

## **ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ (ХГ)**

Хронический гепатит – хроническое (более 6 месяцев), диффузное, воспалительно-дистрофическое поражение печени, характеризующееся неспецифической лимфо-, плазмо-, моно-, гистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов, гепатоцеллюлярным некрозом, гиперплазией купферовских клеток, умеренным фиброзом при сохранении дольковой структуры органа.

Указанное определение, являясь по существу морфологическим, не содержит необходимых условий нозологической самостоятельности заболевания. Поэтому в соответствии с классификацией 1994 г. ХГ рекомендуется рассматривать не как единую болезнь, а как клинко-морфологический синдром, включающий группу болезней печени, вызываемых различными причинами, объединённых присутствием иммуно-воспалительного синдрома.

Лос-Анжелеская классификация (1994г.) выделяет основные характеристики ХГ: этиологию, патогенез, степень активности и стадию хронизации процесса.

Руководствуясь особенностями этиопатогенеза, выделяют следующие виды ХГ:

1. Вирусный ХГ - 70-75% случаев.
2. Аутоиммунный ХГ (АИГ) - 1-5%.
3. Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – 5-10%.
4. Лекарственный гепатит (ХЛГ) 10-15%.
5. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) очень редко.
6. Хронический неидентифицированный гепатит.

Учитывая причинную неопределённость иммунной обусловленности АИГ и ПБЦ, выделение этих форм носит не этиологический, а патогенетический характер.

## **ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ**

Вирусная инфекция является основным этиологическим фактором формирования ХГ, обуславливая 70-75% от общего числа заболеваний. Хронизация инфекции доказана для вирусов гепатита: В (60-70% больных с хроническими вирусными гепатитами); С (10-15%); D (5%). Последними из группы вирусов были клонированы и идентифицированы вирусы гепатита G и TTV. Учитывая масштабную вакцинацию против вируса В, его частотная характеристика имеет тенденцию к снижению, обуславливая и уменьшение гепатита D, в то время как удельная частота остальных форм вирусных гепатитов будет возрастать.

Частота хронизации острого вирусного гепатита В (HBV) составляет около 10% с последующей трансформацией в цирроз печени у 20-25% больных ХГ, а при сочетании с суперинфекцией вирусом D (HDV) у 70-80% больных. Переход острого вирусного гепатита С (HCV) в хронический наблюдается в 80% случаев с исходом в цирроз печени.

### ***Вирусный гепатит В (HBV)***

Инфекция HBV – одна из самых распространённых вирусных инфекций человека. По данным ВОЗ, более 25% населения уже были инфицированы HBV (обнаружение антител к HBsAg) и от 5 до 10% являются его носителями. HBV высокоустойчив к внешним воздействиям и сохраняет инфекционность при: комнатной температуре 3 месяца, в холодильнике – 6 м, в замороженном виде и в высушенной плазме 15-25 лет, при автоклавировании в течение 30 мин. И при стерилизации сухим паром – 60 минут.

Основным резервуаром вируса в природе являются здоровые вирусоносители (5% населения) и больные хроническим гепатитом (5%), у которых показатель инфицированности окружающих составляет 25-50% в зависимости от активности процесса.

1. Большое значение в распространении HBV имеют естественные пути передачи инфекции:

А) передача вируса половым путём является основной причиной инфицирования, наиболее частой в возрасте 16-25 лет, когда вероятно смена половых партнёров;

Б) вертикальная передача вируса матерью - антигеноносителем своему плоду (до 30% инфицирования) во время родов (интранатальный

период), что диктует необходимость пассивно-активной иммунизации новорожденных;

В) возможно инфицирование в постнатальный период с молоком и слюной; поэтому для диагностики вирусных заболеваний печени необходимо выявление меток инфицирования вирусом и заболеваний печени у родителей.

Вышеперечисленное обуславливает целесообразность вакцинации всех новорожденных в постнатальный период вне зависимости от инфицирования матери.

## 2. Парентеральные пути заражения:

А) оперативные вмешательства, чаще малые (стоматологические), инъекционная терапия, наркоманы, акупунктуры, экстракорпоральные методы очищения крови;

Б) эндоскопические исследования;

В) медицинские работники хирургического профиля, имеющие контакт с кровью и её компонентами;

Г) переливание крови и её компонентов (реже эритромацсы);

Д) бытовые процедуры – татуировки, проколы ушных мочек, маникюр, бритьё.

