

ПЕЧЁНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В. И. Решетняк

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Hepatocytic Insufficiency

V. I. Reshetnyak

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Лекция посвящена одной из актуальных проблем современной клинической медицины — печеночно-клеточной недостаточности. В ней рассматриваются основные клинические признаки печеночно-клеточной недостаточности и механизмы их развития, а так же принципы лечения основных ее симптомов и синдромов.

The lecture deals with hepatocytic insufficiency, one of the urgent problems in modern clinical medicine. It also considers the major clinical signs of hepatocytic insufficiency and the mechanisms of their development, as well as the principles of treatment of its major symptoms and syndromes.

В настоящее время в реаниматологии особое внимание уделяется диагностике, профилактике и лечению различных органных дисфункций, составляющих синдром полиорганной недостаточности. При многих критических, терминальных и постреанимационных состояниях развиваются выраженные структурно-метаболические нарушения в органах и системах детоксикации. Печень является одним из органов, участвующих в обезвреживании как эндогенных, так и экзогенно поступающих в организм токсических веществ. Большинство чужеродных соединений (ксенобиотиков), в том числе и лекарственных препаратов, поступающих в организм больного при проведении реанимационных мероприятий, метаболизируется в печени. Это может приводить к повреждению клеток печени, особенно при наличии патологического процесса в самой печени, и развитию печеночно-клеточной недостаточности. Несмотря на разнообразие этиологических и патогенетических факторов, вызывающих развитие печеночно-клеточной недостаточности, клинические проявления синдрома, как правило, отличаются незначительно.

Больные с заболеваниями печени попадают к врачам-реаниматологам, как правило, на стадии развития печеночно-клеточной недостаточности, которая может осложнять течение большинства заболеваний печени: вирусные гепатиты, лекарственные гепатиты, травмы печени, окклюзия печеночных вен и артерий, злокачественные опухоли печени; хронические диффузные поражения печени, такие как циррозы различной этиологии, первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

Хотя некоторые проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности при различных

заболеваниях могут отличаться, в целом, его клиническая картина и лечение одинаковы и не зависят от этиологии. Самостоятельную проблему представляет острая фульминантная печеночно-клеточная недостаточность.

Клинически печеночно-клеточная недостаточность проявляется различным сочетанием перечисленных ниже признаков:

- Кожные изменения;
- Желтуха;
- Вазодилатация и гипердинамический тип кровообращения;
- Лихорадка и септицемия;
- Неврологические нарушения (печеночная энцефалопатия);
- Асцит;
- Нарушения азотистого обмена;
- Нарушения свертывания крови.

Больные с печеночно-клеточной недостаточностью предъявляют жалобы на слабость, быструю утомляемость, похудание. Истощение связано с анорексией, неправильным режимом питания и нарушением синтеза белка в тканях.

Кожные изменения.

При осмотре больных с печеночно-клеточной недостаточностью на коже верхней части грудной клетки в зоне декольте, на лице, предплечьях и тыльной стороне кистей часто обнаруживаются сосудистые звёздочки (телеангиэктазии, сосудистые паучки, звёздчатые ангиомы) (Рис. 1, а, б). Причина своеобразного распределения сосудистых звёздочек неизвестна. Изредка они выявляются на слизистой оболочке полости рта, глотки и носа. Телеангиэктазии представляют собой бледно-розовое сосудистое, в виде звёздочки, образование с возвышением в центре за счет центральной артериолы и расходящихся

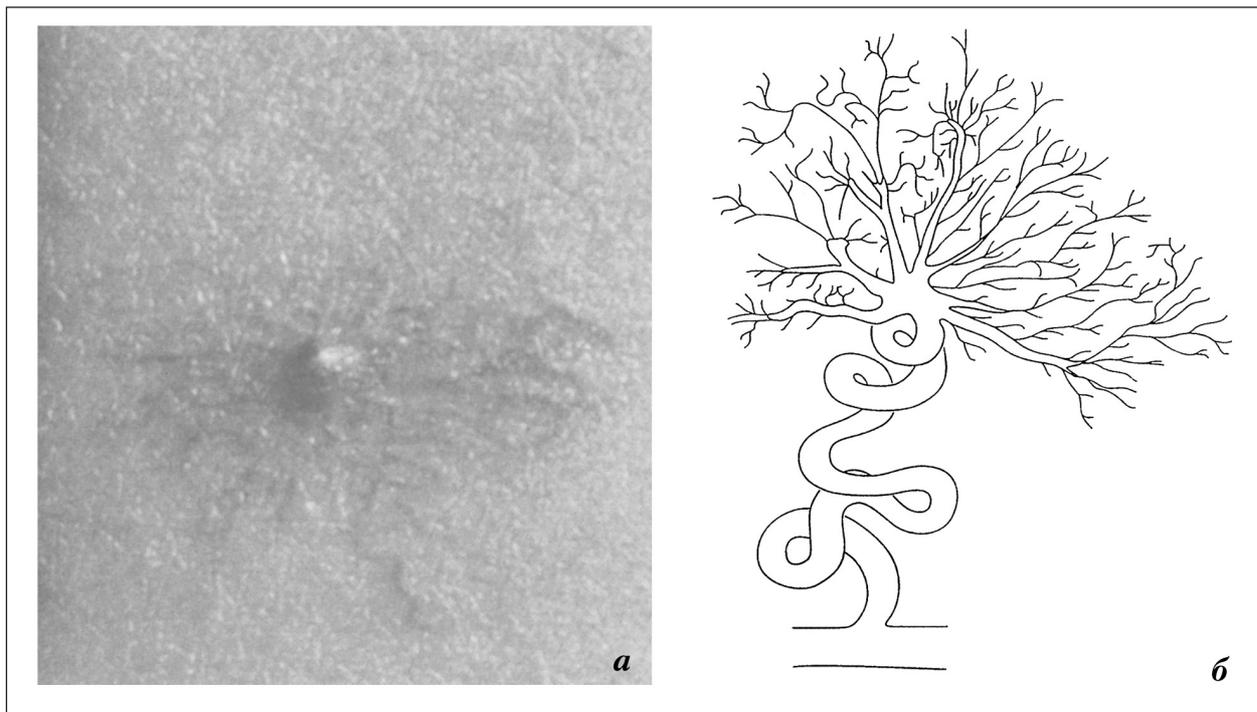


Рис. 1. Сосудистая звездочка (а) и схематическое изображение (б) сосудистого образования, образующего телеангиэктазию.

от неё многочисленных мелких сосудов, напоминающих ножки паучка. Размеры её колеблются от булавочной головки до 0,5 см в диаметре. После надавливания на центральную часть возникает временное её исчезновение или побледнение.

Сосудистые звездочки наиболее часто появляются при циррозе печени, вызванном различными причинами, ПБЦ и ПСХ на поздних стадиях развития заболевания. На некоторое время они могут появляться при вирусном гепатите. При улучшении функции печени сосудистые звездочки могут исчезать, появление новых — свидетельствует о прогрессировании заболевания.

