**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Хирургии**

Зав. кафедрой д.м.н., -------------------

**Реферат**

на тему:

«Острая желтуха и гепатит»

Выполнила: студентка V курса ----------

----------------

Проверил: к.м.н., доцент -------------

**Пенза**

**2008**

# **План**

I. ОСТРАЯ ЖЕЛТУХА

1. Этиология
2. Диагностика в отделении неотложной помощи

II. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

* 1. Гепатит А
  2. Гепатит В
  3. Гепатит ни А, ни В (HNANB)
  4. Гепатит D
  5. Лечение в ОНП и наблюдение
  6. Профилактика

III. ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

IV. АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

1. Печеночный стеатоз и алкогольный гепатит
2. Лечение
3. Лечение в отделении неотложной помощи
4. Алкогольный цирроз
5. Лечение алкогольного цирроза

V. ОСЛОЖНЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

1. Кровотечение из расширенных вен пищевода

2. Портосистемная энцефалопатия

3. Гепаторенальный синдром

Литература

1. **ОСТРАЯ ЖЕЛТУХА**

**1. Этиология**

Заболевание желтухой сопряжено с желтоватым окрашиванием склеры, кожи и слизистых оболочек билирубином. Наличие каротина или длительный гемохроматоз также может обусловить желто-оранжевое окрашивание кожи, но склера при этом не затрагивается.

Билирубин, продукт распада гемоглобина в поврежденных эритроцитах и других гемсодержаших протеинах, продуцируется в ретикулоэндотелиальной системе и транспортируется с альбумином в печень. Там большая его часть конъюгируется в глюкуронид и экскретируется через желчевыделительную систему в тонкую кишку. Возрастание продукции билирубина или дефект его элиминации может вызвать клинические проявления желтухи и гипербилирубинемию.

Гипербилирубинемия подразделяется на *неконъюгированную и конъюгированиую.* Первый подтип обусловлен накоплением билирубина или нарушением способности гепатоцитов к поглощению конъюгированного билирубина. Второй подтип гипербилирубинемии является результатом холестаза, имеющего внутрипеченочное или внепеченочное происхождение. *Внутри-печеночный холестаз* вызывается снижением экскреции конъюгированного билирубина, гепатоцеллюлярным повреждением эпителия желчевыводяших путей. Обструкция желчевыводящих путей камнями, воспалительным отеком, новообразованием или врожденным дефектом приводит к внелеченочному холестазу (табл. 1).

***Таблица 1. Причины желтухи***

I. Неконъюгированная

A. Гемолитическая анемия

Б. Гемоглобинопатия

B. Трансфузионная реакция

Г. Болезнь Жильбера

Д. Синдром Криглера — Найяра

Е. Недоношенность новорожденного

Ж. Застойная сердечная недостаточность

II. Конъюгированная

А. Внутрипеченочная

1. Инфекционная

а. Вирусный гепатит

б. Лептоспироз

в. Инфекционный мононуклеоз

2. Токсическая

а. Медикаментозная

б. Химическая

3. Наследственная

а. Синдром Ротора

б. Синдром Дабина — Джонсона

Алкогольное поражение печени

Прочее

а. Саркоидоз

б. Лимфома

в. Печеночные метастазы

г. Амилоидоз

д. Цирроз

е. Билиарный цирроз

Б. Внепеченочная

Желчные камни

Опухоли или кисты поджелудочной железы

Холангиокарцинома

Стриктура желчного протока

Склерозирующий холангит

**2. Диагностика в отделении неотложной помощи**

Тщательно собранный анамнез, осмотр больного и данные лабораторных исследований часто позволяют врачу поставить правильный диагноз и решить вопрос о необходимости госпитализации. Нередко для установления причинного фактора требуются дополнительные диагностические процедуры.

***Анамнез***

Желтуха без других жалоб и семейный анамнез заболевания предполагают наследственный причинный фактор. Вирусный гепатит следует заподозрить у мужчин-гомосексуалистов и у молодых людей, злоупотребляющих внутривенным введением препаратов, а также у лиц с данными об употреблении в пищу сырой рыбы, о недавнем переливании крови, прокалывании ушей, татуировке, иглорефлексотерапии, путешествиях за границу или близких контактах с больными вирусным гепатитом. Токсический гепатит следует заподозрить при наличии указаний на контакт с вредными химикалиями или применение гепатотоксичных препаратов. У пожилых больных с болями в правом верхнем квадранте живота, рвотой и лихорадкой вероятна внепеченочная билиарная обструкция. Хронические алкоголики с лихорадкой и абдоминальными болями, скорее всего, страдают алкогольным гепатитом или циррозом.

***Объективное исследование***

Желтуха легче всего определяется на слизистых оболочках рта и конъюнктивы при естественном освещении. Наличие асцита, отека и телеангиэктазий предполагает цирроз. Болезненность в правом верхнем квадранте, положительный признак Мерфи, или пальпируемый желчный пузырь может указывать на заболевание желчного пузыря. Кахексия и наличие новообразования в эпигастрии предполагают опухолевый процесс, а твердая и узловатая печень может свидетельствовать о метастазах. Гепатомегалия с отеком ног, расширение ягулярных вен и ритм галопа с наибольшей вероятностью указывают на застойную сердечную недостаточность как причину желтухи. Следы инъекцией повышают вероятность наличия вирусного гепатита.