Вирус гепатита В представляет собой ДНК содержащий вирус. Липопротеиновая оболочка вируса содежит поверхностный антиген – HBsAg, выявляемый в крови (плазма, сыворотка) и являющийся меткой присутствия вируса в организме в стадии репликации или интеграции. Также на оболочке располагаются протеины пре-S, играющие важную роль в прикреплении и проникновении вируса в клетку. Их больше в полных вирионах, чем в частицах HBs Ag. Ядерный протеин HBV состоит из нуклеокапсида, сформированного из агрегированных димеров HBsAg, которые включают двойную циркулярную ДНК и ДНК-полимеразу. HBcAg обычно в сыворотке не определяется, но выявляется в поражённых клетках (биопаты, лейкоциты). HBeAg представляет собой растворимый компонент HBsAg и выявляется в крови за пределами клетки, являясь меткой репликации вируса. Однако при мутации вириона продукция его может прекращаться при продолжающейся репликации, делая данный маркёр неинформативным. Существует мнение, что мутанты вызывают более

агрессивное течение острого и хронического гепатитов. ДНК вируса имеют два значимых локуса: ген S, кодирующий синтез поверхностных протеинов и пре-S, и ген C, кодирующий ядерные с и е протеины, которые могут встраиваться в ДНК клеток, обуславливая стадию интеграции.

HBsAg обнаруживается в крови, семени, вагинальном секрете, слюне, грудном молоке, моче, желчи, асцитической, синовиальной и спинномозговой жидкости. Он начинает выявляться в сыворотке больных ОВГ - В в стадии инкубации за 2-6 недель до клинических признаков цитолиза. Он персистирует в остром периоде и исчезает из крови при реконвалесценции (через 3-6 месяцев). Сохранение его свыше 6 месяцев предполагает хронизацию процесса. У небольшой части он остаётся на долгие годы (фаза интеграции). Характерно, что HBsAg исчезает перед появлением антител (анти-HBsAg или HBsAb). Эти антитела наблюдаются в период реконвалесценции и указывают на абсолютный или относительный иммунитет - 25% населения. В настоящее время HBsAb появляются после вакцинации (рекомбинантный HBsAg), обеспечивая посредством блокады прикрепительного белка вируса поствакционный иммунитет, более стойкий у детей и менее – у взрослых (5-10 лет), таким образом уровень HBsAb определяет сроки ревакцинации.

Анти-HBsAg (HBsAb) обнаруживаются приблизительно одновременно с цитолизом. HBsAb из класса иммуноглобулинов М свидетельствует о репликации вирусов, в то время как HBsAb из класса иммуноглобулинов могут персистировать в течение нескольких лет после острого гепатита и у всех носителей. Они не несут защитной и диагностической функции. Длительное сохранение HBsAb из иммуноглобулинов М (свыше 6 месяцев) отражает продолжающуюся репликацию с переходом в ХГ.

Анти – HBsAg (HBsAb) определяются в свободном состоянии после исчезновения HBsAg, что свидетельствует о прекращении репликации вируса и рассматривается как благоприятная иммунологическая динамика - обычно развивается длительная ремиссия ХГ. Кровь с HBsAb менее заразна, чем кровь с HBs-антигемией. HBsAb диагностической значимости не имеют, но играют большую роль в развитии иммунокомплексных васкулитов (гломерулонефрит, узелковый периартериит).

При заражении HBV выделяют два типа процессов – репликация (размножение) и интеграция (встраивание) фрагментов ДНК вируса в геном клетки.

