
318. Witte M.H., Witte C.L., Dumont A.E. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites // *Gastroenterol*. 1971. Vol. 61. P. 742.
319. World Health Organization. Hepatitis C – global prevalence // *Wkly Epidemiol. Rec*. 2002. Vol. 77. P. 41–48.
320. Wolf C., Munkelt B. Bilirubin conjugation by an artificial liver composed of cultured cell and synthetic capillaries // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*. 1975. Vol. 21. P. 16–27.
321. Yen C.L., Laiw Y.E. Somatosensory evoked potentials and number connection teste in the detection of subclinical hepatic encephalopathy // *Hepatogastroenterol*. 1990. № 3. P. 332–334.
322. Yamamoto M., Suzuki H. Endoscopic treatment for esophago-gastric varices. Current status in Japan // *Hepato-Gastroenterol*. 1997. Vol. 44. P. 637–646.
323. Zimmerman H.J., Maddrey W.C. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. P. 767.
324. Zimmerman J.E., Wagner D.P., Seneff M.G. et al. Intensive care unit admissions with cirrhosis: Risk stratifying patient groups and predicting individual survival // *Hepatol*. 1996. Vol. 23. P. 1393–1401.
325. Zipser R.D., Kronborg I., Rector W. et al. Therapeutic trial of thromboxane synthesis inhibition in the hepatorenal syndrome // *Gastroenterology*. 1984. Vol. 87. P. 1228–1232.

Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е.

## ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Руководитель научно-информационного отдела  
канд. мед. наук *А. С. Макарян*  
Главный редактор *А. С. Петров*  
Ответственный за выпуск *О. В. Жукова*  
Корректор *Л. В. Аввакумова*  
Компьютерная верстка *Д. Н. Сахаров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
77.99.60.953.Д. 003962.04.08 от 22.04.2008 г.  
Подписано в печать хх.05.2008. Формат 60:90<sup>1/16</sup>:  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура NewtonС.  
Объем 11 печ. л. Тираж х000 экз. Заказ № .

ООО «Медицинское информационное агентство»  
119435, Москва, М. Трубецкая, д. 8  
(ММА им. И.М. Сеченова), тел./факс: 242-91-10, 245-86-20  
E-mail: miapubl@mail.ru  
<http://www.medagency.ru>  
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Отпечатано в ОАО «Рыбинский Дом печати»  
152901, г. Рыбинск, ул. Чкалова, 8