***Лабораторные исследования***

При клинически выявляемой желтухе уровень общего билирубина повышен. При неконъюгированной гипербилирубинемии 85 % (или более) общего билирубина представляют непрямую фракцию. При конъюгированном варианте не менее 30 % (а обычно больше) билирубина находится в прямой фракции. Для определения билирубина в моче проводится специальное тестирование. Конъюгированный билирубин водорастворим и появляется в моче при очень низкой его концентрации в сыворотке. Неконъюгированный билирубин связывается с альбумином и отсутствует в моче. Некоторый холестаз наблюдается при подъеме сывороточного уровня щелочной фосфатазы более чем в 3 раза. Анемия с ретикулоцитозом и изменениями в периферическом образце крови характерна для гемолиза. Высокий уровень трансаминазы характерен для вирусного гепатита. Увеличение протромбинового времени, низкий сывороточный уровень альбумина и анемия предполагают алкогольный гепатит или декомпенсированный цирроз.

**II. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ**

Вирусный гепатит приводит к воспалению печени и некрозу печеночных паренхиматозных клеток. Выраженность заболевания вариабельна: от неявной, субклинической инфекции до молниеносной печеночной недостаточности. Вирусный гепатит представляет серьезную проблему для практического здравоохранения не только ввиду высокой заболеваемости и смертности, но и в связи с его последствиями — хроническим гепатитом, циррозом и гепатоцеллюлярным раком.

Начальные симптомы, как правило, вариабельны и могут отсутствовать. Часто отмечаются тошнота, рвота, общее недомогание, повышенная утомляемость и изменение вкуса. При наличии невысокой температуры, фарингита и головной боли первоначально ставится ошибочный диагноз ОРЗ.

В большинстве случаев желтуха не развивается и заболевание быстро проходит. В иктерических случаях заболевание развивается в течение 1—2 недель после начала продромы; в течение нескольких дней ему может предшествовать появление темной мочи. В иктерическую фазу другие продромальные симптомы обычно исчезают, но общее недомогание и желудочно-кишечные симптомы нередко сохраняются. Увеличение печени приводит к появлению болей в правом верхнем квадранте живота. При осмотре больного в иктерическую фазу может быть выявлена гепатомегалия или спленомегалия. В период выздоровления симптоматика исчезает; полное клиническое и биохимическое восстановление наблюдается, как правило, через 3—4 месяца.

Первым биохимическим нарушением является повышение сывороточного уровня трансаминазы перед началом продромального периода. Максимальный уровень отмечается в период клинического гепатита, а его нормализация — во время выздоровления; степень подъема не всегда отражает тяжесть заболевания. Увеличение протромбинового времени более чем на несколько секунд указывает на обширный некроз печени и ухудшение прогноза (так же, как стойкое увеличение билирубина выше уровня 20 мг/дл). За ранней транзиторной нейтропенией часто следует относительный лимфоцитоз, при этом выявляются многие атипичные лимфоциты. Уровень глюкозы в крови может быть снижен из-за плохого всасывания, сокращения запасов гликогена и уменьшения печеночного глюконеогенеза.

**1. Гепатит А**

Гепатит А, более известный как инфекционный гепатит, вызывается небольшими RNA пикорнавирусами (HAV), которые передаются главным образом фекально-оральным путем; пик заболеваемости отмечается осенью и зимой. Заболевают чаще дети и подростки. Взрослые болеют тяжелее и дольше. Вспышки заболевания среди взрослых обычно связаны с заражением пищи или воды. В США ежегодно регистрируется около 30 000 случаев заболевания, однако это представляет лишь небольшую часть действительного числа заболевших. В большинстве случаев гепатит А бывает слабо выраженным, безжелтушным и не диагностируется; это подтверждается тем, что хотя 50 % взрослых в США имеют носительство антигена гепатита, эпизоды желтухи отмечают лишь менее 10 % из них.

Инкубационный период длится 15—50 дней; вирус обнаруживается в кале в течение 1—2 недель до появления симптомов и еще 1 недели после этого. Возникновение симптомов часто бывает более выраженным, чем при других типах вирусного гепатита. Желтуха появляется через несколько дней после симптомов и обычно бывает слабовыраженной. Состояние носительства или хроническое заболевание печени после инфицирования не описано. В период клинических проявлений в крови обнаруживаются IgM анти-HAV, которые быстро сменяются IgG анти-HAV; последние персистируют бесконечно долго.

**2. Гепатит В**

Гепатит В, известный также как сывороточный гепатит, вызывается двойным ДНК-вирусом (HBV) с внутренним и внешним кольцами (оба антигенные). Вирус распространяется главным образом чрескожным путем, хотя в 50 % случаев острого заболевания четкие анамнестические данные относительно экспозиции вируса отсутствуют. Инфекция обнаруживается в семенной жидкости, слюне и других биологических жидкостях, а также в крови, которую считают основной средой для нечрескожной передачи заражения. HBV находят у большого количества носителей; носительство в США составляет 0,1—0,5 %.Процент носительства выше у наркоманов, гомосексуалистов-мужчин и больных на хроническом гемодиализе.

Инкубационный период длится 70—160 дней (в среднем 70— 80 дней). В большинстве случаев проявления неяркие и без желтухи. Симптомы обычно появляются незаметно, и в 5— 10 % случаев им предшествует "сывороточноподобная болезнь" с полиартритом, протеинурией и ангионевротическим отеком, что предположительно обусловлено циркулирующими комплексами антиген — антитело. Симптомы сохраняются дольше и бывают более выраженными, чем при гепатите А, но полное выздоровление наступает у 90 % больных.