На внутренней поверхности ладоней в области тенара и гипотенара у больных с печеночно-клеточной недостаточностью определяется так называемая пальмарная эритема — интенсивное ярко-красное окрашивание кожных покровов. Островки эритемы могут появляться на подушечках и у основания пальцев. При поднятии рук вверх или надавливании на тенар (гипотенар) эритема бледнеет, но потом её цвет быстро восстанавливается.

При циррозе печени возможно сочетанное появление пальмарной эритемы и сосудистых звездочек, но они могут появляться и независимо друг от друга, что затрудняет выявление общей причины их возникновения. Обычно появление телеангиэктазий и пальмарной эритемы при печеночно-клеточной недостаточности считают проявлением избытка эстрогенов. Известно, что печень инактивирует эстрогены, хотя при циррозе уровень эстрадиола часто оказывается нормальным. Возможно, более важное значение имеет соотношение эстрогенов и андрогенов. Это изменение соотношения, возмож-

но, является причиной, выявляемой у больных циррозом печени (в основном алкогольной этиологии) гинекомастии. Молочные железы могут быть болезненны. Их увеличение обусловлено гиперплазией железистой ткани. Причиной гинекомастии при циррозе печени может быть терапия спиронолактоном. При этом снижается уровень тестостерона и уменьшается активность печёночных рецепторов по отношению к андрогенам.

При осмотре передней брюшной стенки больных с заболеваниями печени, сопровождающимися развитием внутри- или внепечёночной портальной гипертензией, можно видеть расширенные извитые коллатеральные вены (рис. 2). При внутрипечёночной портальной гипертензии некоторое количество крови может оттекать из левой ветви воротной вены через окологупочные вены в нижнюю полую вену, что приводит к появлению расходящихся от пупка коллатералей, получивших название «голова Медузы». При внепечёночной портальной гипертензии расширенные вены появляются на боковой стенке живота.

Осмотр больных с холестатическими поражениями печени позволяет выявить потерю эластичности кожи, её сухость и во многих случаях:

- следы расчесов на коже рук, ног, живота и грудной клетки;
- гиперпигментацию кожных покровов;
- появление ксантом и ксантелазм.

В противоположность другим больным с хроническим диффузным поражением печени, пациенты с ПБЦ на ранних стадиях заболевания чувствуют себя относительно хорошо и длительное время сохраняют трудоспособность. Наиболее ран-

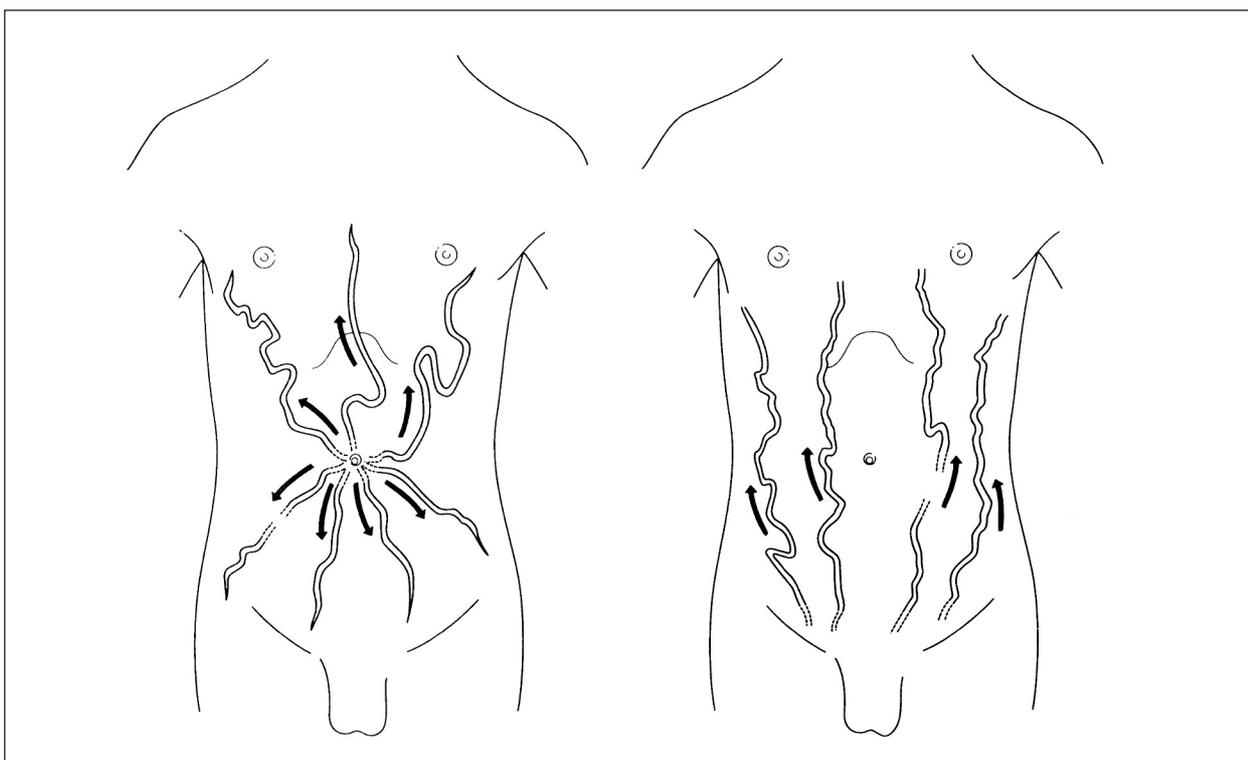


Рис. 2. Схематическое изображение расположения на передней брюшной стенке расширенных извитых коллатеральных вен, появляющихся при портальной гипертензии.

ним и постоянным, а иногда и единственным в течение нескольких месяцев и даже лет симптомом болезни является локальный или диффузный, умеренный или резко выраженный кожный зуд. В этот период больные часто обращаются к дерматологу или аллергологу. Зуд не снимается симптоматическими (антигистаминными, успокаивающими) препаратами и часто вызывает у больных мучительную бессоницу. Последняя приводит к быстрой утомляемости и снижению работоспособности.

Причиной возникновения кожного зуда считается отложение в эпидермисе желчных кислот, содержащихся в повышенном количестве в крови больных с холестатическим поражением печени (ПБЦ, ПСХ и др.).

Возрастание концентрации желчных кислот в сыворотке крови больных ПБЦ происходит задолго до развития у них желтухи. При этом в крови увеличиваются все фракции конъюгированных желчных кислот, в то время как в коже 50–85% желчных кислот не конъюгированы с глицином или таурином и менее 20% желчных кислот находятся в виде сульфоэфиров.

Сульфатирование и глюкуронирование желчных кислот уменьшает их токсические свойства и одновременно увеличивает их экскрецию с мочой и фекалиями. Процессы сульфатирования и глюкуронирования желчных кислот, происходящие при ПБЦ, по-видимому, являются ответной реакцией на токсическое действие избыточных желчных кислот и направлены на усиление выведения их из организма через кожу, почки и кишечник, а также на умень-

шение их детергентного и раздражающего действия на клетки, ткани и органы. Вероятно, в зависимости от соотношения сульфатированных (глюкуронированных) и несulfатированных (неглюкуронированных) желчных кислот, накапливающихся в коже, и зависит интенсивность кожного зуда.

