**Министерство здравоохранения Украины**

**Днепропетровская государственная медицинская академия**

**Реферат на тему:**

# "Современные взгляды на этиологию, патогенез и диагностику гепатитов"

**Выполнил: студент 6 курса, 2-го мед. ф-та, 6 десятка Ятин В.А.**

# **Днепропетровск 2002**

План:

1. Классификация хронических заболеваний печени
2. Клинические проявления, особенности течения хронических гепатитов в зависимости от этиологии
3. Дифференциальная диагностика невирусных и не аутоиммунных болезней печени
4. Осложнения хронических гепатитов. Печеночная энцефалопатия, портальная гипертензия, цирроз печени
5. Лечение хронических гепатитов

***Классификация хронических заболеваний печени***

**Хронические гепатиты (Chronic hepatitis)** - длительное воспалительное поражение печени, которое может переходить в более тяжелое заболевание - цирроз, оставаться без изменений или регрессировать под влиянием лечения или спонтанно. Основными критериями для причисления заболевания к хроническому гепатиту является сохранение диффузного воспаления печени более 6 месяцев.

В 1994 году на Х конгрессе гастроэнтерологов, проходившем в Лос-Анджелесе, была принята новая классификация хронических заболеваний печени. В ее основу положено четыре основных критерия оценки заболевания: этиология, патогенез, степень активности и стадия заболевания.

**По этиологическому и патогенетическому критерию выделяют:**

* хронические вирусные гепатиты
* хронический гепатит В
* хронический гепатит D
* хронический гепатит С
* хронический гепатит неустановленной вирусной этиологии
* аутоиммунный гепатит 1,2 и 3 типа;
* первичный билиарный цирроз
* первичный склерозирующий холангит
* хронический лекарственный гепатит
* хронический криптогенный гепатит (т. е. хроническое заболевание печени с характерными для хронического гепатита морфологическими изменениями при исключении вирусной, аутоиммунной и лекарственной этиологии).

В данную классификацию не были включены такие хронические заболевания как алкогольный хронический гепатит, наследственный гепатит (недостаточность альфа-антитрипсина печени, болезнь Вильсона-Коновалова), смешанные гепатиты.

**Степень активности хронического гепатита.** Понятие “степени активности процесса” включает комплекс клинических данных (желтуха, субфебрилитет и др.), уровень активности сывороточных трансаминаз и выраженность воспалительного процесса в печени, которая, прежде всего, устанавливается по результатам морфологического исследования биоптата печени. Степень активности процесса может быть ассоциирована с понятием тяжести процесса. В предыдущей классификации хронических гепатитов (принятой на конгрессе гепатологов в г. Акапулько, 1974 г.) выделяли две морфологические формы хронического гепатита: хронический персистирующий гепатит —ХПГ и хронический активный гепатит — ХАГ. В классификации 1994 года предлагается полуколичественный анализ определения индекса гистологической активности — индекс Кноделя. При его расчете суммируют выставленные баллы, характеризующие отдельные компоненты гистологической активности.

|  |  |
| --- | --- |
| Компонент гистологической активности | Балл |
| Препортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные | от 0 до 10 |
| Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов | от 0 до 4 |
| Воспаленный инфильтрат в портальных трактах | от 0 до 4 |
| Степень выраженности фиброза | от 0 до 4 |

При величине индекса Кноделя от 1 до 3 баллов степень активности хронического гепатита оценивается как минимальная; количество баллов от 4 до 8 позволяет оценить процесс как средневыраженный хронический гепатит; от 9 до 12 баллов - умеренный и от 13 до 18 баллов — как тяжелый хронический гепатит. Учитывая, что степень выраженности фиброза характеризует хронизацию, а не активность процесса, некоторые исследователи предлагают не учитывать этот показатель при расчете индекса Кноделя.

**Стадия хронического гепатита** отражает временное течение процесса и характеризуется степенью фиброза печени. При этом выделяют портальный, перипортальный (формирование порто-центральных и порто-портальных септ) и перигепатоклеточный фиброз. Заключительный этап развития фиброза - цирроз печени. Для количественной оценки степени выраженности фиброза, также разработаны балльные системы учета.

|  |  |
| --- | --- |
| Индекс фиброза | Описание |
| 0 | отсутствие фиброза |
| 1 | слабый фиброз |
| 2 | умеренный фиброз |
| 3 | тяжелый фиброз |
| 4 | цирроз |

В процессе заболевания периоды ремиссий чередуются с периодами обострения, что определяет многообразие клинических проявлений. Так, если в период ремиссии у больных с хроническим гепатитом малой активности клиническое состояние обычно удовлетворительное, то в периоды обострении (рецидивов) у них регистрируется слабость, боли в области печени, диспептические расстройства, боли в суставах, зуд кожи. При хроническом гепатите с высокой активностью клинические проявления заболевания как в периоды ремиссий, так и рецидивов более выражены. Активно протекающий процесс может привести к полной потере трудоспособности. Заболевание протекает с выраженной желтухой, лихорадкой, появлением печеночных знаков - “сосудистых звездочек”, пальмарной эритемы.