Молниеносная печеночная недостаточность наблюдается примерно у 1 % больных и характеризуется энцефалопатией, быстрым повышением уровня билирубина и значительной коагулопатией. Полное выздоровление возможно, однако 80 % больных, у которых развивается кома, умирают. Примерно у 5—10 % больных гепатитом. В развивается хронический гепатит или отмечается хроническое носительство. У больных, впоследствии приобретающих хронический гепатит, заболевание в острый период часто бывает относительно слабовыраженным.

Идентификация трех различных антигенов **HBV** и определение вирусной ДНК в сыворотке осуществляются серологическими методами, применяемыми при диагностике и контроле у больных с инфекцией **HBV.** Поверхностные антигены гепатита В (HBsAg) представляют наружную протеиновую поверхность вирусных частиц. Они обнаруживаются в сыворотке более 90 % больных до повышения уровня трансаминазы и появления клинических симптомов и сохраняются вплоть до 1—2 месяца после иктерической фазы; при этом общая антигенемия длится около 6 месяцев. Антитела к HBsAg появляются в сыворотке в период от 2 недель до 6 месяцев после исчезновения этих антигенов. Присутствие антител предполагает первичное инфицирование HVB и иммунитет к данному вирусу; их наличие отмечается у 5—10 % здоровых добровольцев (доноров крови) в США. Хронические носители вируса HBV обычно постоянно имеют в крови HBsAg без антител к ним.

*Антигены гепатита В (HBcAg)* в сыворотке не присутствуют. Антитела к ним обнаруживаются в сыворотке через 2 недели после появления HBsAg; их определение в период исчезновения HBsAg и отсутствия антител к ним может служить единственным серологическим признаком недавнего инфицирования. IgM анти-НВс в высоком титре указывают на наличие острого гепатита HBV, тогда как их персистирование в низких титрах обнаруживается при хроническом гепатите HVB. IgG анти-НВс также находят при хроническом гепатите вместе с HBsAg, но их совместное присутствие с анти-HBs указывает на стихание инфекции.

*Антигены гепатита Be (HBeAg)* являются растворимыми антигенами, присутствующими в сыворотке, содержащей HBsAg. Они указывают на репликацию вируса и его высокую инвазивность. При полном выздоровлении антигены исчезают, но при развитии хронического гепатита сохраняются. Антитела к антигенам (анти-НВе) появляются в острую фазу заболевания и обычно указывают на снижение инвазивности. После исчезновения HbeAg эти антитела сохраняются в течение нескольких месяцев. Наиболее точным показателем репликации вируса и, следовательно, его высокой инвазивности служит наличие в сыворотке HBV-ДНК. При типичном остром гепатите HBV-ДНК определяются в инкубационный период; их максимальное количество отмечается при появлении клинических симптомов. HBV-ДНК легко выделяются из сыворотки у больных с острым гепатитом и не определяются более чем в половине случаев при первичном обследовании больных на гепатит.

**3. Гепатит ни А ни В (HNANB)**

Данный термин используется для определения типичного по клиническим проявлениям гепатита, вызываемого не вирусами HAV, HBV или другими известными агентами (например, цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна — Барр). Причинный фактор (или факторы) HNANB пока не известны; на основании имеющихся данных предполагается существование не менее трех этиологических агентов. Использование предложенного выше термина связано с невозможностью (до настоящего времени) идентификации специфических серологических маркеров или применения каких-либо других тестов для определения наличия или возможной экспозиции (в прошлом) вируса HNANB. На один из типов HNANB приходится 95 % трансфузионных гепатитов в странах, где доноры рутинно проверяются на наличие HBsAg. Примерно у 10 % трансфузионных реципиентов развивается посттрансфузионный HNANB, хотя в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно или бывает клинически слабо выраженным. Приблизительно у 50 % больных с HNANB впоследствии развивается хронический гепатит, а у 5—10 % — цирроз.

Инкубационный период посттрансфузионного HNANB длится 2—26 недель (в среднем 7 недель). Клиническое течение аналогично наблюдаемому при гепатите HBV, хотя обычно оно более легкое. Инкубационный период HNANB, связанного с трансфузионным фактором свертывания, может быть значительно короче и, вероятно, представляет инфицирование другим агентом.

Эпидемическая (вероятно, передаваемая через воду) форма HNANB, напоминающего гепатит HAV, описана в Азии и Африке. Заболевание ассоциируется со значительно большей частотой молниеносной печеночной недостаточности и более высокой смертностью, но не прогрессирует до хронического гепатита.

На HNANB приходится примерно 20 % спорадических случаев в США. Предполагают, что передача инфекции осуществляется тем же путем, что и HBV (в большинстве случаев, вероятнее всего, чрескожно или половым путем). Около 1—2 % добровольцев-доноров могут быть носителями вируса, однако в настоящее время не существует надежного метода выявления носительства.

**4. Гепатит D**

Вирус гепатита D (HDV) (дельта-агент) — самый последний из описанных гепатогенов. Он содержит дельта-антиген и часть одномерной РНК с поверхностным антигеном HBV (HBsAg). HDV-вирус считается "дефектным", поскольку он может реплицироваться только при наличии параллельной HBV-инфек-ции, острой или хронической. Поэтому передача HDV тесно связана с передачей HBV и выявляется в двух клинических ситуациях: у больных, зараженных как HBV, так и HDV, с клинической картиной острого HBV-гепатита; у хронических носителей HBV. В первом случае у большинства лиц с явным HBV, но без развития хронического гепатита HBV никогда не будут выявляться серологические признаки HDV-инфекции, и HDV исчезнет одновременно с HBV. Иногда, особенно в группах высокого риска (например, у наркоманов), одновременное инфицирование HBV и HDV приводит к молниеносной печеночной недостаточности.

