

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	7
Глава 1. Хроническая печеночная недостаточность. Современное состояние проблемы	11
1.1. Эпидемиология хронической печеночной недостаточности	11
1.2. Современные представления о патогенезе хронической печеночной недостаточности.	20
1.3. Клинические проявления хронической печеночной недостаточности	40
Глава 2. Методы диагностики хронической печеночной недостаточности	43
Глава 3. Методы лечения хронической печеночной недостаточности	61
3.1. Медикаментозные методы лечения хронической печеночной недостаточности.	61
3.2. Экстракорпоральные методы лечения хронической печеночной недостаточности.	76
3.3. Хирургические методы лечения хронической печеночной недостаточности.	88
Глава 4. Характеристика клинических наблюдений и методов исследования	93
4.1. Клиническая характеристика больных	93
4.2. Методы лечения	96
4.3. Методы диагностики	99
Глава 5. Принципы лечения больных с печеночной недостаточностью	101
5.1. Выбор экстракорпорального метода лечения больных при печеночной энцефалопатии	103
5.2. Выбор экстракорпорального метода лечения больных при печеночно-клеточной недостаточности	114
5.3. Выбор экстракорпорального метода лечения больных при гипербилирубинемии, цитолизе и холестазе	117
5.4. Выбор экстракорпорального метода лечения больных при нарушении гемостаза.	122
5.5. Выбор алгоритма применения экстракорпоральных методов лечения больных с хронической печеночной недостаточностью	125
Глава 6. Прогноз течения хронической печеночной недостаточности	130
Заключение	149
Практические рекомендации	165
Библиографические ссылки	167

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рост числа больных с ХПечН требует критериев, позволяющих своевременно и качественно оценить состояние больного, выявить изменения функции печени на ранних этапах, чтобы в дальнейшем правильно подобрать лечение и не допустить развития фатальных осложнений.

В настоящее время обследование больных с ХПечН включает в себя:

- 1) клиническое обследование;
- 2) оценку нейропсихического статуса;
- 3) биохимическое исследование крови;
- 4) иммунологические тесты и молекулярную диагностику вирусных гепатитов;
- 5) нагрузочные пробы;
- 6) инструментальные методы исследования.

Клиническое обследование больных с поражением печени требует подробного сбора и анализа анамнеза, осмотра, поскольку только такой подход позволяет установить правильный диагноз и не пропустить малозаметные симптомы.

Осмотр больного необходимо начинать со сбора анамнеза. Важной частью анамнеза является профессиональная деятельность пациента, контакт с гепатотоксичными веществами, факты переливания крови, хирургические вмешательства, а также отношение больного к употреблению алкоголя (регулярность приема, дозы). Необходимо учитывать, что больные могут быть недостаточно откровенны.

Эпидемиологический анамнез может установить контакт с больным вирусным гепатитом.

Прием лекарственных препаратов может приводить к ПечН, поэтому необходимо уточнить у больного, какие лекарственные препараты и как долго он применял их для лечения того или иного патологического состояния.

Наиболее частыми симптомами и синдромами, которые могут быть выявлены у больных с ХПечН, являются: астеновегетативный, диспепсический, психоневрологические расстройства, дискомфорт в правом подреберье, лихорадка, желтуха, «печеночный запах», сосудистые «звездочки» на теле, «печеночные ладони», кожный зуд, расширенные вены на передней брюшной стенке, увеличение печени, селезенки и др., частота которых зависит от характера поражения печени и стадии заболевания.

Астеновегетативный синдром встречается при широком спектре поражений печени и проявляется общей слабостью, раздражительностью, бессонницей, а также подавленностью настроения.

Диспепсические расстройства характерны для большинства заболеваний печени и холедохолитиаза. Диспепсические расстройства сопровождаются снижением аппетита, тошнотой, метеоризмом, тяжестью в надчревной области, запорами.

