

На правах рукописи

УДК: 616.36-036.12:616.149.66-085

НИКУШКИНА ИРИНА НИКОЛАЕВНА

СОСТОЯНИЕ ПОРТАЛЬНО-ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ
(МЕЖОРГАННЫЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ)

14.00.05 – «Внутренние болезни»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет Росздрава»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Игорь Вениаминович Маев

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Бурков Сергей Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор Калинин Александр Викторович
доктор медицинских наук, профессор Никитин Игорь Геннадьевич

Ведущая организация:

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

Защита состоится « ___ » _____ 2007 года
в _____ часов на заседании диссертационного совета
Д.084.08.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологи-
ческий университет Росздрава» (127473 г. Москва, ул. Делегатская, 20/1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государ-
ственного медико-стоматологического университета (127206, г. Москва, ул. Ву-
четича, д.10а).

Автореферат разослан « ___ » _____ 2007 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

М.В. Балуда

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Проблемы своевременной диагностики, прогноза и лечения хронических диффузных заболеваний печени являются актуальными вопросами современной гепатологии и обусловлены, прежде всего, широким распространением гепатитов, ростом заболеваемости среди молодого трудоспособного населения, частой трансформацией их в цирроз печени. В последнее время в гепатологии происходят существенные качественные изменения, расширились представления о этиологии и патогенетических основах морфологических изменений в паренхиме печени, в первую очередь воспаления и фиброгенеза и связанных с ними синдромах, в первую очередь синдрома портальной гипертензии (ПГ) и внутripеченочного холестаза при хронических гепатитах (ХГ) и циррозе печени (ЦП) разной этиологии [Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., 1995; Гарбузенко Д.В., 2002; Хазанов А.И., 2002; Sherlock S., 1990; Cahill P.A., et al., 1993; Arthur M.J.P., 1995; Rockey D., 1997; Wanless I.R., et al., 2000; Geller S.A., 2002].

Значительные успехи достигнуты и в клинической фармакологии ряда хронических диффузных болезней печени: разработаны принципиально новые подходы к лечению хронических вирусных гепатитов [Lock A., McMahon B. 2002;], алкогольных и неалкогольных стеатогепатитов, аутоиммунных поражений печеночной паренхимы [Буеверов А.О., 2002; 2003; Надинская М.Ю., 2004; Mendez C., et al., 2005], разработаны эффективные методы этиотропной терапии, пересмотрены показания и схемы патогенетической терапии основных синдромов, позволяющих проводить эффективную профилактику осложнений, облегчающих течение болезни, улучшающих качество жизни больных [Ивашкин В.Т., 2004; Подымова С.Д., 2005; Malik A.H., Lee W.M., 2000].

Вместе с тем, несмотря на существенное продвижение вперед, многие вопросы патогенеза, клиники и лечения хронических диффузных поражений печени (ХДЗП) требуют дальнейшей теоретической проработки и перевода исследований в чисто практическую плоскость – совершенствование неинвазивных методов диагностики и разработки эффективных методов терапии, в частности такого важного с практической точки зрения синдрома, как портальная гипертензия, который наблюдается в разных степенях на определенных стадиях течения всех без исключения заболеваний печени, независимо от этиологии процесса.

Развитие синдрома портальной гипертензии тесно связано с хронизацией процессов повреждения печени, системными, эволюционно устоявшимися структурными изменениями ткани печени, в первую очередь развития фиброза печени, возникающего и прогрессирующего на фоне некровоспалительных явлений в печеночной паренхиме [Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., 2004; Асселла Т., и соавт., 2003]. Немаловажное значение имеет синдром портальной гипертензии и в развитии другого, не менее опасного симптомокомплекса - печеночной энцефалопатии, чреватого развитием печеночной недостаточности.

Много споров возникает при обсуждении клинического значения синдрома портальной гипертензии. Ряд экспериментальных и клинических иссле-

дований свидетельствуют о нарушениях портально-печеночного кровотока, возникающих уже на ранних стадиях развития острого или хронического патологического процесса в печени, которые часто предшествуют изменению функционального состояния органа, занимая одно из ведущих мест в патогенезе заболевания [Андреев Н.Г., 1991; Каплан Н.С., 1992; Логинов А.С., 1994].

Большое значение в настоящее время приобретает изучение межорган-ных связей и взаимодействий при ряде заболеваний и выработке на основе этого рациональных методов диагностики и оптимальных способов лечения больных [Панфилов Б.К. 1986; Маев И.В., 1989; Самсонов А.А., 1996; Мерзликин Л.А., 1997]. Имеются работы, подтверждающие изменения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях печени [Маев И.В., 1989; Мерзликин Л.А., 1997; Papper H., Underfried S., 1970; Bergofsky E.H., 1994; Hall J.S., 1986]. В то же время в доступной литературе отсутствует достаточное количество информации об особенностях центральной и печеночной гемодинамики у больных с разными формами диффузных заболеваний печени (хронические вирусные, алкогольные гепатиты, их смешанные формы, цирроз печени). Остаются малоизученными изменения портально-печеночного кровотока и микрогемодикуляции у больных хроническими вирусными и алкогольными гепатитами, циррозами.

Недостаточно сведений о наличии и степени корреляционных взаимоотношений между синдромом портальной гипертензии на ранних стадиях ее развития и латентной печеночной энцефалопатии, в том числе на фоне лечения заболеваний печени.

Не все однозначно с терапевтическими мероприятиями при хронических заболеваниях печени. Так, при отсутствии возможности проведения вирусологических и гистологических исследований терапия хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) носит по-прежнему эмпирический характер. Проблемы обусловлены как затруднениями в расшифровке вирусной этиологии процесса, так и факторами экономического и социального характера. Нет ясности и в вопросе о показаниях и противопоказаниях к противовирусной терапии при гепатитах и циррозе печени. Это затрудняет проведение прицельного, конкретизированного лечения [Хазанов А.И., 2002; Баркибаева Н.Р. и соавт., 2006].

Много неясного и в вопросе как лечить больных, у которых этиотропное лечение не дает эффекта, сопровождается выраженным побочным действием, вынуждающим прекратить лечение. Очевидно, что в данном случае сохраняет актуальность метаболическая гепатотропная терапия. Нет ясности в вопросе о сочетании с этиотропной терапией патогенетических методов лечения.

Нет данных, как может влиять данная терапия на качество жизни пациентов с хронической диффузной патологией печени и как долго такие больные могут поддерживать полноценный комплайнс, по какой причине его нарушают и каковы последствия.

Таким образом, все вышеизложенное определяет, что дальнейшая разработка и внедрение ранних методов неинвазивной диагностики гемодинамических нарушений для оценки прогноза и эффективности лечения у больных с

различными видами хронических гепатитов, при циррозе печени на ранних, латентных, стадиях его развития и разработка эффективных способов консервативной терапии, является чрезвычайно актуальной проблемой современной гепатологии.

Цель и задачи исследования. Исходя из вышеизложенного, **целью** нашей работы явилось уточнение клинических, лабораторных и инструментальных особенностей синдрома портальной гипертензии на ранних стадиях его развития у больных с вирусным, алкогольным и смешанным хроническим гепатитом и циррозом печени на доасцитической стадии, а также оценка эффективности его коррекции в составе комплексного лечения и разработка оптимальных способов поддерживающей терапии.

Поставленная цель определила следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ особенностей клинических проявлений, лабораторных и инструментальных показателей, течения синдрома портальной гипертензии, гемодинамических нарушений и микрогемодинамики у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной, алкогольной и смешанной этиологии.

2. Провести изучение межорганных связей и взаимодействий при хроническом гепатите и циррозе печени, в том числе изменений состояния сердечно-сосудистой системы, а также состояния органов эзофагогастроуденальной зоны, с целью выявления взаимосвязи патологических процессов протекающих в печени, пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке, в том числе с хеликобактерным поражением желудка и ДПК, для их коррекции в комплексе патогенетической санационной терапии.

3. Провести сравнительный анализ проявлений синдрома печеночной энцефалопатии у больных хроническими гепатитами и циррозом печени с явлениями портальной гипертензии с целью выявления дополнительных информативных показателей тяжести течения диффузных заболеваний печени, на ранних стадиях их течения, используемых для оценки эффективности терапии больных ХДЗП.

3. Дать сравнительный анализ качества жизни у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной, алкогольной и смешанной этиологии на ранних стадиях формирования синдрома портальной гипертензии и латентной стадии печеночной энцефалопатии с целью наиболее объективной оценки физического и психического здоровья пациентов ХДЗП.

5. Разработать оптимальные схемы коррекции гемодинамических нарушений, при синдроме портальной гипертензии у больных ХДЗП.

6. Провести клинико-функциональную оценку эффективности применения для стационарного (курсовое лечение) и амбулаторного лечения (поддерживающая терапия) синдромов портальной гипертензии, эндогенной токсемии (печеночной энцефалопатии), гепатопротекции, медикаментозных комплексов применяемых для патогенетической терапии ХДЗП. Предложить наиболее оптимальный комплекс для длительной поддерживающей патогенетической терапии больных ХДЗП.

7. Провести изучение степени обратимости синдрома портальной гипертензии, в зависимости от его выраженности в корреляции с биохимическими показателями фиброза, на фоне длительной терапии, направленной на коррекцию синдромов портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии и гепатопротекции.

Научная новизна исследования. В рамках данной работы впервые проведено комплексное исследование показателей портально-печеночного кровотока, выраженности синдрома печеночной энцефалопатии, биохимических маркеров поражения паренхимы печени у больных ХДЗП.

Впервые проведен анализ показателей качества жизни у больных хроническими заболеваниями печеночной паренхимы в зависимости от выраженности показателей портально-печеночного кровотока и синдрома печеночной энцефалопатии.

Впервые выявлены корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности гемодинамических показателей портальной гипертензии, нарушениями центральной гемодинамики и микроциркуляции, биохимическими маркерами, включая основной цитокиновый профиль, позволяющие объективно, на основе неинвазивных методик, осуществлять прогноз течения болезни, его обратимость.

Впервые проведено исследование сопутствующего хеликобактерного поражения гастродуоденальной зоны у больных с диффузными заболеваниями печени, сделана оценка его клинического значения у данных больных на основе результатов эрадикационной терапии.

Впервые проведена оценка клинико-биохимической эффективности для коррекции синдрома портальной гипертензии блокатора АТ₁-ангиотензиновых рецепторов лозартана, в том числе в составе комплекса длительной поддерживающей терапии синдромов портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии с анализом субъективных и объективных показателей, в зависимости от поддержки комплайнса, выявлены причины высокой и низкой эффективности предпринимаемых видов лечения.

Практическая значимость. В результате работы показано клинико-патогенетическое значение синдрома портальной гипертензии в течении диффузных заболеваний печеночной паренхимы, в оценке качества жизни и прогноза пациентов. Проведенные исследования показали, что прогрессирующий хронический воспалительно-фиброзный процесс в печеночной паренхиме уже на ранних этапах своего развития вызывает не только изменения портально-печеночной гемодинамики, но и системные нарушения кровотока, как в большом, так и малом кругах кровообращения, системе микрогемоциркуляции, сопровождается латентной печеночной энцефалопатией, которые в свою очередь способствуют дополнительному гипоксическому и токсическому повреждению тканей печени.

Комплексная оценка состояния органной и системной гемодинамики, выраженности синдрома печеночной энцефалопатии, биохимических маркеров воспалительно-фиброзных изменений в печени у больных с диффузными заболеваниями печени, основанная на использовании неинвазивных методов

исследования, позволяет своевременно обнаружить возникающие при хронических гепатитах и циррозе печени еще на доасцитической стадии гемодинамические сдвиги, коррелирующие с тяжестью течения болезни.

Неинвазивные методики позволяют проводить объективный мониторинг за состоянием основных констант организма и печени, определяющих течение болезни и прогноз. Оценка изменений в динамике портально-печеночного кровотока у больных с хронической патологией печени позволяет проведение рациональной длительной поддерживающей патогенетической терапии, основы сохранения должного качества жизни пациентов на длительный срок.

Своевременно проведенная эрадикационная терапия *H. pylori* у больных с сопутствующим хеликобактерным гастродуоденитом, язвенной болезнью, позволяет предупредить возможные осложнения (суммация факторов агрессии реализует возможность деструктивных процессов в гастродуоденальной зоне) и улучшает качество жизни пациентов.

Длительный курс поддерживающей патогенетической терапии, включающей эффективное средство коррекции портально-печеночных гемодинамических нарушений (пропранолол, лозартан или эналаприл), гепатопротектор (эссенциале Н) и препарат, купирующий явления ПЭ – дюфалак, у больных ХДЗП позволяет достоверно уменьшить частоту рецидивирования клинических симптомов, приводит к улучшению биохимических показателей, стабилизации явлений воспаления и фиброза, стабилизации печеночной гемодинамики, уменьшению прогрессирования явлений печеночной энцефалопатии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 33 научные работы.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-теоретической конференции, посвященной памяти доктора медицинских наук Л.Н. Лозовецкой (Москва, 2001г.); на I Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» (Москва, 2002 г.); на научно-практической конференции, посвященной 60-летию Главного клинического госпиталя МВД России «Актуальные вопросы клинической медицины» (Москва, 2002 г.); на Девятой Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2004 г.); на 7-ой Международной научно-технической конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» (Владимир, 2006 г.); на Двенадцатой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2006 г.); на расширенном совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии и кафедры госпитальной терапии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета 10 мая 2007 года.

Внедрение. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы терапевтических отделений медико-санитарной части № 33 Департамента здравоохранения города Москвы, терапевтического и гастроэнтерологического отделений ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, в учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета – «Руководство по пропедевтике внутренних болезней», Москва, 2006. Глава V. Обследование органов желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Диагностика основных клинических синдромов

при заболеваниях органов пищеварения. (Под редакцией проф. И.В.Маева), используются в лекциях, семинарах и практических занятиях со студентами, интернами, клиническими ординаторами, слушателями сертификационных курсов ФПДО МГМСУ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», шести глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа изложена 415 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 53 рисунками. Библиография включает 322 источника (148 работ отечественных и 174 зарубежных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для решения поставленных задач за период с 1995 по 2005 год нами было обследовано 423 пациента с хроническими диффузными заболеваниями печени (гепатитом и циррозом печени) с клинико-биохимическими признаками активного процесса. Больные с циррозом печени на доасцитической стадии (класс А по Чайлду-Пью). Больные с хроническими диффузными заболеваниями печени были распределены на 11 групп, в зависимости от этиологии и вида поражения печени (рис. 1).