Исходами хронических гепатитов могут быть - выздоровление, в частности - спонтанное, длительная ремиссия, цирроз печени и развитие первичного рака печени.

###### Клинические проявления, особенности течения хронических гепатитов

Заражение вирусом гепатита B восприимчивого организма приводит к развитию инфекции с острым или хроническим течением. Острый гепатит может протекать в желтушной, безжелтушной или субклинической форме, которую в большинстве случаев удается диагностировать только с помощью определения серологических маркеров инфицирования вирусом гепатита В.

Наиболее частым вариантом течения является острая циклическая форма, при которой выделяют четыре периода: инкубационный, продромальный (преджелтушный), желтушный (разгар заболевания) и реконвалесценцию.

Продолжительность инкубационного периода колеблется от 30 дней до 6 месяцев (наиболее часто – 60-120 дней). Она зависит от многих причин, основными из которых являются: концентрация вируса в инфицирующем материале, индивидуальная восприимчивость организма, сопутствующие заболевания и т. п.

Продромальный период может продолжаться от 1—5 дней до 1 месяца. Характерными симптомами при этом служат: понижение аппетита, слабость, тошнота, запоры, сменяющиеся поносами, чувство тяжести, а иногда и боли в правом подреберье, мышечно-суставные боли (у 50% больных), а у части больных уртикарные высыпания и зуд кожи. В заключительные дни продромального периода увеличены печень и селезенка. В моче повышается концентрация уробилиногена. В сыворотке крови повышена активность трансаминаз. Отмечается слабовыраженная лейкопения, без изменений лейкоцитарной формулы.

Характерными биохимическими показателями желтушного периода острого гепатита В являются: гипербилирубинемия; обязательное повышение активности сывороточных трансаминаз (их уровень не зависит от тяжести заболевания) и повышенная концентрация билирубина. Показатели тимоловой пробы обычно в норме. Во время желтушного периода в периферической крови регистрируются лейкопения, лимфоцитоз, уменьшение показателей СОЭ до 2—4 мм/час.

В случаях, когда заболевание продолжается более 6 месяцев, его расценивают как хронический гепатит В. Его развитие может продолжаться в течение многих лет. В 15—20% случаев у больных происходит постепенное (5—20 лет) прогрессирование в цирроз, а у части из них в первичную гепатоклеточную карциному. Причины, приводящие к развитию хронического процесса, окончательно не установлены. Считается, что прежде всего это может быть связано с наличием у больного нарушений в клеточном звене иммунитета и с низкой продукцией эндогенно синтезированного интерферона.

Спектр проявлений хронического гепатита В широк, от слабо выраженных [хронический лобулярный и хронический персистирующий гепатиты] до тяжелого хронического гепатита [хронический активный гепатит с мостовидными некрозами]. В связи с этим клинические симптомы чрезвычайно разноообразны: слабость, утомляемость, недомогание, артралгии. миалгии, уртикарные высыпания тошнота, анорексия, потеря веса при тяжелом течении, иногда субфебрильная температура и др. На более поздних этапах развития хронического гепатита, при формировании цирроза печени регистрируется желтуха, темная моча, “сосудистые звездочки” увеличение размеров печени и селезенки.

В большинстве случаев на начальных этапах развития хронический гепатит В протекает без желтухи. Из-за отсутствия или минимальной манифестации клинических симптомов больной не обращает внимания на свое заболевание в течение длительного срока (иногда на протяжении нескольких лет). При неосложненном течении заболевания показатели активности сывороточных трансаминаз находятся в пределах 4 кратного увеличения по сравнению с верхней границей нормальных показателей. При прогрессировании хронического гепатита В регистрируется рост показателей активности трансаминаз, повышение концентрации гаммаглобулинов сыворотки крови, щелочной фосфатазы, гаммаглютамилтранспептидазы, снижение концентрации сывороточного альбумина, уменьшение протромбинового индекса. В некоторых случаях величина активности АлАТ и АсАТ может превышать 1000 МЕ/л.

Морфологические неспецифические маркеры хронического гепатита В включают в себя: гидропическую дистрофию гепатоцитов; ацидофильные тельца (тельца Каунстльмена); очаги некроза гепатоцитов; лимфогистиоцитарную инфильтрацию; фиброз портальных трактов; наличие “матовостекловидных” гепатоцитов (морфологический показатель наличия HBsAg) и “песочного ядра” (морфологический показатель наличия HBcAg). Для оценки морфологических изменений, также как при других хронических гепатитах, рекомендуется применять полуколичественные показатели, рассчитанные по индексу Кноделя и с оценкой степени фиброза печени.