Во втором случае у хронических носителей HBV при заражении HDV может развиться тяжелая форма гепатита; эта суперинфекция у значительного числа больных расценивается как реактивация хронического HBV-гепатита. Это особенно касается лиц, часто подвергающихся переливанию крови и ее продуктов (больные с гемофилией, наркоманы и др.). Таким образом, HDV представляет серьезную угрозу для носителей HBV (более 200 млн во всем мире); причем специфической вакцины или лечения этой формы гепатита пока не существует.

***Таблица 2. Показания к госпитализации при вирусном гепатите***

1. Энцефалопатия
2. Протромбиновое время, превышающее 3 с
3. Дегидратация
4. Гипогликемия
5. Билирубин более 20 мг/дл
6. Возраст старше 45 лет
7. Иммуносупрессия
8. Неясный диагноз

**5. Лечение в ОНП и наблюдение**

В случае подозрения на вирусный гепатит у больного врач ОНП на основании данных анамнеза и объективного исследования, а также результатов основных лабораторных исследований должен определить необходимость госпитализации. Для большинства больных достаточно амбулаторного наблюдения с неукоснительным соблюдением диеты, режима отдыха, правил личной гигиены и исключением гепатотоксинов (например, этанола). После выписки больного также необходимо адекватное наблюдение. Больные, отвечающие хотя бы одному из перечисленных в табл.2 критериев, должны госпитализироваться для проведения полного обследования, соответствующего контроля и поддерживающего лечения.

У каждого больного осуществляется серологическое тестирование для подтверждения диагноза вирусного гепатита и идентификации (если это возможно) этиологического агента.

Наряду с другими исследованиями, которые проводятся в соответствии с анамнестическими данными и клинической ситуацией, необходимо определение как минимум HBsAg, lgM анти-НВс и IgM анти-HAV. Кроме того, следует получить исходную коагулограмму и измерить уровни билирубина и трансаминазы.

Обо всех зарегистрированных случаях вирусного гепатита следует сообщить в соответствующие организации здравоохранения; во избежание заражения необходимо проинформировать персонал, находящийся в тесном контакте с больным, и при наличии показаний провести профилактические мероприятия.

**6. Профилактика**

В настоящее время не существует вакцины для предотвращения заражения гепатитом, вызванным HAV, HDV или HNANB. В 1982 г. была введена в практику вакцина против гепатита В и показана ее высокая эффективность при отсутствии каких-либо значительных побочных действий. Эта вакцина содержит HBsAg, приготовленные из плазмы хронических носителей HBV и вызывает формирование защитных анти-HBs более чем у 90 % лиц, прошедших трехинъекционную вакцинацию. Наилучшим местом для инъекции является дельтовидная мышца. Несмотря на существовавшее ранее мнение о возможности заражения СПИДом при введении подобной вакцины, данные, свидетельствующие об опасности вакцины в этом отношении, отсутствуют. Последовательная инактивационная обработка, применяемая при очищении вакцины, полностью инактивирует человеческий Т-лимфотропный вирус типа 111/лимфадено-патиясвязанный вирус (HIV), который, как полагают в настоящее время, вызывает СПИД. Новая вакцина, содержащая HBsAg, разработана с помощью методов генной инженерии, сегодня вполне доступна и, по-видимому, не менее эффективна.

Вакцинация рекомендуется группам повышенного риска: наркоманам, мужчинам-гомосексуалистам, больным на хроническом гемодиализе, домашним хозяйкам и лицам, контактирующим с носителями HBV-инфекции, а также детям таких носителей и отдельным группам медицинских работников. Степень риска заражения последних определяется частотойконтактов с препаратами крови и инфицированными больными, а также превентивными мерами. Серьезных побочных эффектов вакцинации пока не отмечено. С учетом характера работы ОНП представляется вполне разумной вакцинация его персонала против HBV-гепатита.

Иммуноглобулин (гамма-глобулин или сывороточный иммуноглобулин) представляет собой раствор антител, полученный путем холодной этаноловой экстракцией из человеческой плазмы. Он содержит анти-HAV и небольшое количество анти-HBs. Иммуноглобулин к гепатиту В получают из плазмы доноров с высокой концентрацией анти-HBs. Серьезные побочные эффекты при введении иммуноглобулина очень редки, и противопоказаний для его применения не существует, за исключением исходной гиперсенситивности. Иммуноглобулин имеет 80—90 % эффективность в предотвращенииHAV-гепатита, если он применяется в пределах 14 дней экспозиции. Двухдозовая схема введения иммуноглобулина гепатита В (каждая доза по 0,06 мл/кг, в/м) после чрескожного контакта с HBsAg-положительной кровью имеет примерно 75 *%* эффективность в предотвращении развития HBV-гепатита при условии, что первая доза вводится не позднее чем через 7 дней после экспозиции инфекции; иначе эффективность иммуноглобулина значительно снижается. Альтернативная схема предусматривает комбинацию однократной дозы иммуноглобулина гепатита В (вводится как можно быстрее после контакта) с начальной дозой HBV-вакцины. Эта схема не менее эффективна; к тому же она дешевле первого варианта и имеет дополнительное преимущество, обеспечивая постоянный иммунитет к HBV-инфекции.