Гиперпигментация кожных покровов обусловлена избыточным биосинтезом меланина. Биосинтез меланинов имеет многоступенчатый и разветвленный характер с обрывом путей биосинтеза и сложным химическим строением меланиновых гетерополимеров. Меланины синтезируются в меланосомах — частицах, связанных с мембраной и находящихся в меланоцитах. Начальная реакция биосинтеза меланинов катализируется тирозиназой — медьсодержащим ферментом. Избыточное содержание меди в сыворотке крови больных ПБЦ может приводить к повышению активности тирозиназы и повышенному биосинтезу меланинов, которые и откладываются в коже, вызывая гиперпигментацию. Одновременное отложение меди в коже придает ей бронзоватый оттенок.

Ксантелазмы представляют собой разнообразной формы, одиночные или множественные, плоские, слегка приподнятые над кожей, образования бледно-желтого цвета. Чаще всего их можно обнаружить на коже век и шеи. Они встречаются в складках ладоней и под молочными железами, а также на коже грудной клетки, спины, рубцов и в точках, подвергающихся частому длительному давлению (в области локтевого и коленного суставов, ягодиц). Ксантомные клетки мож-

но обнаружить в костях и реже вокруг периферических нервов. Локальные скопления ксантомных клеток иногда выявляются в печени.

Существует взаимосвязь между развитием кожных ксантелазм и повышением уровня общих липидов в сыворотке крови. Как правило, ксантелазмы на коже появляются при концентрации холестерина в крови более 450 мг/дл. При этом такой уровень холестерина должен сохраняться не менее 3 месяцев. Ксантелазмы могут исчезать, если падает уровень холестерина до нормальных цифр, а также на последней стадии заболевания, вследствие гепатоцеллюлярного повреждения.

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

При острой недостаточности, например обусловленной вирусным гепатитом, желтуха отражает степень повреждения гепатоцитов. При циррозе эта связь не столь очевидна и желтуха может быть незначительной или отсутствовать вообще. Причиной этого является достигаемое при циррозе равновесие процессов некроза и регенерации в печени. Появление желтухи свидетельствует об активном печеночно-клеточном заболевании и плохом прогнозе. Так на ранних стадиях первичного билиарного цирроза желтуха имеет, как правило, волнообразный характер. В дальнейшем отмечается неуклонное прогрессирование желтухи при параллельном нарастании уровня билирубина в сыворотке крови. Желтуха иногда может быть начальным симптомом ПБЦ. В таких случаях уровень билирубина в сыворотке крови имеет тенденцию к быстрому нарастанию и прогноз заболевания при этом особенно неблагоприятен.

Для уменьшения интенсивности кожного зуда, уровня билирубина и холестерина при холестатических поражениях печени в настоящее время применяется плазмаферез. Эта дорогостоящая процедура должна назначаться с учетом общепринятых для данного метода показаний и противопоказаний, а также с учетом индивидуального течения заболевания (интенсивность кожного зуда; наличие остеопороза и холестаза; содержание холестерина, билирубина, меди и альбумина в крови и др.).

В процессе плазмафереза вместе с избытком билирубина, холестерина, желчных кислот и других токсических веществ плазмы крови, удаляются необходимые для организма микроэлементы и белки. Как известно, большинство белков плазмы крови синтезируется в печени. Следовательно, удаление большого количества плазмы во время плазмафереза приводит к дополнительной биосинтетической нагрузке на клетки печени. А так как больной орган печень и так работает на пределе, может наступить декомпенсация с развитием печеночно-клеточной недостаточности (особенно при частом проведении

плазмафереза и удалении большого количества плазмы). В связи с этим проводить плазмаферез рекомендуется не чаще 1–2 раз в неделю, а недостающие белки восполнять внутривенно-капельным введением свежзамороженной плазмы одноименной группы крови и/или альбумина.

Снижение жизнеспособности эритроцитов может обуславливать дополнительный компонент развития желтухи, связанный с гемолизом.

Печеночно-клеточная недостаточность и портальная гипертензия, кроме уменьшения продолжительности жизни эритроцитов, могут приводить к нарушению свёртывания крови. Усугублению этих изменений способствуют неполноценное питание, алкоголизм, кровотечение и нарушения синтеза белков печени.

Спонтанные кровотечения, наличие синяков и пурпуры в сочетании с анамнестическими указаниями на кровоточивость дёсен и слизистых у больных с заболеваниями печени являются важным свидетельством развития гипокоагуляции. Болезни печени могут сопровождаться образованием структурно и функционально неполноценных белков и факторов свёртывания. Особенно часто при циррозе, хроническом гепатите и острой печёночной недостаточности обнаруживается дисфибриногенемия. Аномалии фибриногена вызывают удлинение протромбинового времени, сопровождающееся удлинением частичного тромбопластинового времени иногда на фоне нормального содержания фибриногена.

У больных с заболеваниями печени обнаруживается усиление фибринолитической активности.

Возникающие коагулопатии предрасполагают к кровотечению, которое, как правило, возникает спонтанно из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и варикозно-расширенных вен пищевода при циррозе.

Для оценки состояния системы свёртывания крови наиболее широко используется исследование протромбинового времени.

При холестатических поражениях печени парентеральная заместительная терапия витамином K_1 быстро восстанавливает до нормы протромбиновое время, что иногда используется в диагностических целях. Если коагулопатия является следствием болезни печени, протромбиновое время может улучшиться, но не нормализуется.

В целом, если у больных с заболеваниями печени нет кровотечения, то, за исключением терапии витамином K_1 , необходимость в других мероприятиях по восстановлению нормальной функции свёртывающей системы отсутствует.

Трансфузия консервированной крови позволяет восполнить недостаток протромбина, факторов VII, VIII и X. Свежая кровь служит источником фактора V и тромбоцитов. Свежзамороженная плазма — богатый источник факторов свёртывания, особенно фактора V.