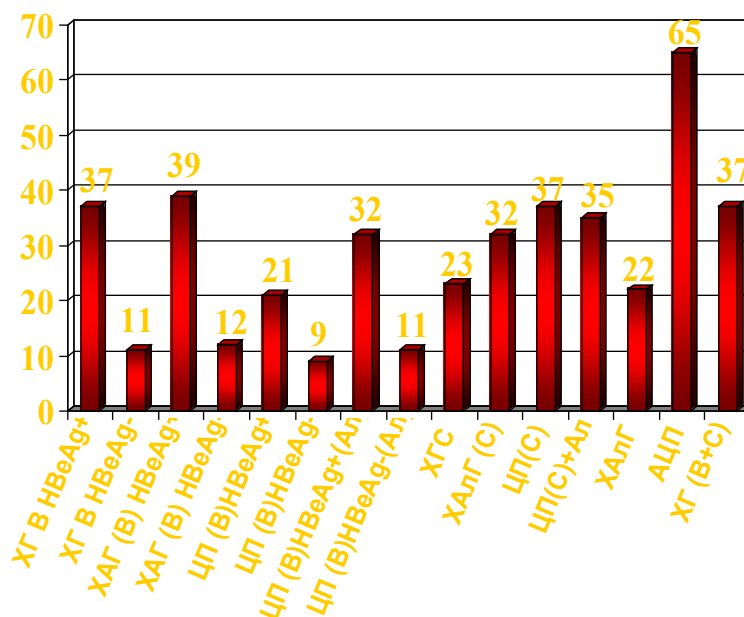


Рис. 1. Распределение больных по группам (чел.)

1. хронический гепатит В (HBeAg+ позитивный) и (HBeAg- негативный)
2. больные хроническим алкогольным гепатитом, инфицированные вирусом гепатита В (HBeAg+)
3. больные хроническим алкогольным гепатитом, инфицированные вирусом гепатита В (HBeAg-)
4. цирроз печени на фоне гепатита В (HBeAg+, позитивный) и (HBeAg- негативный)

5. цирроз печени на фоне гепатита В (HBeAg+, позитивный) в сочетании с алкогольным поражением печени и (HBeAg-, негативный) в сочетании с алкогольным поражением печени
6. хронический гепатит С (ХГС)
7. больные хроническим алкогольным гепатитом, инфицированные вирусом гепатита С (ХГС+Ал)
8. больные циррозом печени, инфицированные вирусом гепатита С (ЦПС)
9. больные алкогольным циррозом печени, инфицированные вирусом гепатита С (ЦПС+Ал)
10. хронический алкогольный гепатит (ХАлГ)
11. алкогольный цирроз печени (АЦП)

Критериями включения больных в исследование являлись:

- доказанная вирусная (признаки репликации вируса), алкогольная или смешанная этиология заболевания;
- доказанные признаки цирроза печени на доасцитической стадии (класс А по Чайлду-Пью);

Критериями исключения являлись:

- терминальная стадия алкогольного гепатита (по индексу Маддрея более 32);
- декомпенсированный цирроз с признаками асцита;
- тяжелая сопутствующая органическая патология, конкурирующая с основным заболеванием (на основании данных анамнеза, физических методов исследования, ЭКГ в покое, холтеровского мониторирования, рентгеновского исследования, эхокардиографии, эзофагогастродуоденоскопии);
- признаки аутоиммунной, лекарственной, токсической и врожденной, генетически детерминированной патологии печени (болезнь Вильсона-Коновалова, идиопатический гемохроматоз, дефицит α_1 -антитрипсина), вторичного поражения печени у больных хроническими заболеваниями билиарного тракта (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, стенозирующий папиллит, язвенная болезнь, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), в том числе, сопровождающиеся внепеченочной обструкцией воротной вены;
- первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, саркоидоз;
- синдром Бадда-Киари;
- миелопролиферативные заболевания;
- все случаи внепеченочной обструкции воротной вены связанные с последствиями травм, хирургических вмешательств, тромбо-

зом воротной вены, опухолевой патологией, врожденными аномалиями развития;

В связи с малочисленностью в разработку также не включались больные вирусным гепатитом В с наличием дельта-агента.

В подавляющем большинстве случаев хронические диффузные заболевания печени регистрировались у лиц мужского пола - 92,2% (рис. 2).

Возраст пациентов колебался от 18 до 59 лет (средний возраст $39,7 \pm 1,9$). Средний возраст больных хроническим гепатитом – $30,5 \pm 1,7$ лет, циррозом печени – $37,4 \pm 1,6$ лет.

В качестве контрольной группы (КГ) обследовано 30 здоровых лиц со средним возрастом $44,8 \pm 4,3$ года, не имевших жалоб и какой-либо хронической патологии.

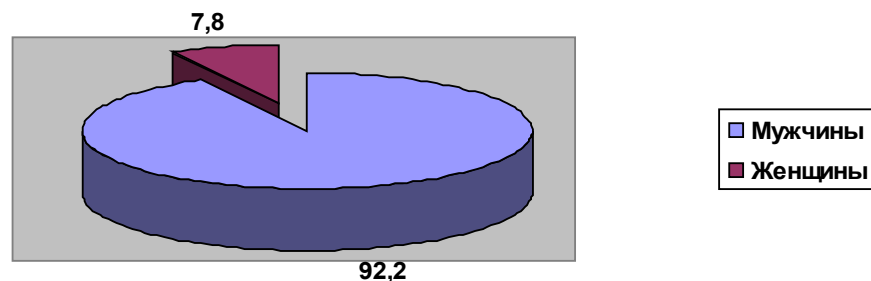


Рис. 2. Частота регистрации диффузных заболеваний печени у лиц мужского и женского пола (%).

Всем больным были проведены клинические и специальные методы исследования, традиционно проводимые больным ХДЗП, для оценки характера заболевания, выраженности синдромов поражения печеночной паренхимы, оценки состояния пищевода, желудка, ДПК, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Все пациенты были обследованы по стандартному плану клинических процедур, предпринимаемых при подозрении на наличие синдрома портальной гипертензии, в который дополнительно включались лабораторные и инструментальные методы в соответствии с задачами настоящей работы:

- тщательный сбор анамнеза (наличие у больного цирроза или хронического гепатита, указание на злоупотребление алкоголем) и классическое физическое исследование больного с верификацией клинических проявлений синдрома портальной гипертензии (осмотр кожных покровов, выявление желтушности, печеночных стигматов, живота, расширенной венозной сети, гепатоспленомегалии, асцита, варикозного расширения вен аноректальной области с дифференциацией от простого геморроя).
- Оценка критериев качества жизни по шкале SF-36.

Определялось психическое здоровье (ПЗ), ролевое функционирование (РФ), обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование (СФ); жизненная активность (ЖА), физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование (РФ), обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли (других выраженных физических симптомов при их наличии) (ИБ), общее состояние здоровья.

- Лабораторная диагностика.

Клинические анализы: крови (расширенный), включая показатели свертывания и реологии крови; мочи;

Биохимический анализ крови и мочи по традиционной программе, дополнительно включая: анализ на сывороточное железо, церулоплазмин в сыворотке крови, α 1-антитрипсин (последние два показателя у ряда больных, при необходимости), факторы TNF α ; TGF β ; IL-8; IL-10 (в периферической крови иммуноферментным методом), метаболиты оксида азота - нитриты (NO $_2^-$) и нитраты (NO $_3^-$) в моче при помощи реакции Грисса (восстановление NO $_3^-$ в NO $_2^-$ кадмием).

- Проведение тимол-вероналовой пробы;
- Вирусологическая диагностика.

Признаками хронического вирусного гепатита В (без дельта-агента) являлось: наличие HBsAg, anti-HBc IgM, HBcorIgG, HBV ДНК. При HBeAg-положительном фазу репликации вируса квалифицировали по обнаружению HbsAg, HBeAg, anti-HBc IgM, anti-HBc (суммарные), HBV ДНК. При HBeAg-негативном, - по обнаружению - HbsAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc (суммарные), HBV ДНК.

Признаками хронического вирусного гепатита С являлось: наличие в сыворотке крови anti-HCV и HCV РНК, обнаруживаемые в том числе в фазу репликации. Для качественного обнаружения РНК вируса гепатита С применялась тест-система для верификации РНК HCV (метод обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции HCV). Ряду больных, методом ПЦР-диагностики определяли РНК HCV в плазме крови количественно.

Учитывая, что данное исследование учитывало анализ случаев заболевания вирусным гепатитом С 20-10 летней давности, времени когда в нашей стране, в основном, был распространен генотип вируса 1b, а его определение было недоступно, то в дальнейшее исследование (при возможности определения генотипа) включались только пациенты с указанным генотипом.

Кроме того, с целью дифференциального диагноза проводилось:* определение анти-HDV, HDV РНК, анти-CMV, CMV ДНК, анти-EBV, EBV-ДНК, анти-ВИЧ, реакция Вассермана, исследование антинуклеарных антител (ANA), антигладкомышечных антител (SMA), антител к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), антимитохондриальных антител (AMA), антинейтрофильных цитоплазматических антител р-типа (p-ANCA); исследование нуклеиновых

* Применяемые нами исследования для дифференциального диагноза ХДЗ печени предложены метод. рекомендациями под ред. акад. РАМН В.Т.Ивашкина и акад. РАМН Н.Д.Ющука (2003) и утверждены МЗ и СР РФ.

кислот вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса (CMV), вирусов герпеса 1 и 2 типов (HSV).

Вирусологическая диагностика проводилась в лаборатории «Гемотест» г.Москва, методом ИФА диагностики второго поколения и ПЦР – диагностики.

Исключение лекарственного поражения печени проводилось с помощью алгоритма, предложенного Т.Е.Полуниной (2000), складывающегося из двух этапов: первый - анализ данных общеклинических методов исследования и лабораторно-инструментальный скрининг; второй – назначение и анализ специальных лабораторно-инструментальных методов исследования.

- Инструментальная диагностика:
- Рентгенологическое исследование брюшной и грудной полостей, КТ, МРТ (для дифференциальной диагностики состояний включенных в список исключаемых из настоящего исследования, в первую очередь заболеваний опухолевой природы, в том числе органов средостения, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гнойного холангита, и др.).
- ультразвуковое исследование сердца и брюшной полости, доплер-ультрасонография сосудов портальной зоны, радиоизотопное исследование печени; реографическое исследование печеночного кровотока;

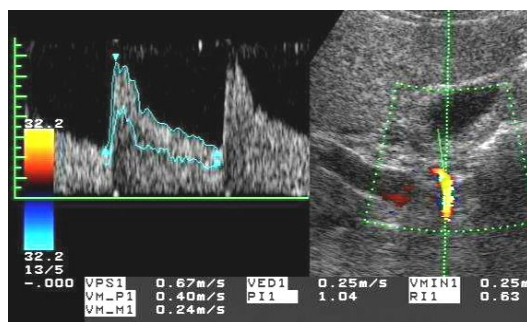


Рис. 3. Визуальная картина с оптимальной позицией для исследования сосудов печени и определения скоростных показателей воротного кровотока

- биомикроскопия конъюнктивы глазного яблока с помощью щелевой лампы «ЩЛТ»
- эзофагогастродуоденоскопия (лапароскопия) с биопсией и гистологическим исследованием на морфологию слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК, а также на *H.pylori* (урезазным дыхательным тестом с мочевиной, меченной изотопом углерода ¹³C);
- ректосигмоскопия/колоноскопия (при необходимости);

- пункционная биопсия печени (выполнялась в сложных диагностических случаях, в том числе для выявления морфологических признаков хронического гепатита, алкогольной болезни печени и их дифференцировки, верификации цирротической трансформации печени).

Диагноз хронического гепатита ставился в соответствии с критериями ВОЗ (повышение активности аминотрансфераз не более чем в 10 раз и сохранялось в течении 6 месяцев по данным поликлиники) и с учетом комплексного клиничко-лабораторного обследования, включающего в себя данные клинического осмотра в динамике, данные ультразвукового исследования, сцинтиграфии печени, биохимических показателей в динамике, маркеров вирусных гепатитов, данных морфологического исследования печени.

Цирроз печени у больных диагностировался по результатам анализа общего белка и белковых фракций (в исследование не включались пациенты с гамма-фракцией глобулинов более 25%), значений протромбинового индекса (не менее 70%), количества тромбоцитов крови (не менее 180 тыс.), результатам морфологического исследования печени.

Фазу процесса, активность определяли по комплексу клинических, биохимических маркеров (уровень маркеров мезенхимального воспаления, гепатоцеллюлярной недостаточности, эндогенной токсемии) и данным морфологического исследования. По данным морфологии также оценивали степень фиброза и наличие трансформации в цирроз - расчет индекса гистологической активности (ИГА) по R. Knodell. Количественную оценку фиброза проводили по Ishak K.G. и соавт. (1995).

Морфологическая характеристика хронического гепатита В: наличие в биоптатах печени дистрофических изменений (преобладание гидропической дистрофии над баллонной), присутствие «матовостекловидных» гепатоцитов – маркеров HBsAg (рис. 4).

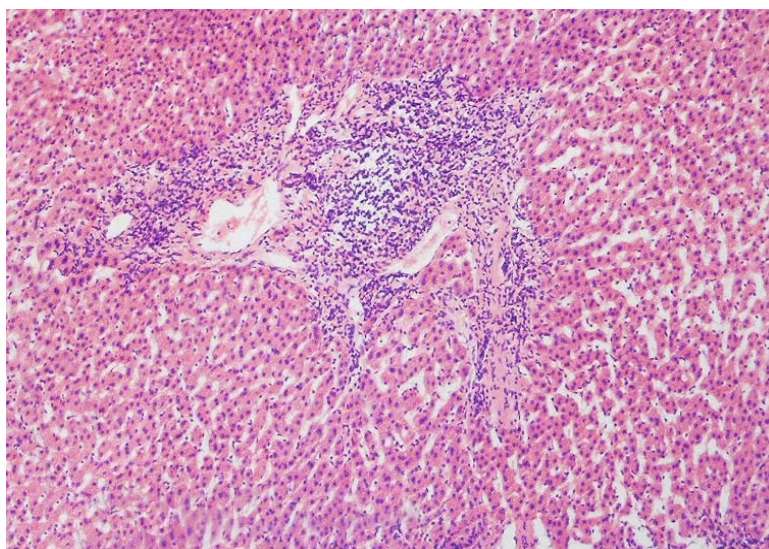


Рис 4. Гистологическая картина хронического вирусного гепатита В

Б-ой К. 49 л. Выраженная лимфомакрофагальная инфильтрация портального тракта, расширение портального поля, ступенчатые некрозы. Окраска гематоксилином и эозином. X100

Морфологическая характеристика хронического гепатита С: наличие крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, плотной лимфоидной инфильтрации в портальных трактах, иногда с образованием лимфоидных узелков, а также перипортальной зоны. Имеются признаки прогрессирующего фиброза. Ступенчатые некрозы, как правило, выражены слабо, а мостовидные некрозы регистрируются довольно редко. Кроме того, для данной формы гепатита характерно наличие негнойного холангита с лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией стенок желчных протоков (рис. 5).