При хроническом гепатите В могут регистрироваться внепеченочные поражения. В их основе лежит образование и отложение в различных органах иммунных комплексов и способность вируса гепатита В к репликации не только в гепатоцитах, но и в других органах и тканях организма. Она зарегистрирована в мононуклеарных клетках (лимфоциты, моноциты) крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке.

В настоящее время при характеристике хроническиго гепатита В учитывают как клинические, так и морфологические показатели, применяя для этого такие термины как: “слабовыраженный”, “умеренный”, “тяжелый”. Кроме того выделяют два варианта течения хронического гепатита В - с высокой и низкой репликативной активностью вируса гепатита В. Об этой активности судят по обнаружению серологических маркеров активной репликации вируса: ДНК ВГВ и HBeAg.

В течение хронического гепатита В выделяют три фазы (периода):

— фаза иммунной толерантности (репликативная фаза), при которой происходит репликация ДНК ВГВ с синтезом антигенов вируса: HBeAg, HBeAg и HBsAg. Морфологически эта фаза характеризуется показателями, характерными для хронического пер-систирующего гепатита;

— фаза иммунного цитолиза (сероконверсии), при которой происходит лизис гепатоцитов, на мембране которых имеется HBeAg. Во время этого периода регистрируется сероконверсия от HBeAg канти-НВе;

— фаза интеграции. У части больных не происходит лизис всех инфицированных гепатоцитов. ДНК ВГВ интегрируется в геном гепатоцита. Уровень репликации вируса уменьшается, однако синтез HBsAg продолжается.

Для течения хронического гепатита В характерны периоды обострения и ремиссии, которые могут иметь различную продолжительность.

**Гепатит D**, **(Hepatitis D) -** Дельта-гепатит - инфекция, вызываемая вирусом гепатита D (BГD), характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации, в большинстве случаев протекающая тяжелей, чем другие вирусные гепатиты. Обязательным условием проявления патологического действия BГD является наличие реплицирующегося вируса гепатита В.

Патоморфологически гепатит D не имеет специфических признаков и характеризуется общими проявлениями воспаления и некроза. При этом более выражены некротические изменения гепатоцитов при отсутствии четко выраженной воспалительной реакции. При коинфекции регистрируются изменения, характерные для острого гепатита В. В случаях острой суперинфекции имеются признаки острого воспаления и хронического процесса, вызванного предыдущей инфекцией гепатита В.

Острый дельта-гепатит может заканчиваться выздоровлением или развитием хронического гепатита. Так же как и при других вирусных гепатитах, большое значение для постановки диагноза и контроля за течением заболевания имеют диагностические маркеры инфицирования. К ним относят: дельта-антиген, антитела к нему класса IgG и IgM, РНК BГD.

Хронический гепатит развивается у 1-3% больных, перенесших дельта-гепатит в форме коинфекции, и у 70-80% - суперинфекции.

Хронический дельта-гепатит не имеет клинических симптомов, строго характерных только для этого заболевания. Так же как и при других хронических гепатитах регистрируется полиморфизм клинических признаков: желтуха, слабость, вторичные печеночные знаки - крупные “звездочки” на лице, спине, верхнем плечевом поясе, пальмарная эритема, увеличение печени и селезенки с уплотненной их консистенцией. Почти у всех больных регистрируется геморрагический синдром — кровоточивость десен, частые носовые кровотечения, склонность к появлению гематом (синяков). Геморрагический синдром также связан с поражением гепатоцитов, при котором происходит нарушение синтеза компонентов свертывающей системы крови (протромбин, фактор VII, гепарин и др.).

В большинстве случаев хронический дельта-гепатит сопровождается отечно-асцитическим синдромом, связанным с нарушением белково-синтетической и дезинтоксикационной функции печени. Типичным для заболевания являются и так называемые “немотивированные” ознобы с повышением температуры до 38—39°C в течение 1—3 дней без катаральных явлений с патологическим повышением активности трансаминаз. Течение заболевания имеет волнообразный характер с чередованием периодов обострения и ремиссий.

При хроническом дельта-гепатите (особенно в периоды обострении) происходит изменение иммунологических показателей: уменьшение количества Т-лимфоцитов со снижением их функциональной активности, уменьшение интерферонпродуцирующей способности лимфоцитов.

Морфологически хронический дельта-гепатит имеет следующие признаки: расширенные портальные тракты, обильно инфильтрированные фибробластами и лимфогистиоцитарными элементами; ступенчатые и мостовидные некрозы; полиморфно-дистрофически измененные гепатоциты; гепатоциты в состоянии коагуляционного некроза, не окруженного элементами воспалительного инфильтрата. При тяжелых формах хронического дельта-гепатита регистрируется активное разрастание соединительной ткани, как в портальных трактах, так и в паренхиме печени. Представляется чрезвычайно важным, что более тяжелые поражения печени чаще регистрируются у больных хроническим дельта-гепатитом, у которых отсутствуют (или снижены) показатели активной репликации ВГВ.