Рекомендации в отношении постконтактной профилактики HAV-гепатита зависят от характера и длительности экспозиции и предполагают отсутствие клинических проявлений гепатита. Иммуноглобулин следует вводить всем домашним хозяйкам и лицам, вступавшим в половой контакт с больными HAV-гепатитом, а также детям и персоналу детских учреждений при наличии хотя бы одного случая заболевания среди них. Особое значение имеет выявление носителя. Профилактика у персонала больницы, где находится больной с HAV-гепатитом, не обязательна. Профилактика при обычном заболевании не показана, за исключением тех случаев, когда носительство выявляется до заболевания. При показаниях иммуноглобулин вводится в однократной дозе 0,02 мл/кг в/м.

Решение о постконтактной профилактике гепатита В должно приниматься с учетом относительного риска, связанного с HBsAg-позитивностыо источника заражения, а также в зависимости от иммунного статуса контактировавших с ним лиц. Обязательна профилактика у новорожденных при наличии HBsAg у матерей, а также у HBsAg-позитивных половых партнеров и у лиц, контактировавших с HBsAg-позитивной кровью.

В случае попадания на поврежденную кожу крови от больного с HNANB следует как можно скорее ввести однократную дозу иммуноглобулина (0,06 мл/кг), хотя польза такой профилактики не доказана.

Превентивные меры в отношении гепатита В вполне достаточны для предупреждения инфицирования HDV у лиц, восприимчивых к HBV. Мер зашиты от гепатита D у лиц с хронической HBV-инфекцией нет.

**III. ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ**

Повреждение печени вызывается множеством химических агентов и медикаментозных препаратов. Некоторые из них вызывают предсказуемое дозозависимое повреждение путем прямого токсического действия агента или его метаболитов; другие же вызывают спорадическое и непредсказуемое повреждение. Эти реакции не являются дозозависимыми, иногда возникают с опозданием и могут сопровождаться системными проявлениями, такими как артралгия, лихорадка и эозинофилия.

Галотан, метилдопан, изониазид и другие препараты могут обусловить морфологические изменения печени по типу острого вирусного гепатита. Другие препараты, например, анаболические стероиды, пероральные контрацептивы, хлорпропрамид, хлорпромазин и эритромицин, способны привести к холестатическим изменениям. Массивный печеночный некроз может быть вызван тетрахлоридом углерода, фосфором, ацетаминофеном и грибным ядом (Amanita phalloides).

Некоторые препараты и токсины, в том числе метилдопа, винилхлорид, мышьяк и изониазид, известны как причина развития хронического активного гепатита и цирроза.

***Галотан***

Галотановый гепатит является идиосинкразической реакцией, которая может быть иммунологически опосредованной, хотяпредположительно имеются и другие патогенетические механизмы. Он гораздо чаще развивается у больных, многократно контактировавших с галотаном, обычно у взрослых (особенно у женщин и у лиц с ожирением). Примерно в 25 % случаев наблюдаются лихорадка, сыпь и эозинофилия. В тяжелых случаях с желтухой смертность достигает 20—40 %. Необходимо раннее выявление источника поражения печени.

***Ацетаминофен***

Ацетаминофен становится весьма популярным неназначаемым анальгетиком и антипиретиком, а также все более частой причиной повреждения печени, как и смертельных исходов при случайной или преднамеренной передозировке. Токсические метаболиты препарата приводят к некрозу печени при ее ограниченной способности конъюгировать и экскретировать метаболиты. Повреждение можно свести к минимуму или предотвратить при своевременном выявлении передозировки и проведении лечения.

***Метилдопа***

Метилдопа вызывает незначительное и обычно транзиторное повышение уровня трансаминазы примерно у 5 % больных, леченных этим популярным антигипертензивным препаратом. Менее чем у 1 % из них развивается острый гепатит (иногда с холестазом), обычно в первый месяц лечения. Возникновению желтухи могут предшествовать продромальные явления, арт-ралгия и лимфаденопатия. При отмене препарата наблюдается клиническое улучшение, однако описаны случаи хронического гепатита и цирроза. Механизм повреждения печени неясен; возможна комбинация иммунного и прямого токсического действия.

***Хлорпромазин***

Хлорпромазин вызывает внутрипеченочный холестаз у 1—4 *%* принимающих препарат, обычно в первые 1—4 месяцев. Продромальные явления в виде анорексии, тошноты, рвоты и общего недомогания могут предшествовать желтухе. После отмены препарата через 4—6 недель наступает выздоровление; описаны редкие смертельные исходы. Поражение печени не зависит от дозы препарата и, по-видимому, является иммунологически опосредованным.

***Лечение***

При обследовании больного с острым поражением печени врач отделения неотложной помощи должен получить детальный медикаментозный анамнез, а также выяснить возможные производственные и иные контакты с препаратами и химическими реактивами. Жизненно важное значение имеет прекращение контакта с подозреваемым агентом; другое лечение в большинстве случаев неспецифично и паллиативно. Следует заподозрить возможное повреждение других органов, особенно при контакте с реактивами.

**IV. АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ**

В США насчитывается более 10 млн алкоголиков; связанные с употреблением алкоголя травмы и заболевания являются основной причиной смерти и инвалидности. Алкоголь отрицательно действует на все органы и системы, но в наибольшей степени страдает печень. На основе клинических и гистологических критериев оценки описано три синдрома алкогольного поражения печени: печеночный стеатоз (жировая дистрофия), алкогольный гепатит и алкогольный цирроз.