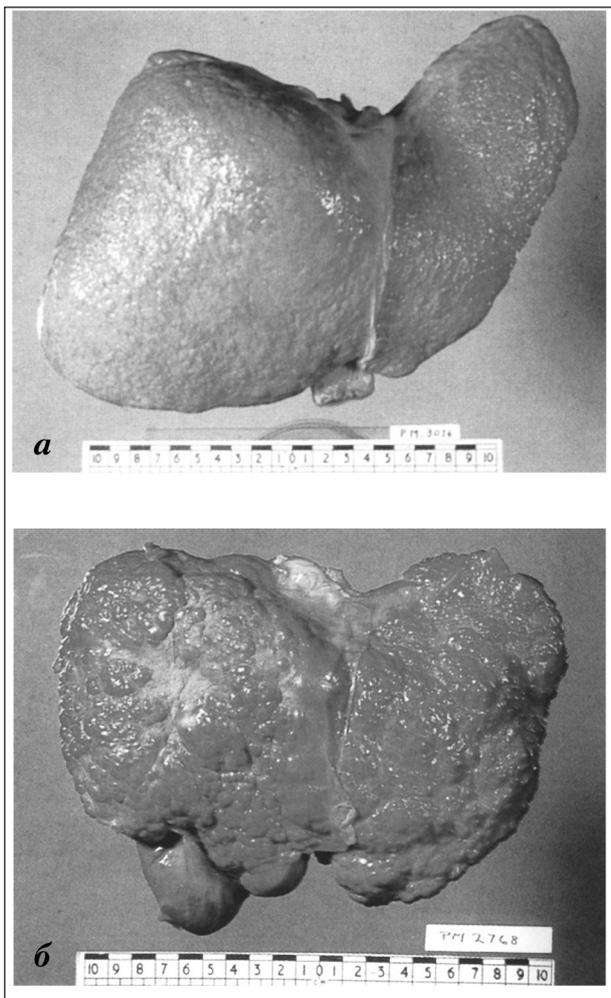


Рис. 3. Патологоанатомические образцы печени больных с микро- (а) и макронодулярным (б) циррозами печени.

Размеры печени.

Значение имеют как небольшие, так и увеличенные размеры печени, поэтому тщательно следует проводить перкуторное и пальпаторное их определение.

Увеличение размеров печени связано с компенсаторной ее регенерацией в ответ на снижение функциональной способности гепатоцитов или в ответ на токсическое воздействие ксенобиотиков или эндогенных избыточных желчных кислот.

Гепатомегалия, с одной стороны, свидетельствует о поражении печени, а с другой — о сохранении регенераторной способности органа. Снижение регенерации гепатоцитов на поздних стадиях цирроза и замещение печёночных клеток соединительнотканными волокнами приводит к уменьшению размеров печени. При пальпации печени необходимо обращать внимание на консистенцию, болезненность и бугристость поверхности. При застойных явлениях в печени, связанных с сердечно-лёгочной недостаточностью, она увеличена в размерах, край её гладкий, закруглён, болезнен за счет растяжения капсулы. При микронодулярном и крупноузловом циррозах — печень плотной консистенции, мелко-

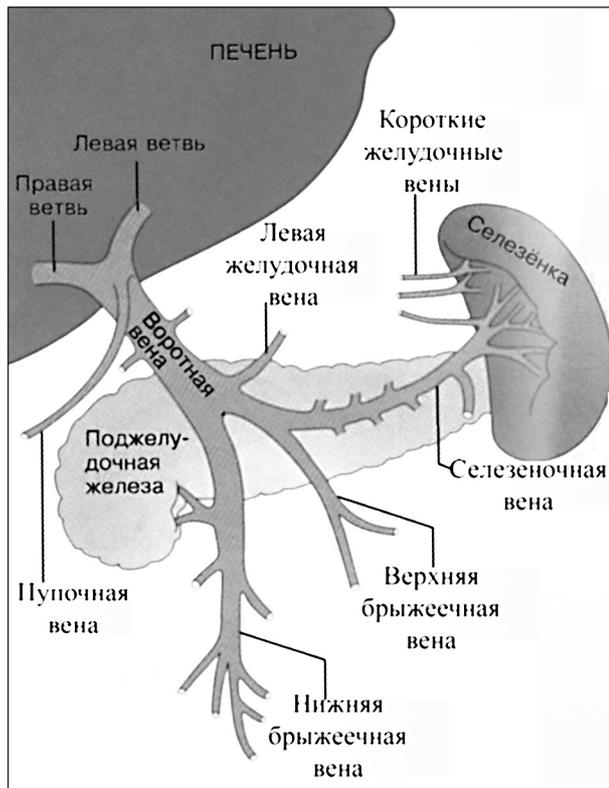


Рис. 4. Схематическое изображение развития спленомегалии при портальной гипертензии (объяснение в тексте).

бугристая (рис. 3, а) в первом случае и крупнобугристая (рис. 3, б) — во втором, отмечается уменьшение органа, что свидетельствует о резком уменьшении ее функциональных возможностей.

В большинстве случаев при ПБЦ консистенция печени средней плотности, поверхность гладкая, а на поздних стадиях заболевания — мелкобугристая, безболезненная при пальпации. На протяжении всей болезни размеры печени медленно увеличиваются. Наличие незначительной гепатомегалии при первичном билиарном циррозе свидетельствует об умеренном воздействии избыточных желчных кислот на орган и о некотором снижении функциональных возможностей гепатоцитов. И лишь в терминальной стадии заболевания печень, как правило, увеличивается значительно.

Селезёнка увеличивается при всех заболеваниях печени, сопровождаемых портальной гипертензией (рис. 4). Если селезёнку не удастся пропальпировать или при обследовании её размеры не увеличены, то диагноз портальной гипертензии сомнительный. Однако чёткого соответствия размеров селезёнки давлению в воротной вене нет. Спленомегалия при портальной гипертензии сопровождается панцитопенией в периферической крови (вторичный «гиперспленизм»). Панцитопения связана скорее с гиперплазией ретикулоэндотелиальной системы, чем с портальной гипертензией.

Лихорадка и септицемия.

Печень человека стерильна, а в портальной крови микроорганизмы выявляются только в ред-

ких случаях. Постоянная лихорадка, обычно не превышающая 38 °С, выявляется в трети случаев декомпенсированного цирроза печени. На неё не влияют приём антибиотиков и уменьшение потребления белка. Вероятно, лихорадка связана только с поражением печени. Однако при циррозе печени бактерии, особенно кишечные, могут попадать в системный кровоток либо через дефектный печёночный фильтр, либо через портосистемные коллатерали. Поэтому при терминальной печеночно-клеточной недостаточности возможно развитие септицемии. Она обусловлена многими факторами: нарушением функции клеток Купфера и полиморфноядерных лейкоцитов, снижением содержания в сыворотке различных факторов.

Как при острой, так и при хронической печеночной недостаточности инфекции почти в 2/3 случаев вызваны грамположительными бактериями; в трети случаев возбудителями являются грамотрицательные бактерии. Они часто развиваются у больных циррозом группы С по Чайлду.

Инфекции мочевых путей у больных циррозом печени развиваются особенно часто. Некоторое значение имеют мочевые катетеры, оставляемые на длительный срок.

У больных алкоголизмом часто развивается пневмония. Внебольничные инфекции обычно хорошо поддаются лечению, в то время как внутрибольничные протекают тяжело.

Прогностически неблагоприятными признаками являются: отсутствие лихорадки, повышение уровня креатинина в сыворотке, значительный лейкоцитоз. При печеночной недостаточности проведению инвазивных процедур должна предшествовать профилактика антибиотиками. При подозрении на инфекцию парентерально назначают антибиотики широкого спектра действия.