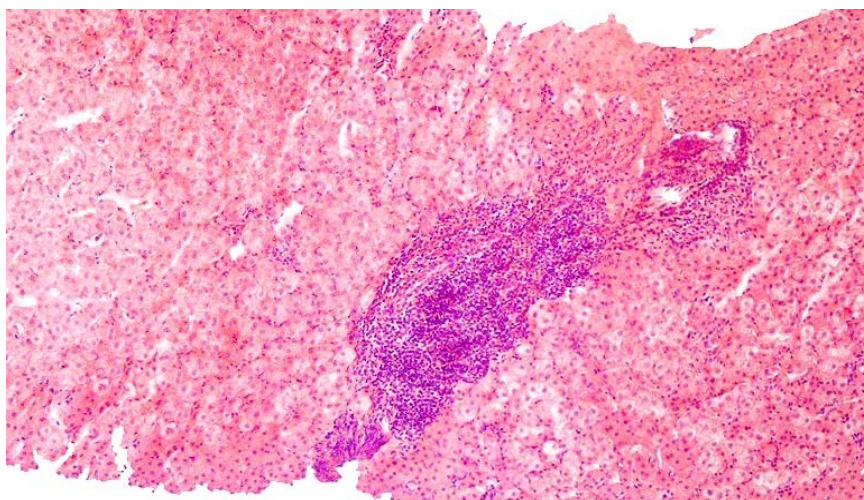


Рис 5. Гистологическая картина хронического вирусного гепатита С.

Б-ной Л. 42 г. Выраженная клеточная инфильтрация портальных трактов с формированием лимфоидного фолликула.

Морфологическая характеристика алкогольной болезни печени: картина «алкогольного стеатогепатита» (рис 6).

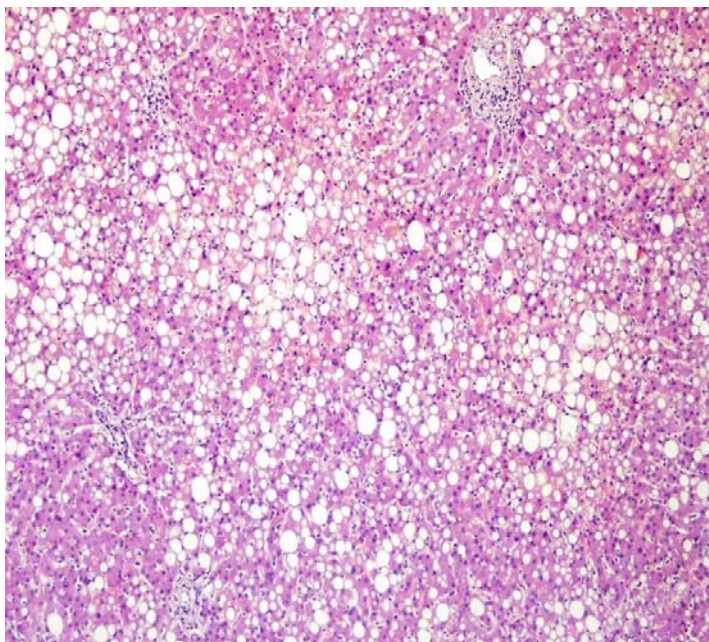


Рис 6. Гистологическая картина алкогольного поражения печени.

Б-ной Ф. 51 г. Жировой гепатоз. Крупновезикулярная и вакуольная дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. X100

Гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии, степень выраженности зависит от активности, остроты процесса. В цитоплазме гепатоцитов выявляется гиалин – тельца Мэллори (эозинофильные включения из компонентов цитоскелета). Характерна также разной степени выраженности инфильтрация печеночных долек нейтрофилами, некрозы в очагах инфильтрации, а также, перивенулярный и перисинусоидальный фиброз. Воспалительная инфильтрация и явления фиброзирования отмечаются также и в портальных трактах.

Статистическая обработка данных проводилась традиционным методом вариационной статистики с расчетом t – критерия Стьюдента и оценкой достоверности p ($< 0,05$). Кроме, того, проводился корреляционный анализ с использованием стандартной компьютерной программы Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ распределения больных ХДЗП показал, что на стадии ХГ процент выявления вирусных и алкогольных поражений печени, включая сочетанные формы, практически равны, составляя 49,3 и 50,7% случаев, соответственно. Обнаружено, что формирование цирроза печени при алкогольном ее поражении, включая сочетанные формы заболеваний, возникает в два раза чаще, чем при процессе вирусной этиологии. Среди лиц с хроническими вирусными гепатитами без ассоциации с алкогольным фактором количество больных с HBeAg больше чем в два раза превышало долю пациентов с HCV, причем в фазу цирроза печени данное соотношение менялось в противоположную сторону, выявляя преобладание среди больных вирусными циррозами пациентов с поражением печени вирусом гепатита С.

Анализ клинической картины ХДЗП, выявил в 22,7% бессимптомное или стертое течение заболеваний, причем процент бессимптомного и малосимптомного течения болезни несколько выше при хроническом гепатите, чем при циррозе печени, соответственно 35,7 и 10% случаев, а латентное течение более характерно для цирроза печени на фоне поражения органа вирусом гепатита В.

Бессимптомное течение болезни в большинстве случаев наблюдалось у пациентов с хроническим гепатитом в неассоциированных, изолированных формах. В полтора-два раза реже бессимптомное течение обнаруживалось у пациентов с вирусными гепатитами сочетанного (B+C) характера, при HBeAg-негативном типе гепатита, а также при ассоциации вирусного гепатита В, независимо от вида по наличию HBeAg, с алкогольным поражением.

Среди субъективной симптоматики, не зависимо от характера поражения печени, чаще всего (80 – 97% случаев) обнаруживались жалобы на немотивированную слабость, причем наивысший процент жалоб астено-вегетативного характера (94,5 и 94,2%), наблюдался при вирусном циррозе на фоне HCV и ЦП на фоне HCV в ассоциации с алкогольным поражением печени, соответственно.

Частота выявления жалоб на диспепсический синдром была достоверно выше при ассоциации поражения печени с алкогольным фактором. Часто (86,4%) регистрировался диспепсический синдром и при сочетанном вирусном гепатите (В+С).

При хроническом гепатите В астено-вегетативный симптомокомплекс в два раза чаще наблюдался у HBeAg-негативном поражении печени (90,0 и 45,9%, соответственно) и в полтора раза чаще при HBeAg-негативном, но при ассоциации с алкоголем (46,2 и 75,0%, соответственно). При циррозе печени на фоне HBV, как без алкогольной ассоциации, так и при ее наличии процент регистрации астено-вегетативных явлений был на уровне 80-90% случаев.

Реже всего астено-вегетативная симптоматика обнаруживалась у пациентов с «чистым» хроническим алкогольным гепатитом – 22,7% случаев, а диспепсический синдром реже отмечался у больных HBV без алкогольной ассоциации.

Болевой синдром наиболее часто (59,6% случаев) локализовался в правом подреберье, носил типичный висцеральный характер и был связан с растяжением капсулы печени.

Реже всего болевой синдром наблюдался у пациентов с алкогольным циррозом печени, без ассоциации с вирусным поражением (7,6%), а также при HBV (HBeAg-позитивный, без ассоциации с алкоголем) – 8,1%. В подавляющем же большинстве случаев болевой синдром наблюдался на уровне 60-70%, локализовался в эпигастрии и носил умеренный характер.

Типичный «поздний» болевой синдром наблюдался в целом у 15,1% пациентов с ХДЗП. Очевидно, что данные болевые ощущения связаны с явлениями сопутствующего хронического гастродуоденита, эрозивно-язвенного поражения двенадцатиперстной кишки, часто наблюдаемого у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

Таким образом, среди субъективной симптоматики ХДЗП на первый план выходят симптомы общего характера, свидетельствующие о наличии общей дезадаптации вегетативной регуляции у данных больных, а также о наличии нарушения пищеварительной функции печени.

Следует отметить, что ХДЗП в 96,2% случаев сопровождается комплексом показателей (шкала SF-36), указывающих на снижение жизненной, трудовой активности, в целом. Анализ исследования показателей качества жизни у пациентов с ХГ и ЦП выявил депрессию показателей физического и психического здоровья у больных хроническим гепатитом, в 95,3% случаев (рис. 7), а у больных циррозом печени у – 97,1% пациентов (рис. 8).

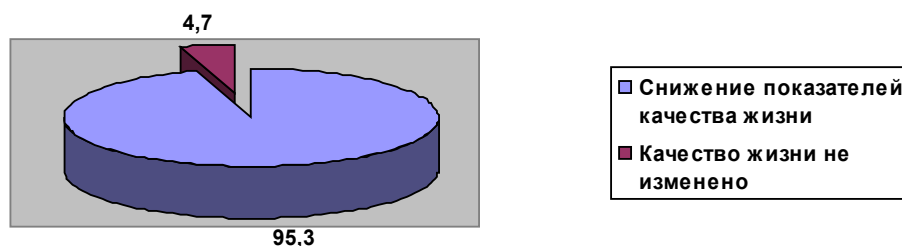


Рис. 7. Частота регистрации сниженного качества жизни у больных хроническим гепатитом (%).

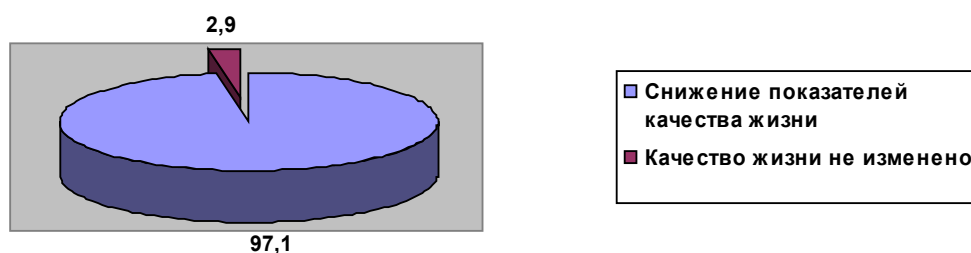


Рис. 8. Частота регистрации сниженного качества жизни у больных циррозом печени (%).

Подробный анализ факторов ухудшающих качество жизни пациентов с ХДЗП, вне рамок опросника SF-36, показало, что пациенты с хроническими гепатитами и циррозом, в подавляющем большинстве вирусного происхождения, были озабочены в 45,9% случаев необходимостью материальных затрат на лечение и обследования. У 68,8% пациентов значительное снижение качества жизни связано с необходимостью диетических ограничений, 68,4% пациентов отметили практически, постоянно плохое настроение, подавленность, депрессию и плохой сон. У 55,4% больных имела место повышенная раздражительность. Кроме того, больше чем у половины пациентов качество жизни страдало из-за явлений диспепсического характера.

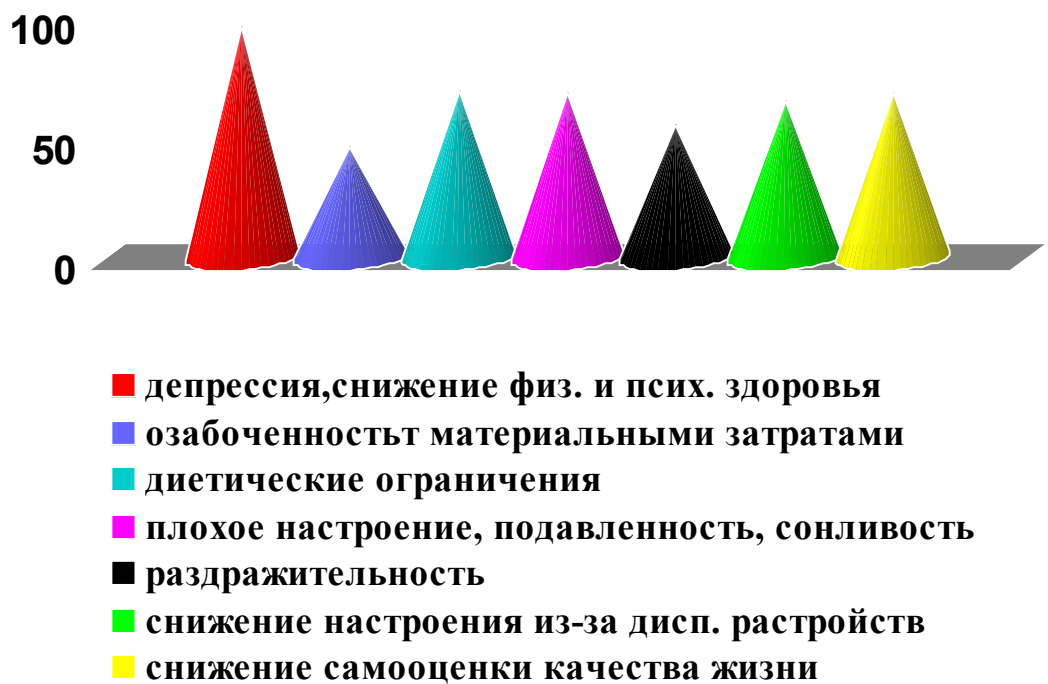


Рис. 9. Анализ исследования показателей качества жизни у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (%)

Наиболее выраженным оказалось снижение качества жизни у пациентов с алкогольным циррозом печени, как в ассоциации с HCV, так и без последней, а наилучшие показатели получены у пациентов с HBV-инфекцией без ассоциации с алкогольной составляющей и при HBeAg-позитивном типе.

Анализ данных объективного статуса показал, что в целом, цирроз печени несколько реже, чем хронический гепатит (приоритет за HBV), сопровождался симптомом гепатомегалии и чаще был ассоциирован со спленомегалией, не зависимо от этиологии заболевания. Причем среди больных с циррозом печени уровень регистрации данного симптома оказался не ниже 80%, а максимум – 95,2% зарегистрирован у больных циррозом печени, инфицированных вирусом гепатита В (HBeAg-позитивный вариант). При хроническом гепатите частота выявления спленомегалии находилась в пределах 20-44% случаев.

Так называемые «печеночные знаки» в подавляющем большинстве обнаружены у пациентов циррозом печени алкогольной этиологии, в ассоциации с HBV, при обоих его типах и у больных ЦП на фоне HCV в ассоциации с алкоголем. Реже всего данные симптомы наблюдались у больных с HCV, HCV+HBV и HBV (HBeAg-позитивный вариант) в ассоциации с алкогольным фактором (соответственно 17,3, 16,2 и 17,9%).

Симптом желтухи и кожный зуд отчетливо были ассоциированы в первую очередь с алкогольным поражением печени, больше у больных циррозом.