Хронический дельта-гепатит может иметь три варианта течения: с медленным (от 10 лет и более) прогрессированием в хронический активный гепатит; быстрым прогрессированием (1-2 года) и относительно стабильным течением процесса на уровне ХАГ (до 10 лет). Основным исходом хронической дельта-инфекции является цирроз печени. Тяжелое поражение печени является причиной высокой летальности при этой инфекции.

**Гепатит C (Hepatitis С) —** инфекция, вызванная вирусом гепатита С; в клинически выраженных случаях характеризуется симптомами острого поражения печени, которое чаще всего протекает с умеренной интоксикацией и в большинстве случаев заканчивается развитием хронического гепатита с возможным переходом в цирроз и первичный рак печени. Ранее гепатит С обозначали термином “Гепатит ни-А, ни-В.

Одной из основных характеристик гепатита С является частая хронизация. Считается, что 60-70% острого гепатита С заканчиваются развитием хронического гепатита. Переход острого гепатита С в хронический происходит постепенно. В течение нескольких лет нарастает активность патологического процесса и фиброза печени. Показатели активности сывороточных трансаминаз в пределах нормы или незначительно повышены. Показатели синтетической функции печени (количество общего белка и альбумина) в пределах нормы, вплоть до развития цирроза печени. К факторам, определяющим развитие хронического гепатита, может быть отнесен возраст заболевшего острым гепатитом С.

Для хронического гепатита С характерно наличие в печени лимфоидных инфильтратов; существование пациентов с ВГС-виремией, но с нормальными показателями сывороточных трансаминаз, регистрируемыми длительное время. Кроме этого, высказывается предположение, что в поражении печени может играть роль повышенный уровень отложения железа в клетках печени.

Патоморфологически гепатит С характеризуется общими проявлениями воспаления и некроза. Вместе с тем, в отличие от гепатита В или А, а также гепатитов невирусной этиологии, для гепатита С, характерны такие гистологические признаки как: наличие в портальных трактах плотных лимфоцитарных агрегатов и фолликулов; интраваскулярные синусоидальные инфильтраты лимфоцитов или гиперплазированных Купфферовских клеток при отсутствии выраженного некроза гепатоцитов в непосредственном окружении; измененный эпителий желчных протоков; жировая дистрофия. Вместе с тем, необходимо учитывать, что спектр повреждения печеночных клеток при гепатите С может быть чрезвычайно широк.

У большинства больных хроническим гепатитом С в течение длительного периода времени заболевание имеет бессимптомное течение. В 55—60% случаях регистрируются печеночные проявления заболевания. К ним относят: незначительное увеличение печени, повышение активности сывороточных трансаминаз (в 2—3 раза), сменяющиеся периодами их нормализации. В период клинически выраженных симптомов заболевания больной отмечает утомляемость, вялость, недомогание, снижение трудоспособности, плохой сон, чувство тяжести в правом подреберье. В 40—45% случаев регистрируют внепеченочные проявления заболевания. Считают доказанным, что смешанная криоглобулинемия ассоциирована с хроническим гепатитом С. Она регистрируется в 42—96% случаев, а у 10—42% имеет клинические проявления: слабость, атралгия, пурпура, синдром Рейно, артериальная гипертония, поражение почек. В состав криопреципитата могут входить РНК ВГС, антитела к белкам кодированных структурной и неструктурной частью генома ВГС. В качестве других внепеченочных проявлений хронической ГС-инфекции рассматривают: эндокринные (гипертиреоз, гипотиреоз, тиреоидит Хашимото); гематологические (идеопатическая тромбоцитопения, неходжкинская В-лимфома, апластическая анемия и др.); поражение слюнных желез и глаз (лимфоцитарный сиалоаденит, язвы роговицы, увеит); кожные (поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, узловатая эритема и др.); нейромышечные и суставные (миопатический синдром, синдром Гийена-Барре и др.); почечные (гломерулонефрит); аутоиммунные (узелковый периартериит). В большинстве случаев внепеченочные проявления регистрируются у пациентов, склонных к аутоиммунным реакциям. В настоящее время также принято считать инфицирование вирусом гепатита С причиной развития гепатоклеточной карциномы.

**Аутоиммунный гепатит (Autoimmune hepatitis)** - воспаление печеночной ткани, обусловленное аутоиммунными нарушениями. До сих пор отсутствует единая точка зрения об этиологии этого заболевания. Синонимы аутоиммунного гепатита: иммуноагрессивный, люпоидный гепатит. В настоящее время для идентификации аутоиммунного гепатита используются следующие критерии: криптогенная (неустановленная) природа гепатита; определение в сыворотке крови аутоантител; бурная гипергаммаглобулинемия; эффективность кортикостероидной терапии, в результате которой происходит быстрое уменьшение уровня активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина.