Психоневрологические расстройства могут проявляться в виде снижения памяти, эпизодами неадекватного поведения, дезориентацией в пространстве и времени.

Дискомфорт в правом подреберье нередко является следствием растяжения фиброзной оболочки печени и бывает при остром вирусном гепатите, внепеченочном холестазае и застойной сердечной недостаточности.

Лихорадка часто возникает в преджелтушной стадии острого вирусного гепатита, активной стадии ЦП и раке печени. Повышение температуры тела наблюдают при заболеваниях желчных путей (холангит, холедохолитиаз), абсцессе печени.

Желтуха является одним из наиболее распространенных симптомов заболеваний печени. Этот термин используют при описании у больного желтизны кожи и склер. Раньше всего желтуха выявляется на склерах. Возникновение желтухи связано с поступлением в ткани избыточного количества желчных пигментов. Желтуха становится заметной при содержании билирубина в крови 34–40 мкмоль/л.

Печеночный запах характеризуется сладковатым ароматическим оттенком, ощущаемым при дыхании больного. Он связан с

нарушением обмена аминокислот и ароматических соединений, в частности с накоплением метилмеркаптана. Чаще всего запах регистрируется при выраженной ПечН и портосистемном шунтировании.

Сосудистые «звездочки» (артериальные «звездочки», паукообразные гемангиомы, телеангиэктазии) обычно локализуются в сосудистом бассейне системы верхней полой вены и располагаются на шее, лице, руках, спине, слизистой оболочке 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 2 см. При точечном надавливании на центральную возвышающуюся часть звездочки она бледнеет, что является характерным для артериального поражения. Сосудистые «звездочки» наиболее часто выявляются при активном гепатите, ЦП и формировании ПГ.

Печеночные ладони (пальмарная эритема) — симметричное покраснение ладоней и подошв, особенно заметное в области тенара и гипотенара. Кисти при этом обычно теплые. Считается, что «печеночные ладони» связаны с возникновением артериовенозных анастомозов.

Кожный зуд связан с раздражением кожных рецепторов желчными кислотами и свидетельствует о наличии внутри- или внепеченочного холестаза. У больных, страдающих кожным зудом, на коже можно обнаружить следы расчесов.

Расширенные вены на передней брюшной стенке свидетельствуют о затруднении оттока крови из воротной вены (ПГ) и развитии обходных анастомозов (коллатералей) ее с системами верхней и нижней полых вен. Анастомозы вокруг пупка носят название «головы 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 — наиболее распространенный симптом у больных с заболеваниями печени. Равномерное увеличение печени свидетельствует о диффузном поражении органа. Как правило, при этом смещается только нижняя граница печени. Часто увеличение печени сочетается с увеличением селезенки, что связано с ПГ и системной гиперплазией ретикулогистоцитарной ткани печени и селезенки. Уменьшение печени встречается ред-

ко, в основном при остром некрозе или атрофическом варианте ЦП.

Увеличение селезенки (гепатолиенальный синдром) встречается при острых и хронических диффузных поражениях печени, ПГ, заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Оценка нейропсихического статуса. Для ПЭ характерно нарушение сознания с расстройствами сна, личности, интеллекта и речи [42].

Первыми признаками ПЭ может быть 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 ХПечН. Характерны появление ревячливости, раздражительности и социальная дезадаптация.

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

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

В клинической практике для определения функционального состояния ЦНС и, в частности, для объективизации психических нарушений при ПЭ применяется психометрическое тестирование. Наиболее значим этот вид исследования для выявления

Тест связи чисел

201_г. _____

фамилия, имя, отчество

дата рождения

время выполнения, сек

образец почерка (имя, отчество)

Время выполнения (сек)	Стадия ПЭ
менее 30	0
31-45	латентная
46-55	1
56-80	2
81-120	3
более 120	4

Рис. 2.1. Бланк теста связи чисел

латентной ПЭ и для определения психических нарушений при ПЭ I–II стадии [93].