Симптом метеоризма положительно коррелировал с явлениями диспепсии у пациентов с ЦП, инфицированных вирусом гепатита С, как без алкогольной ассоциации, так и с наличием последней, а также у пациентов с алкогольным циррозом печени (соответственно $r = 0,559, < 0,05$ и $r = 0,773, p < 0,01$ и $r =$

0,845, $p < 0,01$). Одновременно выявлялась достоверная положительная корреляция между явлениями спленомегалии и выраженностью явлений метеоризма в группе больных алкогольным циррозом печени в «чистом» виде, при ассоциации с HCV, а также у пациентов с циррозом печени, ассоциированным с HCV (соответственно $r = 0,484, < 0,05$; $r = 0,501, < 0,05$; $r = 0,678, < 0,05$).

По-видимому, на выраженность данного явления оказывают влияние гемодинамические расстройства при данной патологии, что подтверждается наличием достоверной корреляционной взаимосвязи между признаками косвенно свидетельствующими о перегрузке портального кровотока, наиболее рельефно выраженных у больных с признаками ЦП. По-видимому, явления метеоризма у пациентов с ХДЗП могут быть связаны и с явлениями вторичной панкреатогенной недостаточности.

По результатам показателей клинического анализа крови наличие алкогольной компоненты у больных ХДЗП, в целом, сопровождалось увеличением частоты выявления анемического гематологического синдрома по сравнению с чисто вирусными ХДЗП, причем при гепатитах и циррозах печени у больных инфицированных вирусом гепатита В частота выявления анемии была реже, чем у больных инфицированных вирусом гепатита С.

Наибольшая частота выявления симптома лейкопении отмечалась также как и анемии у больных с циррозом печени, ассоциированным с HCV и алкогольным. Подобная динамика была выявлена и по частоте выявления тромбоцитопении, с той лишь разницей, что наиболее часто (33,5%) данный симптом наблюдался у больных с «чисто» алкогольным циррозом.

Анемия и тромбоцитопения у больных с ХДЗП вирусной этиологии, по видимому, связаны с проявлениями аутоиммунной цитопении, в рамках общего цитопенического синдрома [Апросина З.Г., 1996; Крель П.Е., 1998; Арямкина О.Л. и соавт., 2003] или дисгемопоза [Лукина Е.А. и др., 1999]. Кроме того, доказана репликация вируса гепатита В в моноклеарах и костном мозге [Yoffe B. et al., 1990].

Лейкоцитоз в целом у больных ХДЗП выявлялся значительно реже, главным образом при наличии цирроза печени в ассоциации с алкогольным фактором и как правило был связан с вторичным вовлечением в процесс желчевыводящих путей и поджелудочной железы, особенно на фоне продолжающегося употребления алкоголя.

Ультразвуковое сканирование печени у больных ХДЗП чаще выявляло гепатомегалию у больных хроническим гепатитом (86 - 100% пациентов HCV и «чистым» алкогольным гепатитом). При циррозе печени гепатомегалия выявлялась реже. Увеличивала частоту выявления гепатомегалии у больных циррозом печени алкогольная ассоциация поражения.

Изучение сосудистой системы печени при циррозе, не зависимо от этиологии процесса, выявляло исчезновение ветвей воротной вены мелкого калибра на периферии органа, сужение и уменьшение количества ветвей воротной вены, практически исчезновение разграничения по плотности перипортальных полей и паренхимы печени. Вместе с тем потери, эхографически, сосудистой структу-

ры печени, «обрубленности» венозной системы, мы не выявили ни в одном проценте случаев.

«Негативный» тип вирусного гепатита В, при наличии признаков цирроза, в полтора раза чаще сопровождался характерными эхографическими признаками последнего при сопутствующем алкогольном поражении печени. В целом же, сочетанное вирусное и алкогольное поражение печени несколько чаще сопровождалось появлением ультразвуковых признаков цирротической трансформации печени при циррозе класса А по Чайлду-Пью.

Средний уровень регистрации спленомегалии был 20-30%, с некоторой тенденцией к увеличению у больных с сочетанием вирусного поражения печени с алкогольным, особенно заметное, достоверное, при поражении печени вирусом гепатита С и HCV, ассоциированным с алкогольным фактором (17,3 и 40% случаев, соответственно). Кроме того, спленомегалия у больных хроническим гепатитом В достоверно чаще регистрировалась при отсутствии HBeAg, не зависимо от алкогольной ассоциации.

При циррозе печени спленомегалия являлась, стабильным признаком с выявлением на уровне 88,8 - 98% случаев, не зависимо от этиологии поражения печени.

Анализ данных активности процесса воспаления по материалам гистологического исследования печеночной ткани показал, что при хронических гепатитах и циррозах, чаще при HBV-инфекции негативного типа по HBeAg, а также при ассоциации с алкогольным фактором, независимо от вида вирусной инфекции, наблюдается активность процесса воспаления на уровне до 11,9 баллов по шкале R.Knodell. При циррозе печени активность воспаления ниже чем при хроническом гепатите, а минимальная активность регистрировалась на уровне около 5 баллов и характеризовала вирусный гепатит С, вне ассоциации с алкоголем.

При ХГ минимальный уровень фиброза регистрируется у больных с HBV-инфекцией при позитивном типе по HBeAg и вне ассоциации с алкоголем, а максимальный уровень фиброза коррелирует с алкогольным фактором.

Биохимическое исследование у больных ХДЗП определило, что сывороточный уровень общего билирубина во всех группах был достоверно выше контрольных цифр, а имеющаяся тенденция к росту билирубина, в основном за счет его прямой фракции, заметно связана с алкогольной этиологией процесса в печени, как у больных с хроническим гепатитом, так и циррозом. Различия наиболее заметны у пациентов с циррозом печени, ассоциированным с HBV-инфекцией (в 1,7 раза) и у больных хроническим гепатитом С (разница 2,1 раза). В полтора раза выше оказался уровень билирубина крови и у пациентов с микстинфекцией (В+С), по сравнению с моно-вирусным поражением печеночной паренхимы воспалительным процессом (различия достоверны).

Обнаруженная достоверная тенденция к увеличению уровня сывороточного билирубина (общего и прямого) у всех больных с алкогольным поражением печени, согласуется с результатами, полученными О.П.Шарафеевой (2005) при исследовании больных с циррозом печени, ассоциированным с HCV инфекцией, что, по-видимому, свидетельствует об алкогольном компоненте, как о фак-

торе риска более выраженного поражения гепатоцитов, как при хроническом гепатите, так и при циррозе печени, независимо от этиологии и характера процесса.

Анализ активности трансаминаз, наряду с подтверждением известных закономерностей о наличии преобладающего повышения АсАТ над АлАТ и соответственно повышения коэффициента Де-Ритиса у пациентов с алкогольной составляющей, не зависимо от характера вирусного поражения печени, выявил некоторые особенности. Так у пациентов с хроническим гепатитом В и алкогольной ассоциации, при позитивном типе, достоверно, отмечено преобладание уровня АлАТ над уровнем АсАТ.

При циррозе печени уровни данных ферментов достоверно не отличались, а коэффициент Де-Ритиса составил $1,0 \pm 0,08$ и $0,9 \pm 0,04$, соответственно при позитивном и негативном типах HBV ЦП.

В целом, частота повышения уровней АлАТ, кроме больных с «чистым» алкогольным циррозом печени, колебалась в зависимости от этиологии процесса незначительно, на уровне 60-90% случаев. При указанном алкогольном циррозе – 32,3% случаев. Средние уровни АсАТ и АлАТ во всех обследуемых группах были достоверно выше контрольных показателей, достигая максимума по АсАТ у пациентов с алкогольным циррозом («чистый») и алкогольным циррозом печени, ассоциированным с HBV негативным типом (соответственно $147,24 \pm 14,1$ Е/л и $142,3 \pm 12,6$ Е/л). Минимальные значения уровня аспарагиновой трансаминазы выявлены у пациентов с HBV позит. типом, без алкогольной составляющей ($51,46 \pm 8,7$ Е/л).

Максимальные уровни АлАТ обнаружены при ЦП на фоне HBV-инфекции, негативном типе – $132,5 \pm 13,4$ Е/л и хроническом гепатите С с алкогольной составляющей ($131,41 \pm 10,6$ Е/л).

Таким образом, опираясь на плазменные уровни трансаминаз при ХДЗП, можно говорить, что данные ферменты остаются специфичными маркерами вирусного гепатита (преимущественно АлАТ) и алкогольного поражения (преимущественно АсАТ), что согласуется с данными полученными Л.Б. Лазебником и соавт. (2003). В целом же, гиперферментемия как показатель активности более свойственна хроническому гепатиту, а при циррозе наблюдается в лучшем случае у половины пациентов. Уровень трансаминаз, преимущественно АлАТ, при микст-гепатите (В+С) превышает таковой при моно-процессах, в том числе и при наличии алкогольной составляющей (при HBV-инфекции) или приближаясь к уровню у больных с HCV, ассоциированного с алкогольной составляющей, что, по-видимому, свидетельствует о более активном течении микст-инфекции.

Таким образом, указанные закономерности, еще больше подтверждают, что уровень трансаминаз не только тонко отражает особенности течения в разные возрастные периоды больных, но и зависит от длительности и тяжести течения процесса в печени.

Повышение уровня щелочной фосфатазы чаще всего (на уровне 63-77% случаев) регистрировалось у пациентов с алкогольным гепатитом, в том числе в ассоциации с HCV и алкогольным циррозом печени, в том числе в ассоциации с HBV (негат. тип) и HCV. Повышение уровня гаммаглутамилтранспептидазы

γ ГТП было наивысшим у больных в ассоциации с HCV и алкогольным циррозом печени ($230,8 \pm 12,9$ Е/л), с хроническим гепатитом В, негат. тип и алкогольной составляющей ($227,6 \pm 2,8$ Е/л) и у пациентов с алкогольным циррозом печени, инфицированных вирусом гепатита В ($223,4 \pm 7,1$ Е/л), подтвердив таким образом имеющиеся литературные данные о том, что данный показатель является основным маркером употребления алкоголя [Шарафеева О.П., 2005].

Гипоальбуминемия также, значительно чаще наблюдалась при циррозе печени. Самый минимальный А/Г коэфф. зарегистрирован у больных с алкогольным циррозом печени, инфицированных вирусом гепатита С и **алкогольным циррозе печени**, соответственно $0,5 \pm 0,08$ и $0,6 \pm 0,09$. Во всех остальных случаях А/Г коэфф. регистрировался на уровне $0,8-1,2$, что согласуется с данными, полученными в последнее время, по взаимосвязи неблагоприятного течения заболеваний печени, в частности алкогольного гепатита, с нарушением белковообразовательной функции печени, проявляющейся гипоальбуминемией (Пехташев С.Г. и соавт., 2001) Обнаружение нами у обследованных пациентов альбуминов крови при алкоголь-ассоциированных ХДЗП на пограничном уровне свидетельствует о том, что данные пациенты входят в группу риска на предмет неблагоприятного исхода процесса при его дальнейшем прогрессировании без лечения.

Таким образом, уровень альбуминов крови должен всегда отслеживаться как маркер течения болезни и прогноза, особенно у больных с алкоголь-ассоциированной патологией печени.

Оксид азота вовлечен во многие регуляторные, защитные, адаптогенные процессы в организме человека, в том числе и во многие патофизиологические механизмы у больных ХДЗП. Исследование мочевой экскреции нитритов и нитратов у больных с ХДЗП обнаружило, что частота выявления повышенной экскреции у пациентов с хроническим гепатитом колебалась в диапазоне - $40,5\% - 72,2\%$, достигая больших значений при хроническом алкогольном гепатите. Частота повышенной экскреции нитратов и нитритов с мочой при циррозе печени была также несколько более высокой при ассоциации вирусного поражения и алкогольного фактора.

По-видимому, возрастание экскреции продуктов метаболизма оксида азота при ХДЗП, особенно при циррозе печени, может быть связано с повышенным образованием оксида азота в кишечнике больного под влиянием эндотоксинов и цитокинов [Groszmann R.J., 1994]. Причем экспериментально доказано, что подавление активности NO-синтазы вызывает повышение давления в воротной вене [Pizcueta P., et al., 1992]. Не исключено, что кроме активации синтаз причиной повышенного уровня оксида азота при вирусных и прочих поражениях органа при ХДЗП, может быть и процесс некроза гепатоцитов, а также снижение функциональной активности печени. Одновременно, уровни экскреции нитратов и нитритов косвенно свидетельствуют о формировании портальной гипертензии, вначале, возможно имеющей в начале формирования компенсаторный, функциональный, обратимый характер, из-за влияния повышенных уровней вазоактивных веществ (цитокинов).

Так, уровень TNF- α в группах больных с хроническим вирусным гепатитом находился на уровне $94-109$ пг/мл, что достоверно выше данных контроль-

ной группы здоровых лиц ($26,8 \pm 1,4$ пг/мл), при этом различия между показателями в группах больных с различными видами гепатита, в основном, не достоверны. У пациентов с алкогольным гепатитом и циррозом печени средние величины уровня TNF- α в сыворотке крови оказались несколько меньше таковых у пациентов с вирусными ХДЗП, однако и они намного и достоверно превышали уровень группы контроля.

В целом, при циррозе печени уровни TNF- α оказались несколько ниже, чем при хронических гепатитах и только у больных циррозом печени на фоне HBV-инфекции, ассоциированной с алкоголем (негат. тип), уровень TNF- α составил $86,6 \pm 4,1$ пг/мл.

По-видимому, обнаруженные изменения сывороточных уровней TNF- α у больных с хроническим гепатитом отражают выраженность виремии и активность патологического процесса воспаления, свидетельствуют о важной роли данного цитокина в развитии системного воспалительного ответа при ХДЗП.

Более низкие значения данного фактора у пациентов с циррозом печени, особенно при алкогольном его генезе, возможно, связан с функциональной активностью печени, а не с активностью процесса воспаления. Подобные закономерности обнаружены и исследованиями А.В.Астахина и соавт. (2004).

Средние уровни IL-1 β и IL-8 у пациентов с HBV-инфекцией без алкогольной ассоциации, не зависимо от типа, достоверно ниже, чем у больных с сопутствующим алкогольным поражением печени и уровня данных интерлейкинов при «чистом» алкогольном гепатите. Вместе с тем, самые высокие средние цифры уровней данных цитокинов были зарегистрированы у пациентов с хроническим гепатитом С (превышение в 10 и более раз показателей контрольной группы). Причем алкогольная ассоциация вызывала дальнейшее увеличение средних значений данных интерлейкинов. Характерно, что и микст-инфекция (B+C) сопровождалась средними значениями идентичными значениям IL-1 β при гепатите С. При циррозе печени на фоне HBV-инфекции, особенно при ассоциации с алкогольным фактором, также отмечалось достоверное увеличение средних уровней данных интерлейкинов в сравнении с алкогольным циррозом без вирусной составляющей и между собой. Однако средние значения уровней интерлейкинов у описываемых больных намного уступали таковым при HCV-инфекции.