1. Репликация. При попадании HBV в кровь он прикрепляется к оболочке гепатоцита посредством прикрепительного белка (пре-S), что обуславливает его проникновение в клетку. Наличие HBsAb, блокируя прикрепительный белок, препятствуют инфицированию клеток. Проникнув в клетку, ДНК вируса находится в свободном, экстрахромосомном состоянии, поэтому обнаружение HBV-ДНК в крови, биопатах, лейкоцитах является самым надёжным и чувствительным показателем репликации вируса. Происходит трансляция с локусов ДНК вируса генов с и е на транскрипционную РНК с последующими: репликацией вирусного генома и синтезом вирусных белков посредством клеточных ферментов. В ядрах гепатоцитов происходит репликация ДНК вируса, синтез HBcAg, а в цитоплазме – HBsAg. Установлен факт репликации вируса и вне печени - в клетках крови (лимфоциты, макрофаги), костного мозга, лимфоузлах, селезёнке, эндотелии, экзокринных железах (слюнные, молочные, поджелудочная) почках, коже, сперматозоидах. Следовательно, отражением репликации вируса, обуславливающей цитолиз, является обнаружение HBV-ДНК, HBsAg, HBsAb из иммуноглобулинов М в крови, HBcAg и HBV-ДНК в биопатах и лейкоцитах.

2. Интегративный процесс лежит в основе антигеноносительства и персистенции вирусной инфекции при ХГ. Интеграции вируса всегда предшествует репликация, Происходит встраивание фрагментов ДНК вируса в ДНК клетки, такое состояние обозначается как хромосомное или интегральное. Фрагменты ДНК вируса встраиваются в различных участках ДНК клетки – дискретно. В этом случае полных форм вируса, способных к размножению (цитолиту) нет, но клеточная ДНК включает в себя информацию по репродукции структур вируса. Несмотря на отсутствие полных форм вируса, в стадии интеграции сохраняется риск инфицирования, так как интегрированная ДНК, попав вместе с клетками (кровь, трансплантат) в организм реципиента, служит программой его репродукции.

Интеграция может быть представлена в двух видах:

А) трансляционный тип – происходит растормаживание (экспрессия) лишь встроеного гена с его считкой (трансляций) на транскрипционную РНК и изолированным синтезом HBsAg внутри клетки с последующим поступлением его в кровь – HBs - антигемия;

Б) нетрансляционный тип, когда в крови отсутствуют маркёры вируса, но в клеточном геноме обнаруживается интегрированная вирусная ДНК. Указанное и

определяет возможность инфицирования при переливании крови и её производных с отсутствием HBsAg и при пересадке органов.

Интеграция обнаруживается чаще при длительной виремии и зависит от стабильности клеточного генома, активности вирусной полимеразы и выявляется у 5-10% перенесших вирусную инфекцию. Полная элиминация вирусов с исчезновением HBsAg и последующим иммунитетом происходит у 90% инфицированных. Менее чем у 1% развивается массивный цитолиз со смертельным исходом. При менее остром течении (более 6 месяцев) продолжающаяся репликация ведёт к ХГ непрерывно-рецидивирующего течения, когда неполные ремиссии сочетаются с обнаружением HBV-ДНК и исходом в цирроз печени, чаще в течение 1-2 лет.

В случае подавления репликации, но произошедшей интеграции вируса (HBs-антигенемия), чаще наступает вирусоносительство, однако не исключены рецидивы цитолиза - перехода фазы интеграции в фазу репликации, то есть хронизацию процесса. Указанное происходит вследствие активации (экспрессии) генома клетки при регенераторных процессах, сопровождающих повреждения при экзогенных (этанол) и эндогенных интоксикациях, а также при приёме гепатопротекторов. В этом случае происходит растормаживание всех локусов ДНК вируса, включая гена С, его трансляция на РНК с внутриклеточной репродукцией полных форм вируса и переходом в стадию репликации – рецидива. Поэтому понятие вирусоносительство является относительным. Аналогично программой репродукции вируса служит интегрированная клеточная ДНК, попав в организм реципиента (клетки крови, трансплантата). Дефекты гуморального и клеточного иммунитета ответственны за неспособность организма быстроэлиминировать вирус, что способствует последующей интеграции и переходу в вирусоносительство или ХГ.

Существенную роль в хронизации процесса и его обострениях играют мутантные формы HBV, которые позволяют избежать иммунного надзора организма, так появление мутантов в течение 2 лет отмечено у 40% больных с ХГ.