Вазодилатация и гипердинамический тип кровообращения имеют место при всех формах печеночно-клеточной недостаточности, но особенно — при декомпенсированном циррозе. Увеличивается сердечный выброс, периферический кровоток и кровоток по воротной вене. Низкое артериальное давление, особенно в терминальной стадии, способствует развитию печеночной недостаточности, усугубляет нарушение функции почек и психического статуса. Наряду с этим отмечается уменьшение периферического сосудистого сопротивления. Общее потребление кислорода организмом и оксигенация тканей снижаются, что способствует общей гипоксии тканей. Гиперкинетический тип кровообращения во внутренних органах связан с портальной гипертензией.

Портальная гипертензия.

При нарушении оттока по воротной вене независимо от того, вызвано оно внутри- или внепеченочной обструкцией, портальная кровь оттекает в центральные вены через венозные коллатерали,

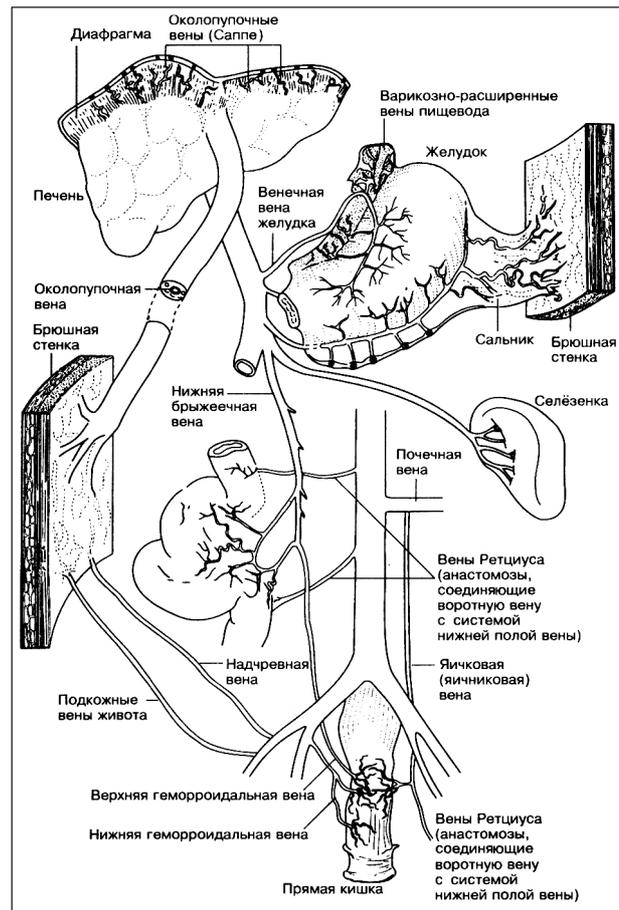


Рис. 5. Схематическое изображение развития венозных коллатералей на передней брюшной стенке, спленомегалии и варикозно-расширенных вен пищевода при портальной гипертензии (объяснение в тексте).

которые при этом значительно расширяются. Портальная гипертензия обычно развивается в результате обструкции кровотока на любом участке воротной вены. Развитие портальной гипертензии обусловлено увеличением как сосудистого сопротивления, так и портального кровотока. Основным гемодинамическим нарушением является увеличение сопротивления кровотоку в воротной вене. По мере снижения портального давления за счёт развития коллатералей, сбрасывающих кровь из воротной вены в центральные, портальная гипертензия поддерживается увеличением кровотока в системе воротной вены за счёт гипердинамического типа кровообращения. Чем тяжелее печеночно-клеточная недостаточность, тем более выражен гипердинамический тип кровообращения. Расширение сосудов внутренних органов — наиболее важный фактор, поддерживающий гипердинамический тип кровообращения. Увеличивается кровоток по непарным венам, доставляющим кровь в печень от органов брюшной полости (рис. 5). Это приводит к появлению варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. При этом количество крови, поступающей в печень, остаётся уменьшенным.

Различают три типа портальной гипертензии: пресинусоидальную, синусоидальную и постсину-

соидальную или подпечёночную (блокада воротной вены), внутripечёночную (цирроз печени, токсическое поражение печени) и надпечёночную (блокада печёночных вен). Пресинуоидальная гипертензия, как правило, не сопровождается значительным ухудшением функции печени, поэтому в случае кровотечения из варикозно-расширенных вен редко развивается печёночная недостаточность. Наоборот, при собственно внутripечёочной портальной гипертензии печёночная недостаточность после кровотечения развивается часто.

Цирроз печени — наиболее частая причина портальной гипертензии. Одним из самых серьёзных осложнений портальной гипертензии является кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, сопровождающееся кровавой рвотой, меленой, анемией различной степени выраженности, продромальными симптомами комы. Эндоскопия — лучший метод визуализации варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Чем больше размеры вен, тем выше вероятность кровотечения. Важным фактором, указывающим на большую вероятность кровотечения, являются красные пятна на слизистой пищевода и желудка, которые можно увидеть при эндоскопии.

Для оценки функции гепатоцитов при циррозе используют систему критериев Чайлда, которая включает три группы — А, В, С. В зависимости от степени нарушения функции гепатоцитов, больных относят к одной из групп. Группа по Чайлду — наиболее важный показатель для оценки вероятности кровотечения. Три показателя — размеры варикозно-расширенных вен, наличие красных пятен и печеночно-клеточная функция — позволяют наиболее надёжно предсказывать кровотечение.

Летальность от кровотечения из варикозно-расширенных вен при циррозе составляет около 40%; смертность в течение 2-х лет составляет 60%. Прогноз определяется выраженностью печеночно-клеточной недостаточности. Триада неблагоприятных признаков — желтуха, асцит и энцефалопатия — сопровождается 80% смертностью.

Для лечения кровотечения из варикозно-расширенных вен используются многочисленные методы или их комбинации: склеротерапия вен пищевода, вазоактивные препараты (вазопрессин, нитроглицерин, соматостатин), зонд Блэйкмора, трансъюгулярное внутripечёочное портокавальное шунтирование (ТВПШ) и экстренное хирургическое вмешательство.

Асцит.

Асцит редко бывает обусловлен только портальной гипертензией, хотя значительное увеличение портального давления может быть ведущим фактором его развития.

Асцит может возникнуть внезапно или развиваться постепенно в течение нескольких месяцев, сопровождаясь метеоризмом.



Рис. 6. Асцит, развившийся у больного с алкогольным циррозом печени.

Внезапное появление асцита наблюдается при печеночно-клеточной недостаточности, развившейся в результате кровотечения, шока, инфекции или алкогольного эксцесса. Как правило, это связано с падением уровня альбумина в крови и уменьшением количества внутрисосудистой жидкости.

Постепенное развитие асцита характерно для терминальных стадий хронического прогрессирующего диффузного поражения печени при отсутствии возможности устранения причинного фактора. Происходит постепенное увеличение живота (рис. 6), может появиться одышка. Причиной увеличения живота является не только скопление асцитической жидкости, но и раздутые газом петли кишечника. Наиболее ранним симптомом асцита является притупление перкуторного звука в боковых отделах живота.