**1. Печеночный стеатоз и алкогольный гепатит**

У большинства людей, регулярно потребляющих алкоголь даже в умеренных количествах, развивается (в той или иной степени) печеночный стеатоз. Обычно это доброкачественное и асимптоматическое состояние, при котором жир откладывается в гепатоцитах. Наиболее частой клинической находкой является безболезненная гепатомегалия с минимальным (по лабораторным данным) повреждением печени. Реже наблюдается синдром желтухи, общее недомогание, анорексия с болезненной и увеличенной печенью. Тяжелый холестаз или портальная гипертензия развивается редко. При отказе от употребления алкоголя и нормализации режима питания стеатоз разрешается через 4—6 недель без остаточного рубцевания или некроза.

Алкогольный гепатит это синдром, гистологически характеризующийся гепатоцел-люлярным некрозом и внутрипеченочным воспалением. Выраженность клинических проявлений различна — от легкого течения заболевания до острой печеночной недостаточности. В типичных случаях больной сообщает о постепенном наступлении анорексии, жалуется на тошноту, боли в животе, потерю массы тела и слабость. Часто отмечаются лихорадка, потемнение мочи и желтуха.

При осмотре часто выявляются болезненная и увеличенная печень, лихорадка и желтуха. При лабораторных исследованиях обычно определяется рост уровня сывороточных трансаминаз (от 2 до 10 раз выше нормы). Уровень щелочной фосфатазы и билирубина обычно несколько повышен, хотя при более тяжелом заболевании может наблюдаться его значительный подъем. Нередко отмечаются анемия, лейкопения и тромбоцитопения, которые могут быть обусловлены токсическим воздействием алкоголя на костный мозг или недостаточным питанием. Протромбиновое время часто увеличено на несколько секунд; однако его увеличение более чем на 8 секунд является плохим прогностическим признаком. Выявление лихорадки и лейкоцитоза требует усиленного поиска возможной пневмонии, перитонита, инфекции мочевыводяших путей, сепсиса и менингита.

**2. Лечение**

Стационарное лечения является паллиативным и состоит в коррекции электролитных нарушений, хорошем питании с устранением специфического дефицита (например, фолиевая кислота, тиамин), отдыхе и воздержании от алкоголя. Лечение часто осложняется развитием синдрома отмены. Симптомы печеночной недостаточности требуют интенсивного лечения. Предложен ряд схем специфической терапии для быстрого восстановления после алкогольного гепатита или для замедления прогрессирования цирроза печени, однако на сегодняшний день ни одна из них не считается эффективной. Эти схемы включают применение кортикостероидов, пеницилламина, пропилтиоурацила и комбинации инсулина и глюкагона.

При устранении причинного фактора (отмена алкоголя) не происходит быстрой нормализации гистологических, биохимических и клинических показателей, изменение которых было вызвано алкогольным гепатитом. Напротив, состояние 15— 50 % больных ухудшается в первые недели госпитализации, несмотря на воздержание от алкоголя и усиленное питание. Смерть наступает в результате печеночной недостаточности при энцефалопатии, желудочно-кишечном кровотечении и различных инфекциях; смертность составляет в среднем 10—15 %. У выживших больных восстановление длится от нескольких недель до нескольких месяцев; у значительного числа больных развивается цирроз.

**3. Лечение в отделении неотложной помощи**

Ввиду трудностей выявления сопутствующей инфекции, а также тенденции к ухудшению состояния и значительной смертности всех больных с алкогольным гепатитом следует госпитализировать. Проводятся полный анализ крови, определение протромбинового времени, измерение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина, альбумина, азота мочевины, креатинина, глюкозы, магния и фосфатов. При наличии лихорадки необходимы рентгенография грудной клетки и посев крови, мочи и асцитической жидкости. Интенсивного лечения требуют больные с нарушением ментального статуса, травмой головы, менингитом, печеночной энцефалопатией и гипогликемией.

**4. Алкогольный цирроз**

Алкогольный цирроз печени (цирроз Лаэннека) является необратимой стадией алкогольного поражения печени. Печень обычно имеет золотисто-желтый цвет и может быть уменьшенной или увеличенной. Очаги регенерации гепатоцитов отделены полосками фиброзной ткани в результате предшествующего некроза. Нормальная печеночная циркуляция нарушается, что приводит к снижению общего кровотока в печени и развитию системы шунтирования. Подобное портосистемное шунтирование и сопутствующая портальная гипертензия обусловливают появление многих клинических симптомов цирроза и связанных с ним осложнений.

Цирроз наблюдается только у 10 % хронических алкоголиков; в значительном числе случаев он может оставаться нераспознанным. Развитие цирроза у алкоголиков, вероятно, определяется наследственными и иными факторами.

***Клинические признаки***

Характерным клиническим признаком симптоматического цирроза является общее и постепенное ухудшение состояния здоровья. Как правило, наблюдаются потеря массы тела (иногда маскируемая отеком и асцитами), слабость, атрофия периферических мышц, быстрая утомляемость и анорексия. Часто отмечаются тошнота, рвота и диарея. Лихорадка (обычно с небольшим, но постоянным повышением температуры) при алкогольном циррозе наблюдается гораздо чаше, чем при других типах цирроза, и нередко развивается при декомпенсационном поражении. На последних стадиях заболевания возможна гипотермия. Часто имеют место желтуха, телеангиэктазия, пальмарная эритема, отек ног, асциты, гепатоспленомегалия и гинекомастия.