Вирусоиндуцированные клеточные реакции гиперчувствительности замедленного типа в стадию репликации обуславливают перемещение в инфицированные органы, в частности в печень, лимфо-макрофагальных элементов с формированием лимфо-, плазмо-, моно-, гистиоцитарных инфильтратов, отражающих включение иммуно-воспалительного синдрома и

хронизацию процесса. Снижение продукции интерферона (ИФ) или ингибция клеточного ответа на ИФ имеет большое значение в хронизации процесса.

Большая частота бессимптомного HBs-носительства (более 5% в Европе, до 20% в Азии, Африке, Латинской Америке) требует разграничения так называемого здорового носительства от персистирующей HBs –инфекции (ХГ). К HBs -носителям ошибочно относят до 40% больных с ХГ. Поэтому все HBs -положительные, а также лица с цитолитическим и иммуно-воспалительным синдромами должны подвергаться детальному обследованию, включая пункционную биопсию печени. Антигеноносительство чаще наблюдается при субклинических формах, так как меньшая выраженность иммунной защиты обуславливает и меньший цитолиз, что более характерно для детского возраста. Грудные дети перенесшие HBV инфекцию становятся HBs-носителями в 90% случаев, дети - в 20-30% и взрослые – в 5-10% случаев. Наличие вирусоносительства, даже в стадии интеграции, повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени) в 3-% раз.

### ***Вирусный гепатит С (HCV)***

Вирус гепатита С является РНК содержащим вирусом. Вариабельность генома во многом обуславливает отсутствие иммунитета против реинфекции HCV и возможность множественного инфицирования различными вариантами HCV. Указанное препятствует созданию вакцины и влияет на эффективность противовирусной терапии при хронической HCV-инфекции. Неполноценность иммунной реакции обуславливает как низкий уровень защитного цитолиза, так и высокий риск хронизации (80-90%) с исходом в цирроз печени и нередко в гепатому.

Диагностика HCV-инфицирования основана на обнаружении антител к вирусу (анти-HCV) с последующим уточнением фазы репликации по HCV-РНК. Анти-HCV положительных лиц следует рассматривать как потенциально опасных в плане заражения. Наличие антител при отсутствии РНК вируса (10-20%) предполагает его элиминацию, не исключая низкий уровень виремии – ниже порога чувствительности ПЦР (полимеразной цепной реакции).

HCV достаточно широко распространён и выявляется у 1-2% населения Европы, достигая 4-10% в Африке, Ближнем Востоке, Азии, Восточной Европе. Основным путём заражения является парентеральный: наркоманы, трансфузия крови и её компонентов, медработники, контактирующие с кровью, реже гемодиализ, трансплантация органов. Низкий уровень виремии делает менее

значимым непарентеральными механизмы передачи: сексуальные, бытовые, заражение плода матерью. Помимо иммунообусловленного предполагается прямой цитолитический эффект вируса.

Основным методом диагностики хронизации гепатита С является морфологическое исследование печени, позволяющее установить активность процесса, не всегда коррелирующую с уровнем трансаминаз и гамма-глобулинов крови. Морфологическим своеобразием является интенсивная пролиферация гепатоцитов при малой выраженности некрозов.

Системность поражений, наблюдаемая при HCV-инфекции у 40-45% больных, отражает генерализованный характер инфицирования вирусами многих органов и тканей, где происходит их репликация: лимфоидный тиреоидит Хошимото, В-клеточные лимфомы с частой смешанной криоглобулинемией, идиопатическая тромбоцитопения, апластическая анемия, синдром Шегрена (лимфоцитарный сиалоаденит), узелковый периартериит, гломерулонефрит, поражения кожи. Так снижение криоглобулинов, выявляемых более, чем у 50% больных, с исчезновением клинических признаков наблюдалось при эффективности интерферона параллельно исчезновению РНК-HCV из сыворотки крови. Репликация вируса в иммунокомпетентных клетках (макрофаги, лимфоциты) периферической крови, селезенки, лимфоузлах приводит к нарушению их иммунологической функции с развитием аутоагрессивных процессов. Распространённость HCV среди больных с диагнозом аутоиммунный гепатит составляет 20-30% и указывает на существенную роль вирусообусловленных поражений иммунной системы.