Выделяют незначительный, умеренный и напряженный асцит. Кожа больных обычно имеет землистый цвет, сухая, отмечаются признаки обезвоживания и выраженная мышечная атрофия. При напряженном асците пупок вывернут наружу.

Преимущественное накопление жидкости в брюшной полости скорее всего связано с портальной гипертензией. При портальной гипертензии повышается фильтрационное давление в капиллярах, вследствие чего жидкость пропотевает в брюшную полость. Появление асцита у больных циррозом печени сопровождается выраженной задержкой и накоплением натрия в межклеточном пространстве. Развитие асцита при циррозе свидетельствует, помимо портальной гипертензии, и о печеночно-клеточной недостаточности.

Диета, диуретические препараты и/или парацентез (рис. 7) эффективны в большинстве случаев лечения асцита.

Портосистемная энцефалопатия (ПСЭ) — одно из основных проявлений печеночной недостаточности, являющейся частым осложнением цирроза печени. Общепринятые синонимы ПСЭ: печеночная энцефалопатия и портокавальная эн-



Рис. 7. Проведение парацентеза больному с асцитом.

цефалопатия. ПСЭ — комплекс потенциально обратимых нарушений функций центральной нервной системы, возникающих в результате тяжелой печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. Это сложный нервно-психический синдром, характеризующийся расстройством психики (сознания, поведения), нервно-мышечными нарушениями, нейрофизиологическими изменениями, регистрируемыми с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Патогенез ПСЭ до конца не ясен. В настоящее время к основным патогенетическим механизмам печеночной энцефалопатии относят следующие: эффекты нейротоксинов (аммиака, меркаптана), синтез ложных нейротрансмиттеров из ароматических аминокислот и усиленная ГАМК-ергическая передача нервных импульсов в головном мозге (рис. 8).

Характерной особенностью ПСЭ является изменчивость клинической картины у различных больных. Спектр патологических проявлений зависит как от характера и тяжести факторов, вызвавших ухудшение состояния, так и от этиологии заболевания. В зависимости от степени проявлений нейропсихических нарушений в классификации ПСЭ выделяют I–IV стадии (от спутанности сознания до комы).

В клинической картине портосистемной энцефалопатии оценивают расстройства сознания, личности, интеллекта и речи. ПСЭ оценивают по следующим критериям — эмоциональной лабильности, раздражительности, головной боли, снижению памяти, нарушению сна, наличию астериксиса («хлопающего тремора»), изменению почерка, сонливости в дневное время, печеночному запаху изо рта (присутствие меркаптанов) и др. Для выявления психомоторных нарушений применяют психометрические тесты. В тесте линий учитывают время обведения фигуры и количество допущенных при этом ошибок, а в тесте связи чисел (тест Рейтана) — время последовательного их соединения. По мере развития энцефалопатии на ЭЭГ наблюдается уменьшение частоты и увеличение амплитуды нор-

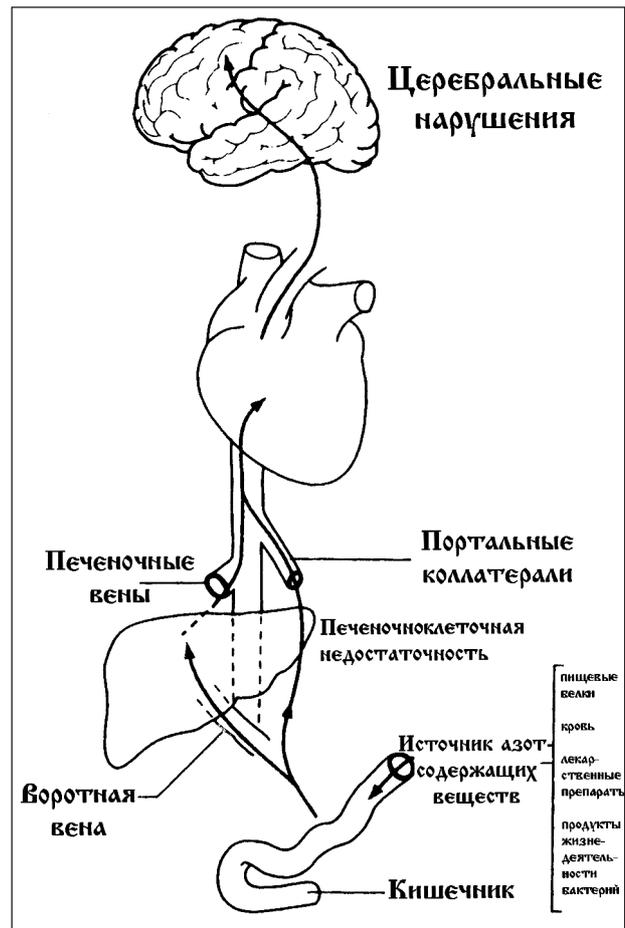


Рис. 8. Схематическое изображение механизма развития портосистемной энцефалопатии (объяснение в тексте).

мального ритма на первых стадиях ПСЭ и появление трехфазных волн на IV стадии.

Лабораторные данные занимают скромное место в диагностике печеночной энцефалопатии. До настоящего времени химические медиаторы ПСЭ неизвестны. Степень изменений функциональных проб не соответствует выраженности энцефалопатии. Повышение содержания аммиака в плазме также не всегда коррелирует с интенсивностью клинических проявлений ПСЭ. У 10% больных с портосистемной энцефалопатией он остается в норме. Истинное же содержание аммиака следует оценивать по его уровню в артериальной крови, поскольку часть его утилизируется в мышцах при поступлении из венозной крови.

Выделяют острую печеночную энцефалопатию, которая, как правило, развивается под влиянием иницирующих факторов. К наиболее распространенным из них относятся: желудочно-кишечное кровотечение, увеличенное потребление белков с пищей, гипокалиемический алкалоз, форсированный диурез, чрезмерная эвакуация асцитической жидкости, гипоксия, анемия, сопутствующие инфекции, воздействие психоактивных веществ (алкоголя, наркотиков, седативных и транквилизаторов), хирургические вмешательства, длительные запоры.

Развитие хронической энцефалопатии обусловлено наличием значительного количества портосистемных шунтов. При этом длительное время клинические и биохимические признаки хронического заболевания могут быть не резко выраженными или отсутствовать. Нередко среди многообразия проявлений хронической ПСЭ преобладают нейропсихические расстройства.

Кроме клинически выраженной описана субклиническая (латентная) форма портосистемной энцефалопатии. При этом отсутствуют субъективные симптомы заболевания, а также объективные изменения статуса. Наличие латентной энцефалопатии оказывает воздействие на повседневную активность пациентов, что может быть установлено с помощью специального опросника — *Sickness Impact Profile (SIP)*, характеризующего влияние болезни на качество жизни.