Изменения лабораторных показателей включают подъем уровня билирубина и щелочной фосфатазы, увеличение протромбинового времени, снижение альбумина, анемию (вследствие хронического заболевания, нарушения питания или кровопотери), лейкопению и тромбоцитопению. Гипонатриемия может быть дилюционной, обусловленной повышением активности антидиуретического гормона или дефицитом общего натрия, который часто усугубляется неоправданным применением диуретиков. Практически всегда наблюдается гипокалиемия в результате желудочно-кишечных потерь, вторичного гиперальдостеронизма и использования диуретиков. При декомпенсированном циррозе часто присутствует артериальная гипоксемия, обусловленная аномальной альвеолярно-капиллярной диффузией или уменьшением респираторной экспансии вследствие массивных асцитов.

**5. Лечение**

Клиническое течение цирроза характеризуется чередованием периодов относительной стабильности состояния с эпизодами декомпенсации. Ни один из видов лечения не приводит к гистологическому улучшению изменений в печени. Основой лечения является полное исключение употребления алкоголя, что значительно увеличивает 5-летнюю выживаемость. Другие меры включают ограничение солей и жидкости, осторожное применение диуретиков (особенно "щадящих" калий) и диету с определенным содержанием белка. Неотложные мероприятия могут включать изменение дозировки диуретиков, коррекцию симптоматической анемии или электролитно-жидкостных нарушений, а также выявление и начало лечения жизнеугрожающих состояний, наблюдаемых при декомпенсированном циррозе.

**V. ОСЛОЖНЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**

**1. Кровотечение из расширенных вен пищевода**

Кровотечение из расширенных вен пищевода является наиболее серьезным и жизнеугрожающим осложнением алкогольного поражения печени. При этом смертность и частота повторного кровотечения высоки. Только в результате этого осложнения умирают 30 % больных циррозом. Больные обычно поступают в отделение неотложной помощи в состоянии геморрагического шока, с массивным гематемезисом, осложненным предшествующими нарушениями коагуляции и электролитными расстройствами. Однако у значительного числа больных с документированным расширением вен и с кровавой рвотой кровотечение обусловлено другими (внепеченочными) поражениями, в том числе эрозией желудка, желудочными или дуоденальными язвами, диффузным гастритом. Ввиду вариабельности окончательных терапевтических мероприятий (определяемых уровнем источника кровотечения) для подтверждения диагноза проводится экстренная эндоскопия.

***Лечение***

Начальные лечебные мероприятия включают обеспечение стабильности дыхательных путей и восстановление внутрисосудистого объема. Для поддержания адекватной перфузии тканей и возмещения факторов свертывания осуществляется быстрое введение свежей крови или эритроцитарной массы, дополненной свежезамороженной плазмой, через широкопросветные катетеры установленных внутривенных линий. В случае тяжелой тромбоцитопении может потребоваться трансфузия концентрированной тромбоцитарной массы. При проведении заместительной терапии может потребоваться мониторинг центрального венозного давления или легочного давления заклинивания.

Контроль кровотечения осуществляется с помощью в/в вазопрессина, эндоскопической склеротерапии, тампонады с использованием катетера Sengstaken-Blakemore или экстренной портальной декомпрессии. Все эти методы даже при их проведении опытными специалистами сопряжены со значительной смертностью. Наиболее простым в выполнении и легко доступным методом является внутривенное введение вазопрессина, что вызывает констрикцию в системе селезеночной артерии, снижая тем самым портальное давление, а, следовательно, и кровотечение. Преимуществ введения вазопрессина с помощью селективной артериальной катетеризации, по-видимому, нет. Нагрузочная доза в 20 ЕД вводится в течение 10 мин; затем осуществляется длительная инфузия со скоростью 0,2—0,6 ЕД/мин. Осложнения включают снижение сердечного выброса, увеличение продолжительности антидиуретической активности, а также инфаркт миокарда и кишечную ишемию.

В качестве альтернативы введению вазопрессина при лечении кровотечения из расширенных вен предлагается инфузия соматостатина; причем исследования, проведенные в Европе, свидетельствуют о повышении эффективности и уменьшении побочных реакций. Однако в США соматостатин доступен в настоящее время лишь для его использования в экспериментальных исследованиях.

Если кровотечение не удается остановить с помощью вазопрессина, следует ввести трубку Sengstaken-Blakemore и раздуть желудочный баллон. Если кровотечение продолжается, то раздувается пищеводный баллон и проводится повторное исследование коагулограммы. При использовании трубки Blakemore жизненно необходима тщательная защита дыхательных путей, включая проведение трахеальной интубации (если требуется).

***Таблица 3. Лечение кровотечения из расширенных вен пищевода***

1. Обеспечение стабильного дыхания
2. Налаживание в/в линий с широкопросветными катетерами
3. Заместительная терапия
4. Внутривенное введение вазопрессина
5. Тампонада пищевода
6. Эндоскопическая склеротерапия
7. Портальная декомпрессия
8. Удаление крови из желудочно-кишечного тракта

Во время проведения экстренных мероприятий особое внимание следует уделить эвакуации крови из желудочно-кишечного тракта с промыванием желудка, грубой очисткой и клизмой. В противном случае больные с контролируемым кровотечением могут погибнуть от печеночной комы.