В зависимости от выявления тех или иных аутоантител выделяют три основных типа аутоиммунных гепатитов:

1-го типа — при наличии антинуклеарных антител, антител против волокон гладкой мускулатуры и актина;

2-го типа - при наличии антител к микросомам клеток печени и почек;

3-го типа — при наличии антител к растворимому печеночному антигену.

В структуре аутоиммунного гепатита 85% случаев принадлежит 1-му типу заболевания, который в восемь раз чаще регистрируется у женщин, чем у мужчин. У больных 2-м типом аутоиммунного гепатита регистрируется повышенная частота выявления анти-ВГС, которая, по данным различных авторов, колеблется от 48 до 100%. В зависимости от наличия анти-ВГС аутоиммунный гепатит разделяют на два подтипа - 2а (без анти-ВГС и РНК ВГС) и 2в (с наличием анти-ВГС и РНК ВГС). Частое выявление анти-ВГС позволило высказать предположение о роли вируса гепатита С в развитии этого заболевания.

Клинически аутоиммунный гепатит характеризуется широким спектром проявлений: от бессимптомного до тяжелого и фульминантного гепатита. При аутоиммунном гепатите могут быть зарегистрированы различные внепеченочные проявления.

Аутоиммунный компонент может присутствовать и при хронических гепатитах, обусловленных вирусами гепатитов В, С и D. Об этом свидетельствует выявление в сыворотках крови этих больных аутоантител.

В настоящее время предполагают, что вирусы, отвечающие за развитие гепатитов, могут играть триггерную (т.е. запускающую) роль в развитии аутоиммунного гепатита.

В настоящее время постановка диагноза аутоиммунного или вирусного гепатита имеет принципиальное значение, так как оно определяет тактику медикаментозной терапии. Для лечения аутоиммунного гепатита применяют иммунодепрессивные препараты: преднизолон и азитиоприн, а для лечения вирусных хронических гепатитов — препараты интерферонового ряда.

**Лекарственный гепатит (Drug induced hepatitis)** - гепатит, обусловленный токсическим действием лекарственного препарата. Этиологическим агентом лекарственного гепатита может быть практически любое лекарство. Наиболее часто лекарственный гепатит связан с приемом психофармакологических средств (производные фенатиозина и др.), азатиоприна, контрацептивных препаратов, анаболических стероидов, транквилизаторов.

Гепатит может протекать как в острой, так и хронической форме. Клинические и морфологические проявления лекарственного гепатита самые разнообразные. Характерными клиническими признаками лекарственного гепатита служат гепатомегалия и холестаз. Продолжительность желтушного периода крайне вариабельна — от 1—4 недель до нескольких месяцев.

###### Дифференциальная диагностика невирусных и не иммунных заболеваний печени

При дифференцировке этих заболеваний следует учитывать специфические признаки, характерные для каждого из них.

Для болезни Вильсона характерен низкий уровень церулоплазмина, низкая концентрация меди в сыворотке крови, высокая концентрация меди в моче и в ткани печени.

При первичном склерозирующем холангите диагностическим критерием служат Кольца Кайзера-Флейшера. Также можно обнаружить локальные стриктуры внутри- и/или внепеченочных желчных протоков, фиброзирующий облитерирующий холангит.

В случае первичного билиарного цирроза следует определить уровень антимитохондриальных антител. Диагностическое значение имеют цифры АМА=1:160, антипируватдегидрогеназа Е2.

Вирусная этиология исключается либо подтверждается путем выявления специфических вирусных маркеров.

При подозрении на лекарственный гепатит, первоочередную роль играет изучение лекарственного анамнеза (прием метилдопы, изониазида, нитрофурантоина, пропилтиоурацила). При биопсии печени можно выявить скопление лимфоцитов в воротах печени, жировую дистрофию печени, поражение внутрипеченочных желчных протоков с их облитерацией.

***Осложнения хронических гепатитов.***

**Печеночная энцефалопатия.** Под этим названием понимают различные неврологические и психические нарушения, развивающиеся в результате заболевания печени. Тяжесть церебрального синдрома зависит от формы и тяжести поражения печени и может колебаться от неврастенической утомляемости и раздражительности до тяжелого прогрессирующего поражения мозга со спутанностью и утратой сознания. Прогрессирующие церебральные нарушения, как правило, развиваются у больных с тяжелыми хроническими заболеваниями печени, особенно у больных с искусственно созданным портокавальным анастомозом. В патогенезе этих нарушений ведущее значение придается патологии церебрального метаболизма определенных нейротрансмиттеров, в частности катехоламинов и серотонина. Данная патология развивается в результате накопления в крови и мозге (вследствие нарушения функции печени и/или попадания крови из воротной вены непосредственно в общую циркуляцию) токсических азотистых соединений, в том числе биологически активных ароматических аминов (тирамин), являющихся предшественниками ложных трансмиттеров, таких как октопамин, которые по конкурентному механизму могут замещать в синапсах нормальные нейротрансмиттеры и приводить к нарушению церебральных функций.