Широко используются тест связи чисел, тест линий, число — буква, арифметические тесты, тесты почерка (рис. 2.1). Например, при выполнении теста связи чисел задачей больного является соединение между собой группы чисел от 1 до 25 на время. Время выполнения тестов и число ошибок значительно коррелируют с тяжестью ПЭ [6, 115, 354].

Степень тяжести ПЭ оценивают по описательной шкале симптомов, шкале полуколичественной оценки West Haven, шкале комы Глазго (табл. 2.1) [20, 78, 349].

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование были включены 292 больных (188 мужчин и 104 женщины) с ХПечН, находившихся на лечении в стационарах Главного Медицинского Управления делами Президента Российской Федерации.

Основными причинами развития ХПечН были алиментарный фактор (злоупотребление алкоголем), вирусные поражения печени и сочетание алкогольного и вирусного факторов (рис. 4.1).

Из 84 больных с вирусным поражением печени у 52 больных был выявлен вирус гепатита В (61,9%) и у 32 больных — вирус гепатита С (38,1%).

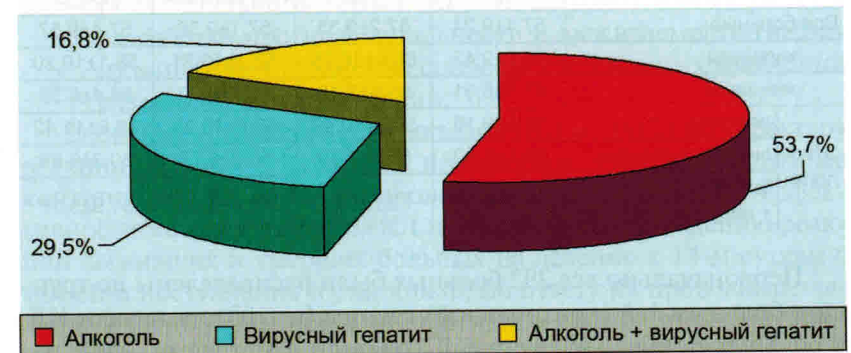


Рис. 4.1. Этиологические факторы развития хронической печеночной недостаточности

Возраст больных колебался от 40 до 80 лет. Средний возраст всех больных с ХПечН составлял ($M \pm \sigma$) $57,2 \pm 9,36$ года, мужчин $57,6 \pm 9,96$ года и женщин $56,5 \pm 8,09$ года. Имевшаяся разница в возрасте между мужчинами и женщинами статистически не достоверна. Больные по этиологической причине ХПечН распределились следующим образом: «алкоголь» — $59,4 \pm 10,21$ года, «вирус» — $56,2 \pm 7,33$ года и комбинация «алкоголь+вирус» — $51,7 \pm 6,78$ года.

Распределение больных по группам (методам лечения) представлено в табл. 4.1, из которой видно, что средний возраст как всех больных, так и мужчин и женщин существенно не различался, тогда как во всех рассматриваемых группах средний возраст больных уменьшался в зависимости от этиологии ХПечН (алкоголь → вирусный гепатит → алкоголь + вирусный гепатит).