По-видимому, увеличение синтеза данных цитокинов при ХДЗП, особенно при HCV-инфекции, потенцируемое алкогольным фактором при хроническом гепатите и циррозе, более выраженное при HBV-инфекции, является ответом организма на действие патогенных факторов, в первую очередь вирусной природы. Провоспалительные цитокины вызывают сосудистую реакцию, нарушения микроциркуляции, полнокровие, отек, стимулируют развитие лейкоцитарного инфильтрата, некробиотических реакций, а в дальнейшем, при персистенции инфекции, прогрессируют фиброзные процессы. Плазменные же уровни циркулирующих цитокинов отражают системную реакцию организма на локальные процессы в пораженном органе, в данном случае – печени.

Потенцирование алкоголем нарастания уровней циркулирующих цитокинов свидетельствует о том, что выявленная цитокиновая реакция является не-

специфической и может вызываться различными повреждающими факторами, действие которых может суммироваться.

Исследование уровней циркулирующего противовоспалительного цитокина (IL-10) у больных ХДЗП обнаружило, что наибольшая частота регистрации повышенного уровня данного цитокина была зарегистрирована у пациентов циррозом печени, инфицированных вирусом гепатита В (негат. тип по HBeAg), и составила 88,8%. В остальных случаях частота выявления увеличенных уровней циркуляции противовоспалительного цитокина была в пределах 52-72% случаев.

Полученные нами данные свидетельствуют об активации в организме больного не только провоспалительной, но и противовоспалительной реакции.

Достоверное увеличение уровней циркулирующего IL-10, по некоторым данным (И.Я.Шапиро, Сек Ок Сунн, 2001), коррелирует с развитием портальной гипертензии и цирроза, что может в какой-то степени объяснить обнаруженные нами высокие уровни данного цитокина у больных алкогольным циррозом и циррозом на фоне HCV-инфекции, как наиболее активно протекающих.

Частота выявления фактора TGFβ у обследованных нами больных также была несколько большей у пациентов с циррозом печени, главным образом на фоне HBV-инфекции и HCV-цирроза, ассоциированного с алкоголем, а также при алкогольном гепатите в «чистом» виде. Анализ средних величин циркулирующего фактора TGFβ в целом также как и в случае с остальными цитокинами, показал достоверное увеличение во всех группах обследованных больных. Отмечено достоверное увеличение уровней данного цитокина при присоединении алкогольного фактора у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени на фоне HBV-инфекции, негативной по отношению к HBeAg. Кроме того, вызывала достоверное увеличение уровня циркулирующего фактора TGFβ и присоединение к HCV-инфекции алкогольного фактора, как при хроническом гепатите, так и при циррозе. Причем при последнем, отмечены наибольшие средние величины изучаемого цитокина – $697,6 \pm 65,2$ пг/мл. При алкогольном «чистом» циррозе величина циркулирующего фактора TGFβ была в полтора раза меньше, чем в последнем случае. Микст-инфекция лишь незначительно увеличивала уровень циркуляции данного цитокина.

Известно, что уровень циркулирующего противовоспалительного фактора TGFβ отражает активность воспаления и фиброза в ткани печени [Мамаев С.Н., 2001; Абдурахманов Д.Т. и соавт., 2003]. В данном случае алкоголь выступает как дополнительный повреждающий, хронизирующий и стимулирующий развитие фиброза фактор, особенно у больных продолжающих употребление алкоголя.

Одним из отяжеляющих течение ХДЗП факторов является развитие синдрома печеночной энцефалопатии (ПЭ), возникающей чаще всего на фоне прогрессирования портальной гипертензии с развитием шунтирующего сброса портальной крови в обход печени - портосистемного шунтирования крови. ПЭ длительно протекает скрыто, латентно. Результаты наших исследований обнаружили, что у больных ХДЗП, особенно отягощенных алкогольной составляющей, имеются достоверные признаки наличия печеночной энцефалопатии на уровне -

латентная – 1 стадия ПЭ. ПЭ при хроническом гепатите в ассоциации с алкогольным фактором существует только в латентной форме, а при циррозе печени на уровне 7-11% случаев имеют место явления ПЭ 1 степени.

Таким образом, ассоциация ХДЗП с алкогольной составляющей, практически не зависимо от характера вирусного поражения, увеличивала количество пациентов с поражением ЦНС.

По-видимому, присоединение алкогольного фактора, а также микст-инфекция являются теми агентами, которые потенцируют развитие поражения ЦНС, позволяя психометрическим тестам их выявить. При циррозе печени решающее значение имеют уже не сколько временные токсические воздействия, сколько структурные, вызывающие гемодинамические нарушения, в частности порто-системное шунтирование кровотока.

Патологический процесс в печени при ХДЗП не течет изолированно от всего организма и сопровождается в первую очередь изменениями в смежных органах, в первую очередь пищеводе, желудке и ДПК. Патологические изменения в пищеводе при ХДЗП проявляются воспалительно-деструктивными изменениями со стороны слизистой оболочки (эзофагит) и варикозным расширением вен пищевода (ВРВП).

По данным наших исследований ВРВП до 2 мм в небольшом проценте случаев наблюдается уже при хронических вирусных гепатитах, причем наибольший процент случаев (21,6%) регистрируется при микст-инфекции (В+С). Наибольший процент ВРВП, в том числе и обнаружение IV степени варикоза, регистрировался у больных циррозом печени. Так, наибольший процент ВРВП IV ст. (27,2% случаев) обнаружен у больных ЦП на фоне HBV-инфекции в ассоциации с алкогольным поражением у негативных, по отношению к HBeAg, пациентов.

Таким образом, варикозное расширение вен пищевода наблюдается не только у больных с циррозом печени, но и у больных хроническим гепатитом, чаще при HCV-инфекции, микст-инфекции (В+С) и при алкогольном поражении печени. Имеется общая, для вирусных поражений печени, тенденция к увеличению частоты регистрации ВРВП при присоединении к вирусному поражению алкогольного фактора.

У больных ХДЗП, не зависимо от этиологии, кроме ВРВП, с большей или меньшей частотой, часто имеют место и явления эзофагита. Несколько чаще, особенно у больных с циррозом печени встречался катаральный эзофагит (от 9 до 22% случаев). Эрозивный эзофагит регистрировался чаще всего (16,7% случаев) у больных хроническим алкогольным гепатитом в ассоциации с HBV-инфекцией. В остальных случаях эрозивное поражение слизистой оболочки пищевода колебалось на уровне – 5,4% -19,8 случаев.

Анализ данных 24-часовой рН-метрии пищевода у пациентов с ХДЗП выявил довольно большой (до 55,5% у больных циррозом печени на фоне HBV-инфекции) процент патологических кислотных рефлюксов и до 18,1 % случаев изолированного, щелочного (желчного) рефлюкса (у пациентов с алкогольным циррозом печени на фоне ее алкогольного поражения). Вместе с тем, несмотря на подавляющее большинство соответствий высоких процентов по частоте ре-

флюкса частотам выявления эзофагита, в ряде случаев такое соответствие было не выраженным. По-видимому, это свидетельствует о том, что в поражении пищевода при ХДЗП кислотный фактор является важным, но не всегда ведущим. Очевидно, большое значение в повреждении пищевода играет и гемодинамический фактор.

Анализ состояния желудка и ДПК у обследованных нами пациентов с ХДЗП выявил значительное преобладание гастропатии легкой степени, наблюдающееся с разной частотой у всех категорий обследованных нами больных. Причем у пациентов с хроническим гепатитом, частота гастропатии легкой степени была небольшой, достигая максимума в 25% у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом на фоне HBV-инфекции (негат. тип по отношению к HBeAg). Во всех остальных случаях частота выявления гастропатии была на уровне 7-18%. Гастропатия тяжелой степени у пациентов с хроническим гепатитом нами не зарегистрирована ни в одном проценте случаев.

Следует отметить, что эрозивное поражение желудка наиболее часто отмечалось у пациентов с алкогольным циррозом печени (24,6% пациентов) наблюдаясь у всех пациентов с гастропатией тяжелой степени.

Процент выявления признаков дуоденита, нередко эрозивного, колебался при хроническом гепатите и циррозе на уровне до 57%, особенно в сочетании с алкогольным фактором. Причем в двенадцатиперстной кишке простые эрозии значительно преобладали над полными (соответственно 82,9 и 17,1% случаев).

Исследование на инфицированность *H.pylori* показало, что у больных с хроническим гепатитом В, кроме пациентов с ассоциацией вирусного поражения с алкогольной составляющей и негат. типом по отношению к HBeAg, при котором обнаружена минимальная инфицированность пилорическим хеликобактером - 8,3%, частота выявления хеликобактериоза была полностью идентична регистрации эрозивного дуоденита. Инфицированность *H.pylori* зарегистрирована более чем у одной трети больных циррозом печени, коррелируя с алкогольным фактором ее поражения, дуоденитом и гиперацидностью.

Гипоацидность наблюдалась значительно реже и была обнаружена в основном у больных циррозом печени, с наибольшей частотой при алкогольном ее поражении без ассоциации с вирусной составляющей (36,9% случаев), а также при алкогольном хроническом гепатите в 18,1% случаев.

В целом, при циррозе печени нормацидность регистрировалась реже, чем при хроническом гепатите.

Таким образом, у пациентов с ХДЗП выявляется целый комплекс сопутствующих поражений пищевода (эзофагит, ВРВП), желудка (гастропатия) и двенадцатиперстной кишки (дуоденит), ассоциированного в большом проценте случаев с *H.pylori*, эрозивным (простые эрозии) поражением слизистой желудка и ДПК, гиперацидностью и патологическими кислотными забросами в пищевод.

Хроническое течение воспалительно-фиброзных процессов при хронических диффузных заболеваниях печени, сопровождается изменениями в ее сосудистом русле, связанными с различными причинами, как динамическими, в основном при хроническом гепатите, особенно при обострении процесса, так и

возникающими вследствие нарушения архитектоники печени и образовании узлов-регенератов при циррозе печени.

Ультразвуковое доплеровское исследование печеночного кровотока показало, что у всех больных с хроническим гепатитом, независимо от этиологии процесса, имеется достоверная тенденция к увеличению просвета воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вен, по сравнению с диаметрами сосудов соответствующих абдоминальных вен в контрольной группе здоровых лиц. Параллельно изменялся диаметр селезеночной и верхней брыжеечной вен, обнаруживалось лоцирование вены пупочного канатика (ВПК), в норме облитерированной. Одновременно с максимальной линейной скоростью кровотока в воротной вене изменялся и показатель объемной скорости кровотока – Q. О снижении интенсивности печеночного кровотока у большинства больных хроническим гепатитом свидетельствовала и величина показателя относительной амплитуды дыхательных колебаний объемного кровотока, полученного реографически (d%). Увеличение его лабильности на фоне дыхания, характерно для формирования синдрома портальной гипертензии у больных хроническими гепатитами. Выше всего, достоверно, данный показатель достиг своих значений у пациентов с хроническим гепатитом С при ассоциации с алкогольной составляющей.

У больных хроническим гепатитом, прослеживалась закономерность, что при наиболее благоприятных вариантах течения заболевания (HBV-инфекция вне ассоциации с алкоголем, особенно при позитивном типе по отношению к HBeAg), в меньшей степени при HCV-инфекции без алкогольной составляющей, наблюдается некоторая компенсаторная гемодинамическая реакция портальной гемодинамики, выражающаяся в ускорении максимальной линейной и объемной скоростей кровотока в воротной вене, при меньших показателях интенсивности формирования синдрома портальной гипертензии у данных больных.

Наиболее значимое нарушение портального кровообращения с выраженной тенденцией к формированию синдрома портальной гипертензии обнаруживается у пациентов с HCV-инфекцией в ассоциации с алкогольным фактором и у больных микст-формами хронического гепатита (B+C).

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость между показателем d% и значениями АЛТ у пациентов с HCV-инфекцией в ассоциации с алкогольным фактором ($r=0,483$, $p<0,05$), АСТ у той же категории больных ($r=0,409$, $p<0,05$) и щелочной фосфатазой, также у пациентов с HCV-инфекцией в ассоциации с алкогольным фактором ($r=0,539$, $p<0,01$), указывая на достоверно выраженную зависимость нарушений печеночной гемодинамики от выраженности цитологического и холестатического синдромов, наиболее выраженных у данной категории больных хроническим гепатитом.

Анализ корреляционной связи между сывороточными концентрациями цитокинов (TNF α и IL1 β) и показателем d%, обнаруживший, также высокую степень достоверности параллельных изменений данных показателей (соответственно $r=0,765$, $p<0,01$ и $r=0,611$, $p<0,01$) подтверждают наличие тесной взаи-

мосвязи между явлениями воспаления печеночной паренхимы и нарушениями гемодинамики.

Достаточно тесная корреляционная связь также была установлена также между значениями $d\%$, диаметрами воротной ($r= 0,518$, $p<0,01$) и верхней брыжеечной вен - $r= 0,502$, $p< 0,05$, что является доказательством взаимозависимости состояния портального и внутрипеченочного кровотока, указывая на достоверное расширение просвета абдоминальных вен по мере уплотнения печеночной паренхимы и прогрессирования нарушений внутрипеченочной гемодинамики.

Причиной возникновения портальной гипертензии при хроническом гепатите может быть как динамический компонент, связанный с воспалением, отеком, а также сокращением сократительных белков эндотелиальных клеток синусоидов и клеток Ито, так и развитие фиброзных процессов – коллагенизация пространства Диссе [Blendis L.M., Orrego H., et al., 1982; Bhathal P.S., Grossman H.J., 1985; Шерлок Ш. Дули Д., 1999].

Проведенный нами корреляционный анализ между величинами $TNF\alpha$ и показателем $d\%$, свидетельствующих о развитии фиброзных процессов в печеночной паренхиме, у пациентов с HCV-инфекцией в ассоциации с алкогольным фактором, обнаружил высокую степень прямой зависимости ($r= 0,776$, $p<0,01$), подтверждающей, что развитие портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом связано, по-видимому, и с явлениями фибротизации печеночной ткани.

Очевидно, что у пациентов с ЦП уже в стадию А по Чайлду-Пью имеются достоверно худшие показатели порто-печеночного кровотока, чем у пациентов с хроническим гепатитом в самых неблагоприятных по течению группах (больные с HCV-инфекцией в ассоциации с алкогольным фактором и пациенты с микст-гепатитом В+С). Это особенно заметно при анализе показателя $d\%$, а также по увеличении диаметра абдоминальных вен, что является прямыми признаками наличия синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени в стадию А по Чайлду-Пью.