Клиническая картинаскладывается из двух симптомов - изменений психики и двигательных расстройств. Нарушения психики, иногда обозначаемые как "эпизодический сопор", развиваются внезапно, особенно после приема с пищей больших количеств животного белка (мясо или рыба) или применения препаратов, содержащих аммиак. Они заключаются в своеобразном изменении сознания, когда больные перестают ориентироваться в окружающем, совершают немотивированные поступки. Такие состояния обычно длятся от нескольких часов до нескольких дней и иногда прогрессируют до печеночной комы. О случившемся больные не помнят. Постепенно снижается память, развиваются изменения в эмоциональной сфере и деменция. Двигательные нарушения представлены экстрапирамидными симптомами. Наиболее частым является дрожание, сходное с дрожанием у больных гепатоцеребральной дистрофией. Дрожание распространяется на мышцы рук - астериксис. Отмечаются также брадикинезия, мышечная ригидность. Менее характерные симптомы - повышение сухожильных рефлексов, патологические знаки, мозжечковая атаксия, дизартрия. Перечисленные нарушения медленно прогрессируют.

Развитие неврологической патологии, как правило, сопровождается значительным увеличением концентрации октопамина в крове, моче и мозговой ткани, а также содержание аммиака в крови. Отмечено сходство морфологических изменений в мозге при гепатоцеребральном синдроме и гепатоцеребральной дистрофии (см.). Патологические изменения преимущественно локализуются в стриарном отделе подкорковых узлов и глубоких слоях мозговой коры.

Гепатоцеребральный синдром необходимо дифференцировать от гепатоцеребральной дистрофии, в отличие от которой синдром развивается, как правило, в пожилом возрасте на фоне тяжелого заболевания печени. На первой план в клинической картине выступают изменения психики.

Главным дифференциально-диагностическим признаком служит отсутствие нарушений медного обмена и роговичного кольца Кайзера - Флейшера.

Лечение. Наряду с лечением основного заболевания необходимы мероприятия, направленные на уменьшение интоксикации мозга продуктами кишечного пищеварения. Рекомендуется диета с ограничением животного белка. При портокавальном анастомозе из пищи исключают мясо и рыбу. Благоприятное действие оказывает глутаминовая кислота, которая нейтрализует соединения аммиака. Некоторые авторы рекомендуют также частые обильные клизмы и частичную стерилизацию содержимого кишечника с помощью антибиотиков (неомицин), что уменьшает образование в кишечнике азотистых соединений. Отмечено положительное влияние на психические и невротические проявления заболевания L-ДОПА.

Для лечения печеночной энцефалопатии, в том числе печеночной комы, и предотвращения церебральных осложнений после наложения портокавального анастомоза предложено также введение левулезы и аминокислот с разветвленной цепью (L-валин, лейцин).

**Синдром портальной гипертензии** -симптомокомплекс, характеризующийся повышением давления в бассейне воротной вены, расширением естественных порто-кавальных анастомозов, асцитом, спленомегалией. Различают внепеченочную форму портальной гипертензии, когда препятствие к кровотоку локализовано во впеченочных отделах воротной вены (подпеченочная) или во внеорганных отделах печеночных вен (надпеченочная), внутрипеченочную (препятствие кровотоку локализовано в самой печени) и смешанную формы портальной гипертензии. Выделяют также острый и хронический синдромы портальной гипертензии.

Затруднение кровотока в воротной вене приводит к расширению ее анастомозов, при этом при подпеченочной форме портальной гипертензии в основном налаживаются портопортальные пути коллатерального кровообращения (в обход места препятствия), а при внутри- и надпеченочной форме - портокавальные (из воротной вены в нижнюю и верхнюю полые): возникает варикозное расширение вен пищевода и желудка, геморроидального сплетения, расширяются поверхностные вены, расходящиеся в разные стороны от пупка (симптом головы Медузы). Вследствие застоя крови, повышения давления в воротной вене, а также гипоальбуминемии образуется асцит, увеличивается селезенка.

Симптомы, течение. На ранней стадии протекает бессимптомно, в более поздних случаях характерно появление асцита, расширение геморроидальных и подкожных околопупочных вен (в виде "головы Медузы"), возникновение повторных геморроидальных или профузных пищеводно-желудочных кровотечений; последние нередко являются причиной гибели больных.