Таблица 4.1

**Распределение больных с ХПечН
по возрасту, полу, этиологии и методам лечения**

Возрастные группы, лет	Количество больных		Процент от общего количества больных		
	40–49	72		24,6	
50–59	130		44,5		
60–69	75		25,7		
70 и старше	15		5,1		
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	<i>Методы лечения</i>				
	КЛ	ПО	ПО+ВОВВГФ	МАРС	
Все больные	$57,1 \pm 9,24$	$57,2 \pm 9,35$	$57,1 \pm 9,36$	$57,4 \pm 9,57$	
мужчины	$57,2 \pm 9,42$	$58,0 \pm 10,25$	$57,3 \pm 10,21$	$58,1 \pm 10,20$	
женщины	$57,1 \pm 8,91$	$55,6 \pm 7,19$	$56,7 \pm 8,09$	$56,4 \pm 8,58$	
Этиология	алкоголь	$59,9 \pm 9,10$	$58,9 \pm 10,49$	$59,6 \pm 10,26$	$58,6 \pm 11,42$
	вирусный гепатит	$55,1 \pm 7,92$	$55,9 \pm 7,19$	$56,3 \pm 6,77$	$59,3 \pm 6,88$
	алкоголь + вирусный гепатит	$52,3 \pm 9,10$	$52,7 \pm 5,80$	$49,4 \pm 5,89$	$51,9 \pm 5,17$

Первоначально все 292 больных были распределены по группам: больным 1-й (контрольной) группы ($n=100$) назначали КЛ, у больных остальных групп КЛ сочетали с методами ЭМЛ. Во 2-й группе дополнительно проводили ПО ($n=85$), в 3-й — комбинацию ПО+ВОВВГФ ($n=75$), в 4-й — МАРС-терапию ($n=32$).

В стационаре умерли 183 больных (летальность составила 62,7%).

Для изучения эффективности выбранных методов лечения анализу были подвергнуты 109 выживших больных, у которых проследили динамику клинико-лабораторных показателей на протяжении всего периода наблюдения (от поступления в стационар до выписки из стационара) и которые сформировали группы сравнения. Выжившие больные, в свою очередь, распределились по группам следующим образом: 1-я группа — КЛ ($n=16$), 2-я группа — ПО ($n=38$), 3-я группа — комбинация ПО+ВОВВГФ ($n=36$), 4-я группа — МАРС-терапия ($n=19$).

В исследование не были включены больные, у которых к моменту начала лечения регистрировали:

- 1) активное кровотечение;
- 2) САД на фоне инфузионной терапии и использования вазопрессоров было ниже 55 мм рт. ст.;
- 3) агональное состояние.

Программа исследований включала в себя:

1) оценку эффективности методов лечения (КЛ и ЭМЛ) больных с ХПечН по летальности; на этом контингенте (292 больных) изучались:

- летальность больных за время пребывания их в стационаре;
- время наступления 50% летальности (TL_{50}) больных, использовались расчетные (метод Беренса) и графические (пробит-анализ — метод Миллера и Тейнтера, метод Литчфилда и Уилкоксона) методы;
- риск летального исхода (АР, ОР и атрибутивный риск) и разработка прогноза летальности и выживаемости (на популяционном уровне) на основе регрессионных уравнений различной аппроксимации;

2) оценку эффективности методов (КЛ и ЭМЛ) по характеру реакции больных с ХПечН на проводимое лечение; на этом же контингенте (292 больных) проводилось также изучение эффективности методов лечения (КЛ и ЭМЛ) по сопоставлению реакций выживших и умерших больных на лечение к 14-м суткам с момента поступления в стационар, по ответу на проводимое лечение с использованием альтернативных состояний — «ухудшение состояния» — «улучшение состояния»; учитывалось число больных, как умерших, так и выживших, с тем или иным характером реакции на лечение;

3) определение показателей, которые могли быть использованы в качестве маркеров для прогнозирования возможного исхода лечения (на индивидуальном уровне), для установления прогностических маркеров вероятного летального исхода у больных с ХПечН при поступлении их в стационар как на групповом, так и на индивидуальном уровне и разработки прогноза (уравнения регрессии) времени вероятного летального исхода в зависимости от значения указанных показателей у больного при поступлении его в стационар;