Корреляционный анализ ряда исследуемых показателей также подтвердил наличие прямой достоверной связи между показателем $d\%$ и $TGF\beta$ у больных с наивысшими средними значениями данного цитокина, ассоциированного с процессами фиброза в печеночной паренхиме. Достоверной оказалось и прямая корреляционная взаимосвязь ($r=0,478$, $p<0,05$) между показателем $d\%$ и уровнями нитритов и нитратов в моче больных циррозом печени, рассчитанной по максимальным средним, что также указывает на то, что уже на стадии цирроза печени А по Чайлду-Пью формируется, с одной стороны выраженный фиброзный процесс, с другой выраженная вазодилататорная реакция, которая, по-видимому, на ранних стадиях, что было видно у больных с хроническим гепатитом, носит компенсаторную направленность, через формирование гиперкинетической реакции общей гемодинамики и печеночного кровотока.

Анализ типов печеночной гемодинамики у больных ХДЗП показал, что у больных хроническим гепатитом в большинстве случаев (на уровне 79-83%) вы-

явлен нормокинетический тип печеночной гемодинамики. Второй (гиперкинетический) тип портальной гемодинамики характеризующийся, главным образом, преимущественным увеличением линейной скорости кровотока в воротной вене наблюдался нами несколько чаще (на уровне 22-33% случаев) у больных хроническим алкогольным гепатитом и гепатитом на фоне HBV-инфекции ассоциированной с алкогольной составляющей (негативный тип). При циррозе данный тип печеночной гемодинамики регистрировался чаще (на уровне 22-28%) у больных с циррозом печени на фоне HBV-инфекции и при алкогольном циррозе печени. Третий (также гиперкинетический) тип портальной гемодинамики с преимущественным увеличением диаметра воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вены чаще всего (38-63% случаев) регистрировался у больных циррозом печени алкогольного генеза или на фоне HBV-инфекции. Четвертый (гипокинетический) тип печеночной гемодинамики регистрировался, главным образом у пациентов с циррозом печени, до 45% случаев при HBV-инфекции на фоне алкогольного процесса поражения при негативном типе и до 28,6% случаев у больных с HCV-алкогольным циррозом печени. Пятый, «псевдонормокинетический» тип печеночной гемодинамики зафиксирован только в 8,6% случаев у больных алкогольным циррозом печени на фоне HCV-инфекции.

В последних двух группах зарегистрировано значительное снижение линейной скорости кровотока в воротной вене при значительном увеличении ее диаметра и ИАП. К этой группе относились наиболее тяжелые больные с явными признаками цирроза и портальной гипертензии (печеночные знаки, гепато- и спленомегалия, метеоризм, ВРВП 2,3 и 4 мм).

Проведенные данные свидетельствуют о стадийном течении синдрома ПГ, который у пациентов с хроническим гепатитом имеет признаки компенсации, а гипокинетический тип печеночной гемодинамики – признак надвигающейся декомпенсации.

У больных ХДЗП были выявлены также взаимосвязанные и взаимообусловленные нарушения центральной гемодинамики, портально-печеночного кровотока и микрогемоциркуляции. Формирование преобладающего гиперкинетического типа гемодинамики у больных ХДЗП, по-видимому, зависит как от выраженности цитолитического и холестатического синдромов, так и от нарушений портально-печеночного кровотока и микрогемоциркуляции. Замедление кровотока на периферии, расширение емкостных сосудов, компенсаторно, требуют увеличения сердечного выброса.

Таким образом, у больных ХДЗП наблюдаются нарушения центральной гемодинамики в виде развития миокардиодистрофии и формирования гиперкинетического типа гемодинамики, выраженность которых зависит от степени поражения печени. При хронических гепатитах и циррозах печени, не зависимо от этиологии поражения, но при потенцирующем действии ряда факторов (алкогольная ассоциация и микст-вирусная инфекция) наблюдается снижение интенсивности и повышение амплитуды дыхательных колебаний объемного печеночного кровотока ($d\%$), которое зависит от выраженности воспаления, цитолитического синдромов и нарушений микрогемоциркуляции.

У всех больных ХДЗП отмечаются нарушения периферической микрогемодициркуляции в виде генерализованной дилатации венул, извитости микрососудов, наличия функционирующих артериоловенулярных шунтов, прямо пропорционально выраженности синдрома портальной гипертензии. Наибольшей выраженности данные изменения достигают у больных хроническим гепатитом и циррозом на фоне HCV-инфекции с алкогольной ассоциацией и при микст-гепатитах (В + С).

Среди наиболее перспективных вариантов патогенетической терапии больных ХДЗП, учитывая наличие у больных хроническим гепатитом и циррозом печени взаимосвязанных нарушений портально-печеночного кровотока, центральной гемодинамики, микрогемодициркуляции, нарушений функции и структуры печени, является коррекция расстройств портальнопеченочного кровотока на ранней стадии их развития.

Нами была проведена сравнительная клиничко-функциональная оценка эффективности коррекции перечисленных нарушений различными медикаментозными средствами и их комбинациями с целью подбора наиболее оптимального метода лечения больных ХДЗП с начальными проявлениями ПГ.

У двух основных групп пациентов с ХДЗП (хронический гепатит и цирроз печени) со сходными клиничко-функциональными и гемодинамическими показателями, не зависимо от этиологического фактора, под контролем плацебо и на основе идентичной во всех группах базисной терапии, проанализированы результаты 4-х вариантов терапии (рис. 10), включающих средства медикаментозной коррекции портальной гипертензии.

В состав базисной терапии входили: эссенциале Н, лактулоза (дюфалак), полиферментные препараты (Креон 10 000). В случае обнаружения явлений эзофагита (как катарального, так и эрозивного), гастро- и дуоденопатии больным также назначался ингибитор протонной помпы (рабепразол) в дозе 20 мг утром и 20 мг вечером в течение всего стационарного курса лечения. При обнаружении *H.pylori* больным проводилась стандартная эрадикационная терапия первой линии в течение 7 дней.

Эффективность предпринятого лечения больных ХДЗП оценивали по клиничческому, биохимическому и гемодинамическому ответу, продолжительность курса терапии составила 28 дней. Кроме того, для оценки эффективности лекарственной терапии гемодинамических нарушений у больных ХДЗП вирусной этиологии, нами были также проанализированы результаты применения средств, корригирующих портально-печеночный кровоток у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В (23 больных),

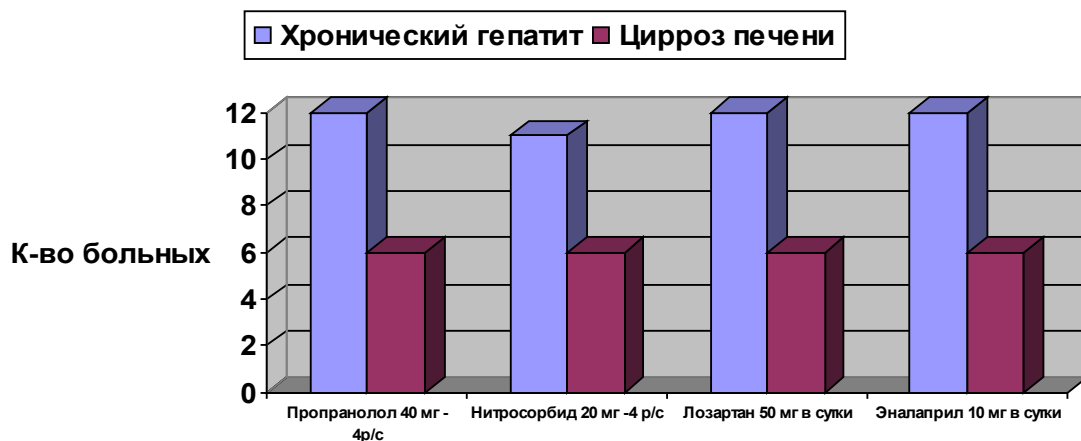


Рис. 10. Распределение больных ХДЗП по группам предпринятых видов лечения (чел.)

С (15 больных) и В+С (17 больных) без алкогольной составляющей. Оценка эффективности коррекции показателей ПГ проводилась как на основе анализа результатов острых лекарственных проб с лекарственными препаратами, корригирующими портально-печеночный кровоток, так и эффективности курсовой терапии.

Отдельно была проанализирована эффективность применения средств медикаментозной коррекции ПГ у лиц с ЦП вирусного генеза (48 бол), ЦП вирусного генеза, ассоциированного с приемом алкоголя (32 бол.), и при ЦП вирусного генеза, в сочетании с алкогольным фактором (57 бол.). Оценивалась эффективность курсовой терапии в дозировках, идентичных указанным для пациентов с ХГ.

Анализ эффективности *клинического ответа*, обнаружил, что при ХГ сроки купирования клинической симптоматики на фоне приема препаратов, корригирующих гемодинамические расстройства, оказались достоверно меньше, чем при приеме базисной терапии и соответствующего плацебо. У больных ЦП получены идентичные результаты при несколько большем (на 3-4 дня) периоде купирования симптомов. Наибольший достоверный эффект достигнут при применении пропранолола и лозартана, на третьем месте - эналаприл. Прием курса терапии указанными лекарственными средствами в составе базисной терапии при ХГ и ЦП вызвал уменьшение выраженности гепатомегалии, достоверное снижение активности ферментемии.

Так, у больных ХГ после приема пропранолола и лозартана, биохимический ответ (по динамике аланин-аминотрансферазы) наступал к концу 4 недели и был более выраженный, чем в других группах, приближаясь к значениям контрольной группы здоровых лиц ($31,54 \pm 2,7$ Е/л), составив $39,9 \pm 2,2$ Е/л и $39,7 \pm 2,2$ Е/л, соответственно. Достоверная положительная динамика наблюдалась и при ЦП, причем наилучшие показатели по *клинико-биохимическому ответу* получены у больных с алкогольным циррозом печени (в учет принимались только больные, соблюдающие полную абстиненцию и поддерживающие

комплайнс). На втором месте оказались пациенты с комбинированным поражением печени, а на последнем месте, по эффекту от предпринимаемого лечения, оказались больные с ЦП вирусного происхождения без алкогольной составляющей. Причем, характер вирусного поражения (HBV или HCV, включая тип HBV-инфекции) не оказывал достоверного влияния на частоту наступления клинико-биохимического ответа. Большее значение имел вид терапии.

Характерно, что во всех случаях, лидирующее положение по проценту достижения клинико-биохимического ответа, обнаруживалось после применения пропранолола, достигая максимума в группе больных изолированным алкогольным циррозом печени – 87,5%. На фоне лечения снизились значения общего билирубина, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы. Снизилась выраженность гипоальбуминемии, понизились уровни сывороточного железа и нитросоединений. Вместе с тем, несмотря на, в целом, позитивную тенденцию к улучшению состояния печеночной паренхимы при ХДЗП на фоне применяемого курсового патогенетического лечения синдрома ПГ, нормализации биохимического профиля нами не достигнуто ни в одном случае, как у больных с ЦП, так и ХГ, что, безусловно, связано с отсутствием прямого этиотропного лечения у больных с ХДЗП вирусного происхождения, а также, по-видимому, с недостаточным сроком лечения.

Анализ экспрессии цитокинов у больных ХДЗП на фоне предпринятых методов лечения синдрома ПГ показал наличие общей тенденции к снижению сывороточных концентраций всех изучаемых нами цитокинов, однако к концу третьей недели лечения уровни всех без исключения цитокинов достоверно превышали значения группы контроля (здоровые), причем наименьший процент снижения отмечен по уровню TGF β у пациентов с циррозом печени и, в частности после применения нитросорбида – 26,2%, а наилучшие (68,1% и 66,3%) у больных ХГ получавших на фоне базисной терапии, соответственно пропранолол и лозартан. По-видимому, для более существенных сдвигов в сторону нормализации необходима длительная поддерживающая терапия.

Анализ результатов исследования состояния портально-печеночного кровотока у больных ХДЗП на фоне предпринимаемых видов терапии, показал существенные достоверные сдвиги в сторону нормализации печеночного кровотока. Так, по показателю объемной скорости кровотока (Q), при применении пропранолола и лозартана данный гемодинамический критерий составил, соответственно - $890,7 \pm 20,4$ мм/мин и $934,9934,9 \pm 20,4$ мм/мин мм/мин, против $1012,7 \pm 22,3$ мм/мин после приема плацебо (в контроле $889,3 \pm 24,1$ мм/мин). У лиц с ЦП сдвиги в сторону нормализации кровотока были менее выражены, однако и здесь наблюдались достоверные сдвиги $p < 0,05$ в сторону улучшения показателей печеночного кровотока.

Анализируя структурно-функциональный показатель, напрямую свидетельствующий о степени фибротизации и перестройки печеночной ткани (d%) обнаружили, что у больных хроническим гепатитом после терапии пропранололом и лозартаном, данный показатель стал меньше, чем в 2 раза превышать уровень показателя в контрольной группе ($12,5 \pm 1,1\%$). В исходе показатель d% превышал контрольный у здоровых лиц в 3,5-4 раза.

У лиц с ЦП достоверная динамика, хотя и не такая выраженная как у больных с ХГ, в сторону улучшения печеночного кровотока, также получена на фоне приема традиционной терапии в комбинации с пропранололом и лозартаном. У больных ХГ данные ультразвуковой ангиометрии и доплереграфии, в целом, оказались идентичны таковым, полученным с помощью реогепагографии. Причем обнаружено, что прием пропранолола и лозартана приводит к нормализации размеров селезеночной вены. Разница между ними недостоверна $p > 0,1$ ($5,2 \pm 0,1$ мм и $5,3 \pm 0,1$ мм соответственно, в группе контроля - $5,2 \pm 0,09$). Приблизилась к размеру здоровых лиц и воротная вена ($11,3 \pm 0,6$ мм и $11,3 \pm 0,4$ мм соответственно при приеме пропранолола и лозартана, а в контрольной группе - $10,4 \pm 0,1$ мм).

У больных циррозом печени наилучшие результаты также были получены после приема пропранолола. При этом, нормализации размеров сосудов системы воротной вены не обнаружено, но достоверные сдвиги к уменьшению их диаметра ($p < 0,05$) получены как при приеме пропранолола так и лозартана. Анализ показателя линейной скорости кровотока обнаружил достоверное $p < 0,05$ улучшение по данному показателю у лиц, получавших пропранолол и лозартан, как у больных ХГ, так и у пациентов с ЦП, наиболее рельефно у больных ХГ.

Таким образом, терапия, направленная не только на коррекцию нарушения биохимических и функциональных расстройств паренхимы печени у лиц с хроническим гепатитом и циррозом печени, но и на восстановление кровообращения в пораженном органе создает существенные предпосылки для того, чтобы говорить о хотя бы частичной реституции не только у больных ХГ, но в какой-то степени у пациентов с ЦП.