Для выявления субклинической ПСЭ, проявляющейся в ухудшении умственных способностей и утрате тонких моторных навыков, необходимо применение специальных нейропсихологических и нейрофизиологических методов исследования. Только специальные тесты, характеризующие изменения реакции (например, тест связи чисел, тест линий), позволяют выявить нарушения функций ЦНС. По данным психометрических исследований латентная энцефалопатия в амбулаторной практике обнаруживается у 71% пациентов с циррозом печени.

Необходимо своевременно диагностировать и начать лечение больного с печеночной энцефалопатией. Основные принципы терапии ПСЭ:

1. установление, устранение или уменьшение иницирующих факторов, приводящих к развитию портосистемной энцефалопатии;
2. снижение образования и абсорбции аммиака;
3. воздействие на активность ингибиторных нейротрансмиттеров в ЦНС или на их соотношение.

Исходя из патогенетических механизмов развития ПСЭ, выделяют следующие группы препаратов: гипоаммониемические средства, агонисты дофаминовых рецепторов, антагонисты бензодиазепинов.

Один из наиболее важных методов предотвращения развития ПСЭ — уменьшение содержания аммиака в организме больного. При проведении мероприятий, направленных на эффективную остановку пищеводно-желудочного кровотечения (один из основных иницирующих факторов развития ПСЭ), больным рекомендуют ограничить потребление белка до 20 г/сут (предпочтение растительного белка перед животным); производят очищение кишечника от нитрогенных продуктов посредством очистительных клизм; воздействуют на кишечную микрофлору при помощи антибиотиков, лактулозы или лактитола.

С целью подавления аммониегенной флоры кишечника применяют антибиотики широкого спек-

тра действия, выделяющиеся с желчью или транспортируемые в просвет кишечника (3 г/сут паромомицина, 3 г/сут неомицина, 2 г/сут ванкомицина или 800 мг/сут метронидазола). Для уменьшения образования и всасывания аммиака используют дисахариды (лактолоза, лактитол), а для усиления метаболизма и связывания — орнитин.

В терапии ПСЭ были предприняты попытки применения препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью в связи с предположением о развитии печеночной энцефалопатии, обусловленной нарушением соотношения между ароматическими аминокислотами и аминокислотами с разветвленной боковой цепью. Однако выявленные изменения наблюдаются независимо от наличия или отсутствия ПСЭ, а уменьшение количества аминокислот с боковой цепью способствует развитию энцефалопатии, но не вызывает ее. Целесообразность применения этих дорогостоящих препаратов не установлена, а результаты терапии противоречивы.

При лечении больных с врожденными дефектами ферментов синтеза мочевины предпринимаются попытки применения бензоата натрия, связывающего аммиак в виде гиппуровой кислоты с последующим выведением ее через почки. Использование этого препарата требует дальнейшего изучения.

Представления о нарушении дофаминергических структур при развитии ПСЭ привели к попыткам применения леводофы (L-ДОФА — L-(3,4-диоксифенил)аланина — предшественника дофамина) в лечении энцефалопатии. L-ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер и после декарбоксилирования превращается в дофамин — один из медиаторов центральной нервной системы. Однако декарбоксилирование L-ДОФА происходит не только в тканях мозга, но и на периферии, что приводит к значительным потерям препарата и появлению целого ряда побочных эффектов. Применение ингибиторов периферического декарбоксилирования решило и эту проблему. Был разработан бромокриптин — специфический агонист дофаминовых рецепторов с пролонгированным действием.

Получены интересные данные при лечении больных энцефалопатией, связанной с приемом диазепина. Хороший эффект терапии наблюдали при использовании антагонистов бензодиазепинов — флумазенила. Однако эффективность этого препарата пока изучена недостаточно. В связи с коротким периодом полураспада отмечено рецидивирование клинических проявлений ПСЭ. Необходимо создание новых антагонистов бензодиазепинов с более длительным периодом полураспада. По-видимому, флумазенил является средством выбора для больных ПСЭ, связанной с приемом диазепина.

S-аденозил-L-метионин (Адеметионин) оказывает ряд нейрофармакологических эффектов на метаболизм моноаминов, непосредственно участ-

ует в синтезе катехоламинов (в частности, адреналина). Наряду с этим соединение играет важную роль в клетках организма как источник метильных и сульфогрупп. S-аденозил-L-метионин может также участвовать в биосинтезе фосфолипидов в клетках, благодаря чему происходит изменение вязкости мембран и рецепторных функций. Применение адеметионина имеет положительное регуляторное воздействие на нарушенный баланс нейротрансмиттеров.

Гепасол А представляет собой раствор для парентерального применения, содержащий L-аргинин и L-яблочную кислоту в высокой концентрации. Аргинин — полузаменимая аминокислота, участвующая в синтезе мочевины в печени, яблочная кислота (цикл Кребса) — в образовании АТФ. Последняя является предшественником аспартата, который активно связывает аммиак. Режим введения зависит от содержания аммиака в крови.

Орнитин оксоглутарат (Орнитетил) уменьшает концентрацию аммиака в крови благодаря его связыванию. Орнитин является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I — фермента цикла мочевины. Наряду с этим в качестве субстрата он участвует в синтезе цитруллина.

Доминирующее значение гипераммониемии в патогенезе ПСЭ служит патогенетическим обоснованием для назначения препаратов, усиливающих обезвреживание аммиака в печени. Среди них наибольшее распространение получил L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) — препарат, усиливающий метаболизм аммиака за счет обоих своих составляющих: орнитина и аспартата, являющихся субстратами цикла синтеза мочевины. Орнитин так же стимулирует в гепатоцитах активность карбамоилфосфатсинтетазы — основного фермента синтеза мочевины. Аспартат участвует в синтезе мочевины на этапе образования аргинин-сукцината, является субстратом для синтеза глутамина и одновременно стимулирует глутаминсинтетазу в гепатоцитах, мышцах и головном мозге, приводя к уменьшению содержания аммиака в гепатоцитах, а также в нейронах. Гепа-Мерц продемонстрировал свою эффективность в лечении различных стадий печеночной энцефалопатии в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Для лечения латентной и острой форм ПСЭ препарат может применяться как внутривенно, так и перорально. При внутривенном введении доза составляет от 20 до 40 г в сутки (содержимое 4-х, максимум 6-ти ампул разводится в 500 мл физиологического раствора и вводится больному со скоростью 4–8 капель в минуту). Для перорального применения средняя дозировка составляет 9–18 г в сутки. При лечении латентной портосистемной энцефалопатии L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) оказался препаратом, продемонстрировавшим реальную клиническую эффективность, про-

явившуюся в нормализации времени выполнения психометрических тестов и уровня аммиака в крови на фоне двухнедельного курса терапии. При длительном пероральном применении (6-месячный курс по 9 г в сутки) препарат эффективно предотвращает рецидив ПСЭ.

Лактулоза (Дюфалак) — наиболее широко используемый и высоко эффективный препарат, применяемый в комплексном лечении ПСЭ. Действие лактулозы основывается на ингибировании продукции и утилизации образовавшегося аммиака, нарушении всасывания и ускорении его выведения с фекалиями. При этом ускорение транзита, индуцированное приемом препарата, также способствует удалению токсина. Дисахарид проходит через желудочно-кишечный тракт либо в неизменном виде, либо расщепляется до молочной кислоты анаэробными бактериями. Уровень аммиака снижается уже в подвздошной кишке, по-видимому, в результате угнетения глутаминазы или за счет связывания через водородные мостики одной его молекулы двумя молекулами лактулозы.