4) оценку эффективности лечения больных с ХПечН посредством КЛ и на фоне применения ЭМЛ; для изучения эффективности выбранных методов, с точки зрения динамики процесса лечения, анализу были подвергнуты результаты клинико-лабораторных показателей у 109 выживших больных, из которых были сформированы следующие группы: 1-я — КЛ_{выж} (n=16), 2-я — ПО_{выж} (n=38), 3-я — ПО+ВОВВГФ_{выж} (n=36) и 4-я — МАРС_{выж} (n=19); обследование больных проводили при поступлении в стационар (до начала лечения), на 2, 7, 14-е сутки лечения и на момент выписки из стационара; исследования включали в себя оценку влияния КЛ и ЭМЛ на течение ХПечН в зависимости от ее этиологии, оценку гомеостаза у выживших больных с ХПечН в процессе лечения с использованием КЛ и ЭМЛ, которые основывались на комплексе клинико-лабораторных методов, характеризующих основные функции печени и общее состояние больного, время наступления положительной реакции больного на лечение и число больных с положительной реакцией на лечение;

5) обоснование принципов лечения больных с ХПечН; при обосновании принципов лечения больных с ХПечН, алгоритма выбора метода экстракорпоральной поддержки больных и разработке и обосновании практических рекомендаций по ведению больных с ХПечН использовались результаты проведенных исследований.

4.2. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Всем больным, поступавшим в стационар, проводили КЛ, направленное на купирование клинических проявлений ХПечН.

КЛ включало в себя следующие мероприятия:

1) устранение факторов, способствующих прогрессированию ХПечН (отказ от алкоголя, прекращение приема лекарственных

средств, вызвавших декомпенсацию ХПечН, отмена седативных препаратов, лечение сопутствующих заболеваний и т. д.);

2) постельный режим;

3) соблюдение диеты с ограничением потребления белка до 20–30 г/сут; во время выздоровления содержание белка увеличивалось на 10 г/сут каждые 3 дня; при проведении парентерального питания использовали смеси, содержащие аминокислоты с разветвленной цепью и сниженным содержанием ароматических аминокислот (Аминостерил Гепа 8%, 10%);

4) проведение инфузионно-детоксикационной терапии (растворы кристаллоидов), направленной на коррекцию водно-электролитного и кислотно-основного состояния;

5) КЛ, направленное на снижение ПЭ, —

— обеспечение опорожнения кишечника — очистительные клизмы;

— применение препаратов, уменьшающих образование аммиака в кишечнике — лактулоза (дюфалак) по 30 мл per os 3–5 раз в сутки до появления послабляющего эффекта;

— обезвреживание аммиака в печени — внутривенное или парентеральное введение орнитин-аспартата (Гепа-Мерц) по 20–40 г/сут, внутривенно капельно, 18 г/сут, per os;

— деконтаминация кишечника — метронидазол по 800 мг/сут, ципрофлоксацин по 500 мг/сут в течение 5 сут;

— для коррекции холестаза — внутривенное введение Гептрала по 400–800 мг в течение 14 сут;

6) коррекцию гипоальбуминемии (10–20% раствор альбумина);

7) для лечения отечно-асцитического синдрома назначали верошпирон и фуросемид; при развитии рефрактерного асцита производили лапароцентез с одновременным введением 20% раствора альбумина из расчета 6–8 г белка на 1 л удаляемой асцитической жидкости;

8) коррекцию гемостаза при снижении свертываемости крови осуществляли переливанием свежезамороженной плазмы, эритроцитной массы, тромбоцитного концентрата (по показаниям);

9) профилактику эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта — ингибиторы протонной помпы (омепразол по 20 мг/сут, per os, 40 мг/сут, внутривенно);

10) профилактику кровотечения из ВРВ пищевода — β -блокаторы (пропракодол — по 80 мг/сут, per os, надолол — по 20 мг/сут, per os);

11) при возникновении септических осложнений проводили антибактериальную терапию с учетом выделенного возбудителя.