Диагноз (косвенно) подтверждается контрастной рентгенографией пищевода (обнаруживается варикозное расширение его вен). Более точным является измерение давления в пищеводных венах (через эзофагоскоп), однако чаще проводится спленоманометрия; при портальной гипертензии давление в селезенке (тождественное таковому в воротной вене) возрастает с 70-150 до 300- 600 мм вод. ст. и более. Реже с этой же целью проводят трансумбиликальную портомано-метрию. Специальные рентгенологические методы -спленопортография и трансумбиликальная портогепатография- в необходимых случаях позволяют уточнить уровень и (предположительно) причину нарушения портального кровотока.

Течение и прогноз определяются характером заболевания, вызвавшего портальную гипертензию, и присоединением осложнений, наиболее грозным из которых является пищеводно-желудочное кровотечение. Быстрое удаление большого количества асцитической жидкости и назначение больших доз диуретиков больным хроническими заболеваниями печени с синдромом портальной гипертензии может спровоцировать возникновение печеночной комы. При отсутствии хирургического лечения больные, у которых наблюдалось пищеводно-желудочное кровотечение, живут не более 1-1,5 лет.

Лечение хирургическое (чаще всего наложение портокавального или спленоренального анастомоза). Больным с портальной гипертензией противопоказаны физические нагрузки

**Цирроз печени (Liver cirrhosis)** - хроническое прогрессирующее заболевание с признаками функциональной недостаточности печени и портальной гипертензии, т.е. нарушения гемодинамики в системе портальной вены. Цирроз печени характеризуется диффузным процессом, фиброзом с поражением всех частей печени.

Цирроз печени может иметь как вирусную, так и невирусную этиологию (алкогольный, токсический — при длительном приеме лекарств, алиментарный и т. д.). В этиологической структуре циррозов печени вирусные инфекции, прежде всего гепатиты В, С и D по данным различных авторов занимают от 1 до 38%. Цирроз печени формируется после острого гепатита В у 0,5 - 1,0% заболевших; у 20 - 30% больных с хронической дельта-инфекцией и с хроническим гепатитом С.

Морфологическим признаком заболевания служит наличие регенераторных паренхимо- и соединительно-тканевых септ, соединяющих нормальные поля и центральные отделы долек печени. В зависимости от величины регенераторных узлов паренхимы выделяют микромодулярный (мелкоузелковый, не более 1 см в диаметре) и макромодулярный (крупноузелковый, до 5 и более см в диаметре) цирроз печени. При всех видах заболевания регистрируется дистрофия и некроз гепатоцитов, их регенерация, пролиферация желчных протоков, мезенхимально-клеточная инфильтрация соединительной ткани, активация звездчатых эндотелиоцитов, коллапс и гиперплазия соединительной ткани

Для цирроза печени характерно длительное (многолетнее) течение с постепенным усилением симптомов заболевания, отражающих функциональную недостаточность печени и гиперплазию. Как считает большинство исследователей, цирроз печени имеет необратимый характер.

В начале заболевания больные отмечают повышенную утомляемость, слабость, снижение аппетита и диспептические расстройства. К характерным симптомам цирроза печени относят гепатомегалию, в большинстве случаев печень уплотнена, с заостренным краем. У половины больных регистрируется спленомегалия.

Для клинической постановки диагноза важное значение представляют так называемые “внешние признаки цирроза печени”, к которым относят: сосудистые “звездочки” и “стрелки”, пальмарную эритему, “печеночные ладони”, изменение ногтевых фаланг: “барабанные палочки”, “часовые стекла”, трофические расстройства, сухую кожу с землистым оттенком, увеличение грудных желез у мужчин, атрофию яичек, расширение вен передней стенки живота, потерю волосяного покрова в подмышечной области и на лобке.

В подавляющем большинстве больной циррозом печени худеет с одновременным накоплением перитонеальной жидкости. Фигура больного с выраженным патологическим процессом принимает характерную форму “фигуру паука” (большой живот при худых руках и ногах). В поздних периодах заболевания отмечается пастозность и отечность голеней. Повышение температуры (в большинстве случаев субфебрильная) в течение нескольких недель регистрируется более чем у половины пациентов.

Почти постоянно при циррозе печени — изменение периферической крови: уменьшение числа форменных элементов, анемия, снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов, увеличение СОЭ. Как правило, у больных отмечаются повышенные уровни аминотрансфераз, однако, их показатели превосходят норму в 2—3 раза. Регистрируется умеренная гипербилирубинемия. В сыворотке крови отмечается снижение концентрации альбумина, гипергаммаглобулинемия. Характерны низкие показатели сулемовой пробы.

Для цирроза печени типична корреляция между активностью патологического процесса и выраженностью клинических проявлений. В зависимости от способности организма справиться с проявлениями заболевания выделяют компенсированные, суб-и декомпенсированные циррозы печени. Характерным осложнением цирроза печени является печеночная кома, при которой погибает 40 - 95% больных, а также кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Кроме того, часто регистрируются вторичные инфекции: сепсис, пневмонии, перитонит. В 5 - 20% случаев цирроз печени переходит в первичный рак печени.