Анализируя состояние системного кровообращения у больных ХГ и ЦП после примененных нами вариантов медикаментозной терапии обнаружено что у пациентов, получавших пропранолол представленность гиперкинетического типа уменьшилось на 49,4% для больных ХГ и на 35,2% для пациентов с ЦП. Одновременно, на соответствующий процент увеличилась доля эукинетического варианта центральной гемодинамики. Прием лозартана в 3 раза уменьшал представительство гиперкинетического типа кровообращения у больных ХГ и ЦП. Применение плацебо существенных изменений в гемодинамику не привнесло.

В целом, положительные изменения портально-печеночного кровотока и центральной гемодинамики после острых лекарственных проб и курсового лечения нитросорбидом были более выражены у пациентов с HBV- и HCV-инфекцией, чем при микст-инфекции (B+C). При острых лекарственных пробах и при курсовом применении коринфара для коррекции нарушений центральной гемодинамики и изменений портально-печеночного кровотока также как и при приеме нитросорбида, отмечалась тенденция к уменьшению объема левого желудочка. В то же время, изменений показателей глобальной систолической функции левого желудочка сердца выявлено не было.

В целом, анализ центральной гемодинамики обнаружил положительную тенденцию к восстановлению адекватного системного кровообращения на фоне

приема вазоактивных препаратов, особенно группы β -блокаторов (пропранолол), что объясняется значительным влиянием последнего на частоту сердечных сокращений и величину сердечного выброса, а также на общее периферическое сосудистое сопротивление, что связано с особенностями фармакодинамики β -блокаторов при их длительном применении.

Проведенное ультразвуковое исследование правых отделов сердца и сосудов малого круга кровообращения обнаружено достоверное улучшение морфометрических показателей правых отделов сердца после курсового лечения всеми видами терапии, что, безусловно, связано с положительным влиянием вазоактивных средств как в целом на кровообращение, так и на состояние сердечной мышцы, в частности β -блокаторов, блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов АПФ.

Полученные данные подтверждаются и достоверной прямой корреляционной зависимостью между морфометрическими показателями правых отделов сердца и величиной СрДЛА.

Таким образом, применение у больных ХГ и ЦП средств, корригирующих нарушения органного и системного кровообращения наряду с достоверным улучшением печеночного кровотока приводит к сдвигам гемодинамики и на организменном уровне в сторону нормализации распределения типов гемодинамики, а также уменьшая патологическое влияние гиперволемии, особенно при циррозе печени, на состояние малого круга кровообращения и правые отделы сердца. Это не может не сказаться в положительную сторону на течение патологического процесса в пораженном органе.

Рассматривая микроциркуляторную картину у пациентов с ХГ и ЦП на фоне анализируемых видов консервативной терапии с включением средств, корригирующих портально-печеночный кровоток обнаружено, что наиболее выраженный сдвиг состояния терминального кровотока оказался у лиц с ХГ, пролеченных комплексно, по схеме, в состав которой входил пропранолол - $29,6 \pm 0,9$ и $22,7 \pm 1,1$ балл, соответственно до и после лечения ($p < 0,01$). Анализ составляющих общего показателя микроциркуляции показал, что изменения коснулись, как собственно сосудистого компонента, так и его реологической составляющей (КИМ внутрисосудистый). Причем наибольшей динамики был подвержен сосудистый индекс у лиц при приеме пропранолола, а наименьший – у больных, получавших нитросорбид. На втором месте оказались больные, которым был назначен лозартан, у которых КИМ сосудистый после лечения составил $17,8 \pm 0,5$ балла.

Одновременно следует обратить внимание, что нормализации показателей микрогемодинамики у пациентов с ХГ не происходило ни в одном проценте случаев. Показатели оставались на высоком уровне, превышая контрольные в 1,5 и 2 раза.

У больных циррозом печени динамика микроциркуляторных сдвигов была идентична таковой у пациентов с ХГ, с той лишь разницей, что уровни остаточных нарушений даже при приеме пропранолола и лозартана - лидеров эффективности коррекции кровообращения у обследованных нами больных,

оставались достоверно ($p < 0,01$) высокими (в 2-2,5 раза превышая таковые у здоровых лиц контрольной группы).

Анализ состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК у больных ХДЗП на фоне предпринимаемых нами вариантов медикаментозной коррекции синдрома портальной гипертензии показал в целом наличие положительной динамики со стороны состояния указанных органов в процессе стационарного лечения, коррелирующей со степенью регресса портально-печеночной гемодинамической перегрузки и реверсии гиперкинетического варианта центральной гемодинамики в эукинетический тип.

Наибольший процент больных с положительной динамикой эндоскопической картины пищевода - 98,1 и 96,7% улучшения по коррекции явлений катарального эзофагита, зарегистрирован у больных ХГ, принимавших в составе комплексной терапии, соответственно пропранолол или лозартан. Параллельно регрессии явлений эзофагита отмечена подобная положительная картина и со стороны желудка и ДПК. У больных циррозом печени также отмечена положительная динамика явлений портальной гастропатии, однако процент улучшения оказался значительно ниже, чем у больных с ХГ. Так, наибольший процент обратного развития гастропатии отмечен на фоне приема лозартана – 70,2%, а наименьший показатель эффективности восстановления слизистой был у больных, принимавших нитросорбид – 43,6% случаев. Что же касается динамики хронического дуоденита, то здесь его регрессия на фоне предпринимаемых видов лечения у больных с ХГ и ЦП была практически идентичной, со средним уровнем $75 \pm 5\%$.

Положительные результаты по коррекции изменений со стороны слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК у больных ХДЗП на фоне комплексной терапии, включающей, помимо средств корригирующих печеночную гемодинамику, ИПП рабепразол, безусловно связаны с его выраженным антисекреторным эффектом. В целом, применение ИПП современного поколения, в частности рабепразола, минимально нагружающего печень при своем метаболизме, у пациентов с ХДЗП, ассоциированных с явлениями гиперхлогидрии и патологическим закислением пищевода и ДПК, является, безусловно, показанным. Применение рабепразола у данных больных не сопровождалось какими-либо побочными эффектами, случаев непереносимости нами не отмечено, к отмене препарата прибегать не приходилось ни в одном случае.

Что же касается пациентов, у которых хронический диффузный воспалительный процесс в печени сочетался с хеликобактер-ассоциированной патологией желудка и ДПК, то нами получены удовлетворительные результаты проведения эрадикации у пациентов с ХГ - на уровне до 83,5% и до 66,5% у больных с ЦП класса А по Чайлду-Пью.

Анализ динамики показателей качества жизни у больных ХДЗП на фоне комбинированной терапии, включающей средства медикаментозной коррекции синдрома портальной гипертензии показал наличие достоверного улучшения как по показателю самооценки физического, так и психического здоровья пациентов у больных с ХГ, больше, на фоне применения пропранолола, лозартана и эналаприла. Причем по показателю самооценки психического здоровья лозар-

тан и эналаприл практически одинаково достоверно улучшали качество жизни при их применении.

У больных циррозом печени сдвиги в сторону нормализации самоощущений как физического так и психического здоровья были идентичны таковым у больных с ХГ. Наряду с показателями физического здоровья параллельно восстановлению жизненного тонуса, больные отмечали исчезновение астено-вегетативных реакций. У 88,9% пациентов с ХГ и 74% пациентов с ЦП отмечалось повышение настроения, исчезла подавленность, явления депрессии, улучшился сон, нормализовались реакции на окружающие раздражающие факторы. Наибольшее положительное влияние на проявления невротоподобного и депрессивного синдромов, связанных с печеночной энцефалопатией у больных с ХДЗП, оказывали комбинированное лечение, включавшее гепатопротектор, средство нормализации уровня аммиака (лактоулоза) и корректор выраженности нарушений гемодинамики (пропранолол). При этом показатели всех когнитивных функций улучшились у 68,8% больных. Эффект от монотерапии эссенциале Н значительно уступал комбинированной терапии. Неврологические симптомы в виде парестезии в конечностях и тремора пальцев вытянутых рук исчезли у 75% пациентов после 2 нед. лечения и еще у 12,5% — после 4 нед. терапии. Тремор пальцев рук полностью исчез у 70,9% пациентов, из них у 58% после 2 нед. лечения. У 25,8% пациентов тремор сохранялся в течение всего курса лечения. Нарушения чувствительности в зонах Захарьина—Геда для печени редуцировались у 77,7% больных, у 72,2% после парентерального приема препарата остались без изменения.

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что наиболее эффективным средством лечения ПЭ является комплексная комбинированная в данном случае, предпринятая нами «тройная» терапия, включающая как гепатопротектор (эссенциале Н), средство снижения уровня аммиака в крови (лактоулоза - дюфалак) и эффективный гемодинамический корректор явлений портальной гипертензии – пропранолол. Данный комплекс лечения хорошо переносился больными, улучшал когнитивные функции, способствовал уменьшению выраженности депрессивного, невротоподобного синдромов, а также общемозговую симптоматику.

Нами показано, что данная комплексная терапия, включающая средство коррекции гемодинамической перегрузки печени, наиболее достоверно уменьшает степень выраженности ПЭ, в том числе депрессивного синдрома. Из применяемых нами видов терапии лишь комплекс «тройной» терапии давал выраженный и быстрый антидепрессивный эффект у больных ПЭ, улучшал настроение и мышление у 2/3 пациентов и восстанавливал сон у 80% больных ПЭ. Аналогичные клинические эффекты отмечены и при применении других гепатопротекторов, в частности гептрала [Логинов А.С., и соавт.,1996; Mato J.M., 1997].

Как показали наши исследования, применяемая нами «тройная» терапия способна не только уменьшать клинические проявления ПЭ, но и снижать биохимические показатели маркеров внутрипеченочного цитолиза и холестаза вне зависимости от их степени выраженности. Эти обстоятельства свидетельствуют

о способности данного комплекса препаратов предотвращать разрушение гепатоцитов, способствовать улучшению их функции в условиях сохранения этиологического фактора (алкоголизм, персистенция вируса), то есть оказывать выраженное гепатопротекторное действие.

По окончании курса стационарного лечения 216 больным ХДЗП (48 больных вирусными гепатитами (HCV, HBV-, HBeAg+), вне ассоциации с алкоголем; 54 больных вирусными гепатитами (HCV, HBV-HBeAg+), в ассоциации с алкоголем; 10 больных вирусным гепатитом HBV-HBeAg-, вне ассоциации с алкоголем; 11 больных вирусным гепатитом HBV-HBeAg- в ассоциации с алкоголем; 52 больных циррозом печени изолированного алкогольного генеза; 41 больной циррозом печени смешанного генеза (вирус + алкогольный фактор) была рекомендована длительная поддерживающая терапия в составе определенном нами, как наиболее эффективного комплекса медикаментозного лечения больных ХДЗП с начальными явлениями портальной гипертензии и латентной печеночной энцефалопатией - эссенциале Н (по 6 капсул в сутки, - по 2 капсулы утром, днем и вечером); лактулоза (дюфалак), с учетом изменений характера стула, в среднем, 3 раза в день по 30 - 50 мл сиропа per os; и пропранолол, в дозе 10 мг в сутки, в три приема, при противопоказаниях к приему пропранолола назначался лозартан 50 мг в сутки, утром, или эналаприл в суточной дозе 10 мг. Курс поддерживающей терапии составил 6 месяцев лечения.

Соблюдение схемы рекомендуемого лечения в амбулаторных условиях было выполнено у 93 (группы А), из исходных 216 пациентов. Оставшиеся 123 пациента с ХДЗП (группы Б) показали низкий комплайнс.

В результате проведения поддерживающей терапии у пациентов в группах А к концу первого месяца лечения остаточные явления клинической симптоматики были купированы, соответственно в 93,5 %, 84,2%, 66,7%, 60,0%, 88,9%, 85,7% (соответственно разделению групп по указанному выше нозологическому признаку).

У больных, не выполнявших рекомендаций врача, особенно у пациентов с циррозом печени и вирусно-алкогольном поражении печени по типу хронического гепатита (HBeAg-), клиническая симптоматика, наблюдаемая у данных пациентов на период поступления в стационар, вернулась в полном объеме, свидетельствуя о том, что выбранная нами поддерживающая патогенетическая терапия ХДЗП с явлениями портальной гипертензии высокоэффективна.

Длительная поддерживающая патогенетическая терапия показана не только с целью поддержания функций пораженного органа и профилактики осложнений, вызванных прогрессированием синдрома портальной гипертензии, но с целью замедления прогрессирования развития соединительной ткани в паренхиме печени, в том числе и у больных с циррозом печени на стадии А по Чайлду-Пью.

На фоне длительной поддерживающей патогенетической терапии, включающей эффективное средство коррекции портально-печеночных гемодинамических нарушений (пропранолол, лозартан или эналаприл), гепатопротектор (эссенциале Н) и препарат, купирующий явления ПЭ – дюфалак, у больных ХДЗП происходит достоверное уменьшение частоты рецидивирования клинических

симптомов, улучшение биохимических показателей, стабилизация явлений воспаления и фиброза, стабилизация печеночной гемодинамики, уменьшение прогрессирования явлений печеночной энцефалопатии.

Напротив, в группах пациентов, показавших низкий комплайнс, отмечено значительное прогрессирование поражения печеночной паренхимы, частое рецидивирование клинических проявлений, ухудшение биохимических показателей, печеночной гемодинамики, прогрессирование фибротизации органа, что потребовало в ряде случаев повторной госпитализации.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения стабилизации основных констант состояния печени у больных ХДЗП на фоне традиционной патогенетической терапии в длительном поддерживающем режиме, при выполнении рекомендаций врача и полной абстиненции, в случае алкоголь-ассоциированной патологии печени, а показатели печеночной гемодинамики позволяют достоверно прогнозировать течение болезни, указывать на стабилизацию или вероятность рецидива заболевания. Результаты исследования показывают, что мониторинг основных показателей печеночной гемодинамики, в частности показатель $d\%$, является высоко чувствительным тестом состояния печеночной паренхимы, особенно на ранних этапах формирования синдрома печеночной гипертензии.

ВЫВОДЫ

1. При практически одинаковой частоте выявления хронического поражения печени вирусной и алкогольной природы на стадии хронического гепатита, в цирроз трансформируются в 2,1 раза чаще случаи хронического гепатита ассоциированного с алкогольной болезнью печени.
2. У больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, в 22,7% случаев, чаще при хронических гепатитах, не зависимо от их вида, может наблюдаться латентное течение болезни, причем цирроз печени значительно реже течет бессимптомно, а латентное его течение более характерно для цирроза печени на фоне поражения органа вирусом гепатита В.
3. Хронические диффузные заболевания печени в 95-97% случаев сопровождаются достоверным снижением показателей качества жизни. Меньше всего качество жизни страдает у пациентов с HBV-инфекцией без ассоциации с алкоголем.
4. Среди субъективной симптоматики у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, не зависимо от характера поражения печени, чаще всего (80 – 97% случаев) обнаруживаются жалобы астено-вегетативного характера. Жалобы на диспепсический синдром более характерны для больных циррозом печени, ассоциированных с алкогольным фактором. Явления метеоризма у больных хроническими диффузными заболеваниями печени положительно коррелируют с симптомами гепатоспленомегалии и выраженностью портальной гипертензии.
5. Гиперферментемия, повышенный уровень сывороточного железа, про- и противовоспалительных цитокинов, как показатели активности хронических

диффузных заболеваний печени, коррелируют между собой и с маркерами портальной гипертензии, более характерны для хронических гепатитов, особенно, при ассоциации с алкоголем. Циррозы печени сопровождаются более низким уровнем ферментемии, сывороточного железа и провоспалительных цитокинов, при одновременном возрастании экскреции продуктов метаболизма оксида азота, фактора TGF β , более выраженных при процессах ассоциированных с алкоголем, и коррелирующих с нарушением портопеченочного кровотока.