**2. Портосистемная энцефалопатия**

Портосистемная энцефалопатия (ПСЭ), называемая также *печеночной энцефалопатией* или *печеночной комой,* является психоневрологическим синдромом, проявляющимся нарушением сознания, снижением интеллектуальных способностей и повышением уровня аммония в крови, наблюдаемым у больных с циррозом при обширном спонтанном или постоперационном шунтировании в портальной системе. ПСЭ обусловлена накоплением в крови гепатотоксических субстанций и неэффективной их детоксикацией. Выраженность заболевания различна — от незначительных изменений до печеночной комы. Основную роль в патогенезе ПСЭ играет повышение уровня аммония в крови, однако развитию заболевания способствует и увеличение содержания некоторых аминокислот, жирных кислот с короткими цепями, биогенных аминов, маркаптанов и ложных нейротрансмиттеров. Увеличение содержания компонентов нейроингибиторов и изменения проницаемости гематоэнцефа-лического барьера, вероятно, также играют определенную роль в патогенезе ПСЭ.

ПСЭ может усиливаться или обостряться рядом факторов; некоторые из них связаны с повышением уровня аммония в крови, другая часть — с иными механизмами. Азотемия (почечная или предпочечная) обеспечивает большим количеством мочевины азотпродуцирующие бактерии, повышая тем самым продукцию аммиака в кишечнике. Гастроинтестиналь-ные кровотечения и белковая диета приводят к образованию большого количества нитрогенных субстратов. Причиной развития ПСЭ у госпитализированных больных может быть бесконтрольный прием анальгетиков, седативных препаратов и транквилизаторов. Гипокалиемический метаболический алкалоз приводит к появлению градиента рН, способствующего проникновению аммиака в клетки. Определенный вклад могут вносить и другие метаболические нарушения, такие как гипогликемия, анемия и гипоксия, а также инфекция и гипотония.

***Клинические признаки***

Клинические проявления портосистемной энцефалопатии напоминают хроническое заболевание печени, включая отек, асциты, телеангиэктазии и гепатоспленомегалию. Часто присутствует неприятных запах из рта (fetor hepaticus), предположительно обусловленный повышением уровня меркаптана в крови. "Порхающий" тремор ("liver flap") характерен, но не специфичен для ПСЭ. Он легче всего определяется на запястье, но может отмечаться и в других группах мышц. Неврологическое исследование выявляет уровень сознания — от летаргии до комы с вариабельным присутствием гиперрефлексии, генерализованных судорог и спастичности. При наличии очаговой или распространенной симптоматики следует заподозрить поражение головного мозга.

Лабораторные исследования отражают предшествующую печеночную недостаточность при желтухе, коагулопатии и снижении уровня альбумина. Необходим тщательный контроль кислотно-щелочного равновесия и сывороточных электролитов. Артериальный уровень мочевины в большей степени, чем ее венозный уровень, коррелирует с тяжестью ПСЭ, однако между повышением содержания мочевины в крови и появлением симптомов имеется 24—72-часовой разрыв. При контроле течения ПСЭ и оценке эффективности лечения серийные измерения уровня мочевины более информативны, чем определение абсолютного уровня.

***Лечение***

Начальные мероприятия, проводимые у больных в коматозном состоянии, заключаются в поддержании адекватной оксигенации и перфузии. Провоцирующие факторы, такие как желудочно-кишечное кровотечение, требуют интенсивного лечения. Специфическое лечение, направленное на снижение уровня мочевины, включает очищение кишечника с помощью слабительных и клизм, а также назначение неомицина, подавляющего кишечную флору, и лактулозы. Лактулоза является непере-вариваемым дисахаридом, который разлагается в кишечнике под воздействием бактерий и вызывает, кислую диарею с захватом мочевины в просвете кишки и выделением ее со стулом. Лактулоза может вводиться перорально, через назогастральную трубку или с помощью клизмы. Предложены многие другие методы лечения, однако их окончательная клиническая оценка еще не получена. При последовательном осуществлении активной поддерживающей терапии и лечении осложнений в ряде случаев возможна регрессия процесса, хотя смертность остается очень высокой.

**3. Гепаторенальный синдром**

Это синдром приобретенной почечной недостаточности у больных с декомпенсированным циррозом печени. Смертность при гепаторенальном синдроме (ГРС) приближается к 100 %. Заболевание, вероятно, представляет функциональное расстройство регуляции сосудистого тонуса почек при снижении скорости клубочковой фильтрации вследствие интенсивной вазоконстрикции и шунтирования крови из коркового слоя почек. Это обусловливает выработку небольших объемов концентрированной мочи при очень низком содержании натрия, а также прогрессирование азотемии, не отвечающей на попытки увеличения внутрисосудистого объема крови. Значительных гистологических изменений в почках больных, умерших от ГСР, не обнаруживается. Более того, почки, пересаженные от больных с ГРС, у реципиентов с удовлетворительной деятельностью печени функционируют вполне нормально.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Военно-морская терапия. Учебник. Под ред. проф. Симоненко В.Б„ проф. Бойцова С.А., д.м.н. Емельяненко В.М. Изд-во Воентехпит., - М.: 1998. - 552 с.
2. «Неотложная медицинская помощь», под ред. Дж. Э. Тинтиналли, Рл. Кроума, Э. Руиза, Перевод с английского д-ра мед. наук В.И.Кандрора, д. м. н. М.В.Неверовой, д-ра мед. наук А.В.Сучкова, к. м. н. А.В.Низового, Ю.Л.Амченкова; под ред. Д.м.н. В.Т. Ивашкина, Д.М.Н. П.Г. Брюсова; Москва «Медицина» 2001
3. Внутренние болезни Елисеев, 1999 год