В процессе лечения больных с ХПечН были применены следующие экстракорпоральные методы лечения:

1) для проведения плазмообмена (ПО) использовали сепаратор клеток крови AS-204 (Fresenius, Германия) с непрерывно-поточным разделением крови на клеточные элементы и плазму; объем удаляемой плазмы за один сеанс ПО составлял в среднем $(2460,1 \pm 206,2)$ мл, замещение удаляемого объема плазмы производили одноклеточной плазмой в соотношении (1:1,2)...(1:1,5); всего выполнено 452 сеанса ПО, средняя продолжительность сеанса — $(2,3 \pm 0,4)$ ч; интервал между сеансами ПО составлял от 12 до 48 ч; антикоагулянтную терапию осуществляли постоянной инфузией гепарина в экстракорпоральный контур в дозе 5–8 ЕД/(кг·ч); при выраженной коагулопатии инфузию антикоагулянта не проводили;

2) высокообъемную вено-венозную гемофильтрацию проводили на аппарате Prisma (Gambro, Швеция) с использованием комплекта Prisma M 100 Set (AN 69), ADM-08/ABM (Fresenius, Германия) с использованием диализаторов Polyflux 140H и 170H (Fresenius, Германия) и multiFiltrate (Fresenius, Германия) с использованием Set kit 7; для замещения удаляемого фильтрата применяли стерильные пакетированные растворы PrismaSol 4 (Gambro, Швеция), HF-23 и multiPlus 2 (Фрезениус, Германия); объем субституата и эффлюента зависел от степени гипергидратации; объем ультрафильтрата составил в среднем $(2,3 \pm 0,2)$ л; количество сеансов ВОВВГФ — 157, продолжительность $(8,1 \pm 0,2)$ ч; интервал между сеансами — 24 ч; в качестве антикоагулянта для поддержания работы экстракорпорального контура применяли низкомолекулярные гепарины в виде однократного введения из расчета 5–10 МЕ/кг с последующим введением по 4–5 МЕ/(кг·ч);

3) сеансы МАРС проводили на аппарате «искусственная почка» F-4008E (Fresenius, Германия) и мониторе МАРС (Gambro, Швеция); экстракорпоральный контур монитора МАРС заполняли 600 мл 20% раствора альбумина; было выполнено 97 сеан-

сов МАРС-терапии, продолжительностью $(6,3 \pm 1,7)$ ч; интервал между сеансами МАРС-терапии — от 12 до 48 ч.

Для обеспечения доступа к сосудам во время сеансов ЭМЛ катетеризировали одну из центральных вен (подключичную или внутреннюю яремную). Для адекватного кровотока использовали двухпросветный рентгеноконтрастный катетер 12 Fr, установленный по методу Сельдингера.

4.3. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Для решения поставленных в работе задач и контроля состояния параметров гомеостаза мы использовали комплекс клинических и лабораторно-инструментальных методов:

1) функциональное состояние ЦНС оценивали по шкале полуколичественной оценки тяжести ПЭ (West Haven);

2) для определения степени тяжести энцефалопатии использовали комплекс клинических и инструментально-лабораторных методов, принятых при обследовании пациентов с ПЭ, — выполнение психометрического теста Реймака — тест связи чисел (ТСЧ) (см. рис. 2.1) [115];

3) для определения функционального состояния печени и степени ее дисфункции определяли концентрацию альбумина, холестерина (ХС), общего билирубина, активность АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТ; определение всех биохимических показателей производили на автоматическом анализаторе KONE-Lab 30i (Финляндия);

4) о состоянии гемостаза судили по содержанию тромбоцитов, величине международного нормализованного отношения (МНО) и АЧТВ на анализаторах Micros 60 (Франция) и Sysmex SA 1500 (США);

5) определяли темп суточного диуреза;

6) выполняли ультразвуковое исследование и компьютерную томографию органов брюшной полости; компьютерную томографию органов брюшной полости выполняли на аппарате Somatom Plus 4 (Германия);

7) проводили ЭГДС для верификации степени ВРВ пищевода и желудка.

Полученные данные обрабатывали статистически. Правомочность сравнения эффективности методов лечения больных с