6. В большинстве случаев при хронических микст-гепатитах (HBsAg+anti-HCV) имеет место только репликация HCV. Инфицирование HCV больных HBV более чем в половине случаев приводит к элиминации одного из вирусов (чаще HBV). Микст-гепатиты проявляются: редкостью стертых и латентных форм течения, при высокой биохимической и гистологической активности, прямо коррелирующей со степенью развития явлений портальной гипертензии.

7. Варикозное расширение вен пищевода до 2 мм в небольшом проценте случаев наблюдается уже при хронических вирусных гепатитах, причем при микст-инфекции (B+C) варикозное расширение вен пищевода регистрировалось чаще всего (21,6%). В целом, наибольший процент варикозного расширения вен пищевода регистрировался у больных циррозами печени.

8. У пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени выявляется целый комплекс сопутствующих поражений пищевода (эзофагит), желудка (гастропатия), поджелудочной железы (хронический панкреатит), двенадцатиперстной кишки (дуоденит), ассоциированных в большом проценте случаев с *H. pylori*, гиперацидностью и ГЭРБ.

9. У пациентов с циррозами печени, уже в стадию А по Чайлду-Пью имеются достоверно худшие показатели портопеченочного кровотока, чем у пациентов с хроническими гепатитами, в самых неблагоприятных по течению группах (больные с HCV-инфекцией в ассоциации с алкогольным фактором и пациенты с микст-гепатитом B+C). Это особенно заметно при анализе показателя d%, а также по увеличению диаметра абдоминальных вен, что является прямыми признаками наличия синдрома портальной гипертензии у больных циррозами печени.

10. Синдром портальной гипертензии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени течет стадийно, имея у пациентов с хроническими гепатитами и на начальных стадиях цирроза печени признаки компенсации (гиперкинетический тип печеночной гемодинамики), а формирование гипокинетического типа печеночного кровотока является признаком формирующейся декомпенсации кровообращения печени. Нарушения портопеченочного кровотока у больных хроническими диффузными заболеваниями печени взаимосвязаны с нарушениями центральной гемодинамики и системной микрогемоциркуляцией, выраженность изменений которых зависит в свою очередь от степени поражения печени.

11. У больных хроническими диффузными заболеваниями печени, особенно отягощенных алкогольной составляющей, имеются достоверные признаки наличия печеночной энцефалопатии на уровне - латентная – 1 стадия печеночной энцефалопатии. Печеночная энцефалопатия при хроническом гепатите в ассо-

циации с алкогольным фактором существует только в латентной форме, а при циррозе печени печеночная энцефалопатия 1 степени регистрируется на уровне 7-11% случаев.

12. Длительная патогенетическая терапия хронических диффузных заболеваний печени, учитывающая коррекцию расстройств портальной системы, приводит к достоверным клинико-биохимическому, гемодинамическому и системному санационному ответам, создавая существенные предпосылки для поддержания функции пораженного органа и организма больного в целом, не только у больных хроническими гепатитами, но и у пациентов с циррозом печени на доасцитической стадии развития синдрома портальной гипертензии.

13. У больных с вирусными гепатитами (HCV, HBV-HBeAg+), вне ассоциации с алкоголем, или при отсутствии абстиненции, при соблюдении комплайенса, длительная патогенетическая терапия позволяет без этиотропного лечения улучшить портально-печеночный кровоток у 32,4-47,4% пациентов, соответственно. У пациентов с HBV-HBeAg-, без алкогольной ассоциации и при поддержании комплайенса, стабилизация процесса формирования портальной гипертензии выявлена у 50,1% больных, а при алкогольной ассоциации и полном отсутствии абстиненции - у 40% процентов пациентов.

14. У пациентов с циррозом печени изолированного алкогольного генеза и при поддержании комплайенса, улучшение и стабилизация гемодинамических нарушений наблюдается в 50% случаев. У пациентов с циррозом печени не поддерживающих комплайнс и продолжавших прием алкоголя, не зависимо от этиологии процесса, 70,7- 100% больных переходят в асцитическую стадию процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексное обследование больных хроническими диффузными заболеваниями печени, не зависимо от этиологии процесса, необходимо включать методы исследования органного и системного кровообращения для ранней диагностики синдрома портальной гипертензии, так как изменения показателей портально-печеночного кровотока могут служить дополнительным признаком активности воспаления и фиброза в печеночной ткани при хронических гепатитах и циррозах печени.

2. Использованный в работе комплекс неинвазивных методов исследования системного и органного кровообращения, включающий ЭХО кардиографию, доплерографию портального кровообращения печени, тетраполярную реогепаатографию, может успешно применяться в амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебных учреждениях для клинико-функциональной оценки степени и характера нарушений системной и органной гемодинамики, прогноза заболевания, эффективности лечения.

3. Сравнительный анализ эффективности пропранолола, лозартана, нитросорбида и эналаприла обнаружил, что наиболее эффективными средствами являются β -адреноблокатор пропранолол в суточной дозе 120 мг и блокатор АТ₁-

ангиотензиновых рецепторов лозартан в суточной дозе 50 мг, причем их эффекты на гемодинамические и клинические проявления практически идентичны.

4. Больным хроническими заболеваниями печени на ранних стадиях формирования заболевания, не зависимо от этиологии процесса, для коррекции гемодинамических расстройств портوپеченочного кровотока, оказания гепатопротекторного действия, профилактики и коррекции явлений печеночной энцефалопатии показано назначение длительной поддерживающей терапии (не менее 6 месяцев) в составе: эссенциале Н (по 6 капсул в сутки, - по 2 капсулы утром, днем и вечером); лактулоза (дюфалак), с учетом изменений характера стула, в среднем, 3 раза в день по 30 - 50 мл сиропа per os; и пропранолол, в дозе 10 мг в сутки в три приема (при противопоказаниях к приему пропранолола назначается лозартан 50 мг в сутки или эналаприл в суточной дозе 10 мг.).

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Сочетание поражения печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-1995.-№5.-с.47-51 (совместно с Л.П.Воробьевым, И.В.Маевым, А.А.Самсоновым, Л.А.Мерзликиным)**
2. Особенности печеночной гемодинамики у больных язвенной болезнью //Гастроэнтерологическая неделя. Сб.науч.трудов.- С-Пб.-1995.-с.96 (совместно с А.А.Самсоновым, Л.М.Саловой, С.Г.Ивановым)
3. Особенности легочной гемодинамики и печеночного кровотока у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки //Новое в гастроэнтерологии. Сб.науч.трудов.- М.-1996.-т.1.-с.70-72 (совместно с Л.П.Воробьевым, Л.А.Мерзликиным, А.А.Самсоновым, И.В.Маевым)
4. Влияние комплексной терапии на состояние печеночного кровотока и центральной гемодинамики у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки //Новое в гастроэнтерологии. Сб.науч.трудов.- М.-1996.-т 2.-с.44-45 (совместно с Л.А.Мерзликиным, А.А.Самсоновым)
5. Лечебное питание при заболеваниях печени //Учебно-методическое пособие -М.-ВУНМЦ МЗ РФ.-1998 (совместно с И.В.Маевым, Н.Г.Андреевым, Е.Е.Павловой, М.А. Ромашкиной)
6. Основы заместительной ферментотерапии при болезнях органов пищеварения //Учебно-методическое пособие -М.-ВУНМЦ МЗ РФ.-1999 (совместно с И.В.Маевым, Е.С. Вьючновой, М.А. Ромашкиной)
7. Печеночный кровоток у больных дуоденальной язвой // Новые технологии в клинической медицине. Сб.науч.трудов.- М.-1999 г.-т.3.-с.99-101 (совместно с А.А.Самсоновым, А.Б.Вильковским, Н.Г.Андреевым)
- 8. Ультразвуковая картина состояния печени и желчевыводящих путей у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2000.-Прилож.№9. -т.10. -№5.- с.43 (совместно с А.А.Самсоновым, И.В.Маевым, Л.М. Саловой, Н.Г. Андреевым, Е.Г. Лебедевой, М.А. Ромашкиной)**

9. Состояние гепатобилиарной системы у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2000.-Прилож.№9. –т.10. -№5.- с.42 (совместно с И.В.Маевым, А.А.Самсоновым, Л.М. Саловой, Е.С. Вьючнойовой, Е.Г. Лебедевой)
10. Использование эднита в коррекции печеночного кровотока при портальной гипертензии//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2000.-Прилож.№9. –т.10. -№5.- с.213-216 (совместно с И.В.Маевым, А.Г. Аксельрод, А.К. Кулиевой, Е.Д. Вальцовой)
11. Терапевтическая эффективность эднита при портальной гипертензии //УИИ Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. –М.-2000.-с.55 (совместно с И.В.Маевым, А.Г. Аксельрод, Н.Г. Андреевым, А.К. Кулиевой)
12. Воздействие ингибиторов АПФ и β -блокаторов на печеночную гемодинамику у больных с портальной гипертензией //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2000.-Прилож.№9. – т.10. -№5.- с.82 (совместно с И.В.Маевым, Н.Г. Андреевым, А.Н.Казюлиным, А.Г.Аксельрод)
13. Медикаментозная коррекция портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом и циррозом печени //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2000.-Прилож.№9. –т.10. -№5.- с.81 (совместно с И.В.Маевым, А.А.Самсоновым, Н.Г. Андреевым, А.Г.Аксельрод)
14. Опыт применения эналаприла для лечения портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом и циррозом печени //Терапевтический архив. – 2001. -№10. –с.79-82 (совместно с И.В.Маевым, Н.Г. Андреевым, А.Н.Казюлиным, А.Г.Аксельрод)
15. Роль ИАПФ – эналаприла в лечении портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом и циррозом печени //Проблемы теоретической и практической медицины в начале XXI века. Материалы научно-теоретической конференции посвященной памяти д.м.н. проф. Лозовецкой Л.Н.-М.-2001. -с.39 (совместно с И.В.Маевым, Н.Г. Андреевым, А.Н.Казюлиным, А.Г.Аксельрод)
16. Эффективность применения ангиотензинпревращающего фермента – эналаприла у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2001.-Прилож.№12. –т.12. -№1.- с.54 (совместно с И.В.Маевым, А.А.-Самсоновым, Л.М.Салова, Н.Г. Андреевым, А.Н.Казюлиным, А.Г.Аксельрод)
17. Заболеваемость гепатитами и циррозами печени среди работников предприятий связи //I Всероссийский конгресс «Профессия и здоровье». –М., 2002.-с. 79-81 (совместно с А.Ф. Пожитковым, Н.Г. Андреевым)
18. Синдром портальной гипертензии и способы ее терапевтической коррекции у больных с диффузными поражениями печени //IX Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. –М., 2002.-с.393 (совместно с А.А.Самсоновым, И.В.Маевым, А.Г.Аксельрод, А.Н.Казюлиным)

19. Опыт применения различных групп гемодинамических препаратов у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени с синдромом портальной гипертензии //Актуальные вопросы клинической медицины. Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию Главного клинического госпиталя МВД России.-М., 2002.- с.220-223 (совместно с А.А.Самсоновым, И.В.Маевым)
20. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения //2-ая Восточно-Сибирская гастроэнтерологическая конференция и 5-я конференция терапевтов республики Хакасия. Сб.науч.трудов.-Абакан, 2002.-с.70-71 (совместно с И.В.Маевым, В.В.Старченко, Е.В.Ульянкиной)
- 21. Интерактивное тестирование в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2004.-Прилож.№22. –т.14. -№1.- с.97 (совместно с И.В.Маевым, А.Г.Аксельрод)**
22. Хронический гепатит и современные методы его лечения //Фарматека.-2005. -с.52-55 (совместно с И.В.Маевым, А.А.Самсоновым)
23. Гепатопротекторы в лечении хронических гепатитов //Аптечный бизнес.-2006. -№ 3. -с.48-51
- 24. Особенности течения смешанной хронической HBV/HCV инфекции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2006. -№11.- с.83 (совместно с И.В.Маевым, А.Г.Аксельрод, Н.Г. Андреевым)**
- 25. Печеночная энцефалопатия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2006. -№11.- с.38 (совместно с И.В.Маевым, А.А.-Самсоновым, Е.С.Вьючновой)**
- 26. Состояние картины микрорегуляции у больных ХАГ и ЦП до и после лечения //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2006. -№11.- с.54 (совместно с И.В.Маевым, А.А.Самсоновым)**
- 27. Диффузные заболевания печени – причина и факторы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2006. -№11.- с. 46 (совместно с И.В.Маевым, А.Ф.Пожитковым, М.Р.Калининым)**
- 28. Диффузные заболевания печени у работников связи // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2006. -№11.- с.72 (совместно с И.В.Маевым, А.А.Самсоновым, А.Ф.Пожитковым)**
- 29. Сравнительная характеристика динамических изменений портально-печеночного кровотока у больных ХАГ и ЦП на фоне приема вазоактивных препаратов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2006. -№11.- с.64 (совместно с И.В.Маевым, А.Г.Аксельрод)**
30. Клинические проявления микст-инфекции вирусных гепатитов //У Вероссийский конгресс «Профессия и здоровье». Сб.науч.трудов.- М., 2006.-с. 225-227 (совместно с А.Ф. Пожитковым, А.Г. Аксельрод)
31. Особенности течения вирусных гепатитов, обусловленных микст-инфекци-

ей // V Всероссийский конгресс «Профессия и здоровье». Сб.науч.трудов.- М., 2006.-с.220-223 (совместно с И.В. Маевым, А.А. Самосновым)

32. Зависимость гастродуоденального кровотока от моторной активности и желудочной секреции // Медицинский вестник МВД. –2007. -№2(27). – с. 25-28 (совместно с И.В. Маевым, В.В. Горбань, А.А. Самосновым, Л.М. Саловой)

33. Место маалокса в лечении синдрома функциональной диспепсии //Врач. -2007. -№3. –с. 71-75 (совместно с И.В. Маевым, А.А. Самосновым, Н.Н. Голубевым)

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/