### ***Вирусный гепатит D (HDV)***

Вирус гепатита D представляет собой неполный РНК-содержащий вирус. Он характеризуется недостатком пре-S пептидов, которые обуславливают проникновение HDV в клетку. HDV использует HBsAg, покрывающий вирусную частицу, что способствует её клеточному захвату и гепатотропности. Вирус гепатита В при этом может находиться как в стадии репликации, так и интеграции с экспрессией гена S, то есть необходимо присутствие HBs Ag в крови. Репликация вируса D требует содействия вируса В, поставляющего поверхностный антиген для построения его оболочки. 5-19% носителей HBV-инфекции инфицированы также и HDV.

Заражение происходит в основном парентерально (кровь и её препараты, инъекции), но возможен и половой путь инфицирования. Происходит



как коинфекция HBV и HDV, так и суперинфекция – инфицирование на фоне ХГ- HBV или здорового вирусоносительства.

Вирус гепатита D, оказывая прямое цитолитическое действие, ведёт к утяжелению поражения печени с быстрым развитием печёночной недостаточности, поэтому быстро прогрессирующие формы HBV-инфекции требуют исключения HDV-супер- или коинфекции.

Иммунологическими маркерами репликации являются: дельта-антиген (HDAg) – в крови, ткани печени; антитела к антигену D из класса иммуноглобулина M – в крови, плазме, сыворотке; РНК-HDV – в плазме, сыворотке, лейкоцитах, биопатах. Изолированные антитела (анти-HDV) из класса иммуноглобулинов G не являются меткой репликации и выявляются в период реконвалесценции. Вирус гепатита D, также как B и C, может являться этиологическим фактором аутоиммунных синдромов и способствовать развитию гепатоцеллюлярной карциномы.

## **КЛИНИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**

Цитолитический синдром является доминирующим в клинической картине хронических вирусных гепатитов в стадии обострения (репликации). Его выраженность зависит от активности репликации вируса и ответной защитной иммунной реакции организма, направленной на его искоренение. Стадия интеграции гепатита B цитолизом не сопровождается – ремиссия.

Продолжительность репликации HBV колеблется от 6 месяцев до многих лет. Приблизительно у 50% больных в течение 5 летнего срока отмечается сероконверсия (исчезновение HBeAg) с прекращением репликации вируса и исчезновением цитолиза, но сохраняется высокий риск рецидивов, особенно при HBs-носительстве. Однако, у 20% HBe-отрицательных больных цитолиз и репликация вируса по данным ДНК и HBsAg в биопате печени продолжают. У этих больных выделен мутант, неспособный продуцировать HBeAg. Существует мнение, что мутанты вызывают более агрессивное течение ХГ. Частота мутаций увеличивается с длительностью заболевания и лечением ИФ. У 10-15% больных репликация продолжается с присутствием всех меток. Указанное определяет выделение непрерывно-рецидивирующих и интермиттирующих форм течения.

Наибольшая выраженность цитолиза наблюдается при суперинфицировании HBV вирусом HDV, когда на фоне монотонного течения

ХГ-В или здорового носительства HBsAg развивается тяжёлое некротическое обострение цитолитически - холестатического характера, убастряющего ( в течение 2-3 лет) прогрессирование печёночно-клеточной недостаточности с исходом в цирроз. При этом активность АСТ выше, чем АЛТ. При HDV-суперинфекции репликация вируса В чаще снижается, при сохранении HBsAg в крови, но может возникнуть и обострение гепатита с появлением меток репликации. Отмечен довольно большой процент бессимптомных сочетаний HBV и HDV инфекций, поэтому необоснованное назначение при ХГ-В преднизолона или других иммунодепрессантов, снижающих иммунную реактивность, может сопровождаться репликацией HDV и активацией цитолиза.