При циррозе печени частота выявления серологических маркеров инфицирования вирусом гепатита В близка к частоте их обнаружения при ХАГ. Причем, для больных циррозом печени характерна длительная персистенция в крови HBsAg и значительно меньшая частота выявления HBeAg. Среди больных циррозом печени с наличием HBsAg антитела к дельта-антигену удается тестировать более, чем у 60% пациентов; анти-ВГС среди больных циррозом печени с HBsAg выявляются в 5 - 10% случаев, а без наличия этого антигена в 43 - 65%, что свидетельствует о широком распространении вируса среди данной группы больных и возможной этиологической связи вируса гепатита C с развитием цирроза печени.

###### Лечение хронических гепатитов

Обязательным компонентом современной терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени является лечебное питание. Лечебный стол №5 включает белков – 90-100 г, жиров - 80 г и углеводов – 350-400 г (в пересчете на 1 кг массы тела примерно 1,5-1,2-5,5 г/сутки). Пища должна содержать все основные витамины и микроэлементы.

Хронизация вирусной инфекции наблюдается у больных с нарушениями клеточного иммунитета и низкой продукцией эндогенного интерферона.

При хроническом вирусном гепатите В и С в случаях высокой репликативной активности HBV и HBC показано лечение интерфероном. Проблема интерферонотерапии насчитывает более 20 лет и привлекла к себе самое широкое внимание в последние годы и хотя сейчас накоплена огромная литература, обобщающая опыт многих стран она далека до своего окончательного решения, а оценки ее эффективности весьма противоречивы. Целями противовирусной терапии хронического вирусного гепатита являются элиминация или прекращения репликации вируса, купирование или уменьшение степени активности воспаления, предупреждение прогрессирования хронического гепатита с развитием отдаленных последствий, включая цирроз и гепатоцелюлярнуюную карциному.

Клинический опыт применения интрона А позволяет рекомендовать следующую схему его применения: интрон А 5 млн МЕ/день или 10 млн МЕ/день 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. Увеличение продолжительности лечения интерфероном альфа до 10-12 месяцев улучшает результаты. В настоящее время рекомендуются сочетания интрона А с другими препаратами: сочетание интерферона с левомизолом, интрона А с интерлейкином-2, интрона А с ацикловиром, интерферона А с ламивудином и др

Лечение глюкокортикостероидами сохраняет свое значение и в настоящее время. ГКС используются как предлечение для повышения эффективности интерферонотерапии, а также для подавления аутоиммунного, цитолитического и токсического синдромов.

Преднизолон назначают внутрь в течении 7-8 недель: первые 2 недели по 60 мг, 3-4 недели – по 40 мг и последние две по 20 мг ежедневно. По другой схеме лечение преднизолоном продолжают 4 недели: первые 3 недели по 30 мг; 4-неделю – 15 мг/сутки.

Эссенциале – препарат мембраностабилизирующего и липотропного действия, применяется внутривенно по 2-4 ампулы по 5 мл ежедневно 4-6 недель или по 1-2 капсулы 3 раза в день до 12 недель.

Флавоноиды – препараты из плодов Silybium marianum, выпускают в виде драже и таблеток под разными наименованиями: силимарин, силибинин, силибор, карсил, легалон, лепротек, катерген.

Гепабене – смесь экстрактов расторопши пятнистой и дымянки лекарственной. Назначают внутрь по 1-2 капсулы 3 раза в день 4 -12 недель.

Гепатофальк – представляет комбинацию 3-х лекарственных трав – чертополоха, чистотела и японского турмерика. Назначают по 1-2 капсулы 3 раза /сутки 4 -12 недель.

Урсофальк – действующее вещество – урсодезоксихолевая кислота. Дозировка: 10 мг/кг массы тела в сутки (перед отходом ко сну одну капсулу).

Тыквеол – липидный комплекс семян тыквы. Назначают по 1 чайной ложке 3-4 раза в день натощак в течение 3-4 недель.

Тиоктацид – тиоктовая кислота, назначают по 600 мг (одна таблетка) за 30 минут до еды в качестве поддерживающей терапии после проведения 2-4-х недельного внутривенного введения 1 ампулы тиоктацида.

Наряду с лекарственной терапией, использующей в последнее время и фитопрепараты, все более широко применяются методы эфферентного лечения больных хроническими диффузными заболеваниями печени: гемосорбция, лимфосорбция, плазмоферез, УФО крови, магнитотерапия, лазеротерапия, озонотерапия и др. Немедикаментозная терапия гепатитов и цирроза печени является эффективной и весьма перспективной. Эти методы заслуживают более широкого внедрения в клиническую практику.