По эффективности дюфалак сравним с воздействием неомидина при сочетании его со слабительными средствами (например, сорбитолом). При этом эффект дюфалака проявляется быстрее, особенно при назначении в более высоких дозах, а побочные проявления, в отличие от применяемых аминокликозидов, незначительны (диарея, метеоризм, боли в животе).

Развитие печеночно-клеточной недостаточности возможно при травмах печени.

Обычно травмы печени связаны с дорожно-транспортными происшествиями, а также с проникающими ранениями холодным или огнестрельным оружием. Тупая травма может быть обусловлена резким торможением (приводящим к смещению, её надрывам или разрыву) или прямым ударом в область печени, вызывающим её ушиб или разрыв.

В основном повреждается паренхима печени. Повреждение сосудов печени (воротной и полых вен, печёночных артерий и вен) и внепечёночных жёлчных ходов, расположенных позади печени, отмечается редко. Реже их причиной является тупая травма, чаще — проникающие ранения живота. Они могут носить ятрогенный характер: лапароскопическая или открытая холецистэктомия.

Диагностировать повреждение печени возможно на основании данных анамнеза, клинических проявлений, рентгенографии органов брюшной полости, диагностической аспирации содержимого брюшной полости, ультразвукового исследования (УЗИ), скинтиграфии печени меченым ^{99m}Tc и компьютерной томографии (КТ). Клинические признаки травмы печени могут быть минимальными и зависят от повреждения органа: боль в правом подреберье при разрывах капсулы

или её растяжениях, связанных с подкапсульными скоплениями крови и желчи; бледность, слабость, головокружения, падение артериального давления — при значительных кровопотерях. Истечение жёлчи в брюшную полость может приводить к развитию жёлчного перитонита с соответствующей клинической картиной: лихорадкой, желтухой, вздутием живота, асцитом, синдромами раздражения брюшины. Жидкость, полученная при парацентезе, окрашена жёлчью.

Нужно помнить о возможном сочетанном повреждении печени и других органов, например селезенки, кишечника, лёгких, почек, а также головы и костей скелета с соответствующими клиническими признаками.

Важнейшее значение для диагностики повреждений печени при травмах имеет проведение КТ, позволяющее выявить разрывы печени, подкапсульные скопления жидкости (крови или жёлчи) и фрагментацию печени.

Огнестрельные ранения требуют ревизии всей брюшной полости. При колотой ране передней брюшной стенки и удовлетворительном состоянии больных осуществляют ревизию раны и, в случае выявления повреждения поперечной фасции, выполняют лапаротомию.

Лечение определяется характером и тяжестью повреждения, а также показателями гемодинамики. В большинстве случаев повреждений печени требуется минимальный объем вмешательств, а тактика ведения заключается в остановке кровотечения, хирургической обработке раны с иссечением размозжённых (с сомнительной жизнеспособностью) участков ткани, местный гемостаз и установление эффективного дренажа.

При надрывах печени, сравнительно небольших разрывах, и проникающих ранах обычно ограничиваются гемостатической терапией и дренированием. При более значительных разрывах с повреждением внутривенных сосудов и жёлчных протоков необходимы перевязка кровоточащих сосудов и закрытие раны печени с наложением глубоких швов. Основной задачей при

повреждении ветвей воротной вены и печёночных артерий является остановка кровотечения.

Послеоперационный период может осложниться коагулопатией, сепсисом, формированием жёлчной фистулы и стриктурой жёлчных протоков, а также поздним кровотечением. При наблюдении за больными большое значение имеет многократное проведение УЗИ.

Прогноз определяется тяжестью повреждения печени и сопутствующими повреждениями других органов. Общая летальность при травмах печени составляет около 10%. Почти в 80% случаев её причиной является шок и коагулопатия в послеоперационном периоде. Летальность особенно велика при повреждении сосудов печени и нижней полой вены и составляет около 60%. Причиной смерти в этом случае обычно оказывается кровопотеря. Абсцесс печени относится к поздним осложнениям и также часто приводит к смерти.

Исходя из вышеизложенного, в настоящее время имеются значительные достижения и успехи в понимании многих молекулярных и клеточных механизмов, приводящих к повреждению гепатоцитов и развитию печёночно-клеточной недостаточности в терминальных состояниях, что позволяет своевременно проводить патогенетически обоснованные лечебные мероприятия больным с развившейся печёночно-клеточной недостаточностью. Однако требуется более углублённое изучение механизмов повреждения печени при критических и постреанимационных состояниях. Для оказания неотложной помощи больным с печёночно-клеточной недостаточностью разрабатываются методы с использованием интактных печёночных клеток, которые смогут временно выполнять утраченные гепатоцитами функции.

Таким образом, в проблеме печёночно-клеточной недостаточности за последние годы накопилось немало новых данных. Однако недостаточная эффективность терапии стимулирует к проведению дальнейших исследований патогенетических механизмов синдрома и на основе этого к поискам новых методов лечения.

Литература

1. Арчаков А. И. Микросомальное окисление. М.: Наука; 1975.
2. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.; 1995.
3. Конн Г. О., Либертал М. М. Синдромы печеночной комы и лактулоза / пер. с англ. М.: Медицина; 1983.
4. Логинов А. С., Аруин Л. И. Клиническая морфология печени. М.: Медицина; 1985.
5. Логинов А. С., Блок Ю. Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина; 1987.
6. Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. М.: Медицина; 1986.
7. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Козан Э. М. Холестерин. М.; 1983.
8. Майер К-П. Гепатит и его последствия: Практич. рук-во / пер. с нем.; под ред. А. А. Шептулина. М.: Гэотар медицина; 1999.
9. Марри Р., Гренер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека / пер. с англ. в двух томах. М.: Мир; 1993.
10. Метеллица Д. И. Активация кислорода ферментными системами. М.: Наука; 1982.
11. Мейер Д. Биохимия / пер. с англ. в трех томах. М.: Мир; 1980.
12. Решетняк В. И. Механизмы желчеобразования и первичный билиарный цирроз. М.: Изд. дом Красная площадь; 2003.
13. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практич. рук-во / пер. с англ.; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: Гэотар медицина; 1999.
14. Щербачев В. М., Тихонов А. В. Изоформы цитохрома Р450 печени человека. М.: МП Союзинформбиология «Калина», ВИНТИ, РАН; 1995.
15. Царегородцева Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии. М.: Изд-во Анахарсис; 2003.
16. Conn H. O. The hepatic encephalopathies. In: Conn H. O., Bircher J. (eds.) Hepatic encephalopathies — syndromes and therapies. Bloomington: Medi — Ed Press; 1994: 1—12.
17. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.

Поступила 02.02.05