Хронический гепатит С, учитывая низкий уровень репликации и виремии, а также защитного цитолиза, чаще протекают с изолированным увеличением АЛТ и АСТ. Вирусы гепатита С вызывают поражение желчных протоков с синдромом внутрпечёночного холестаза. HCV-инфекция значительно чаще, чем HBV-инфекция приобретает хроническое течение. При бессимптомном течение ХГ-С анти-HCV обнаруживаются случайно, поэтому определение РНК-HCV и морфологическое исследование биопата печени является необходимым. Персистенция HCV может наблюдаться у больного несмотря на нормализацию трансаминаз и отрицательный тест на РНК-HCV в сыворотке, в этих случаях РНК обнаруживается в печени и других тканях. В большинстве случаев ХГ-С протекает бессимптомно, от момента заражения до первых клинических и лабораторных проявлений проходит длительный латентный период (10-20 лет) и заболевание часто диагностируется на стадии цирроза с печёночно-клеточной недостаточностью и портальной гипертензией. Редко при посттрансфузионных гепатитах наблюдается острое течение с исходом в цирроз в течение года. Риск развития гепато-целлюлярной карциномы при HCV-инфекции гораздо выше, чем при HBV-инфекции.

Следует отметить, что наличие других заболеваний, в первую очередь алкоголизма, влияние гепатотоксических лекарств, коинфекция гепатотропными вирусами (HBV, HDV, HCV), вирусами ВИЧ может обусловить большую активность цитолиза и прогрессирования в цирроз печени.

Выявление стойких признаков ИВС служит основание для обоснования хронизации вирусного гепатита.

Степень гепатомегалии не может служить существенным признаком хронического гепатита и только пункционная биопсия печени является достоверным его критерием. Увеличение печени отражает совокупность

обратимых (островоспалительные, дистрофические), частично обратимых (иммунные инфильтраты) и необратимых (регенераторные, фибропластические) процессов. Присутствие лимфо-, плазмо-, моно-, гистиоцитарных инфильтратов, выявляемых даже при отсутствии цитолиза и меток репликации вирусов, указывает на хронизацию процесса. Степень гистологической активности более точно характеризует активность этиологического фактора. Отсутствие структурных изменений (некроза гепатоцитов, лимфо-макрофагальных инфильтратов) в печёночной дольке при наличии гепатоцитов с матово-стекловидным помутнением свидетельствует о здоровом носительстве. Морфологические подразделения на доброкачественный (персистирующий) и активный (агрессивный) гепатиты, положенное ранее в классификацию гепатитов, в настоящее время рассматривается лишь как характеристика её активности.

Спленомегалия обнаруживается физикально у 30% больных и более постоянно инструментальными методами (УЗИ, сцинтиграфия). Учитывая крайнюю редкость пункционной диагностики, повышенное накопление изотопа в селезёнке при изолированном HBs и анти-HCV носительстве следует рассматривать как косвенное свидетельство хронизации процесса.

В патогенезе поражения органов при вирусных гепатитах обсуждается как их опосредованный цитопатический эффект, обусловленный защитными иммунологическими реакциями, направленными на элиминацию вирусов, так и репликация вирусов в лимфо-макрофагальных элементах с нарушением их иммунологической функции, в частности снижение Т-супрессорного надзора и толерантности к аутоантигенам. В органах обнаруживаются лимфо-макрофагальные элементы, отражающие их миграцию в вирусинфицированные органы, что расценивалось раньше только как следствие аутоагрессии.

Внепечёночные поражения при вирусных гепатитах наблюдаются в основном в сочетании с поражением печени, но могут расцениваться, выходя на первый план в клинической картине, как самостоятельные заболевания (особенно у женщин). Указанное более характерно для гепатитов С, когда цитолиз мало выражен или не выявляется (до 40% больных).

Системность поражений при вирусных гепатитах (особенно С) отражает генерализованный характер инфекции. Чаще выявляются поражения экзокринных желёз - синдром Шегрена (при отсутствии АНФ), поражение поджелудочной железы, реже эндокринных - щитовидной железы (тиреоидит Хошимото), островкового аппарата (сахарный диабет). Возможно поражение кожи по типу

крапивницы, узловой и мультиформной эритемы, красный плоский лишай. Указанное связано как с выявлением репликации вирусов (чаще HCV) в кератоцитах, так и с криоглобулинемией. Нередко репликация вирусов в стенке сосудов (узелковый периартериит, болезнь Такаясу). Более, чем у 50% больных с ХГ-С выявляется смешанная криоглобулинемия (особенно у женщин среднего и пожилого возраста с длительным течением инфекции). В составе криопреципитатов выявляются РНК-HCV и анти-HCV. Последствия криоглобулинемии проявляются в виде кожных эритем, артралгий, с-ма Рейно, лёгочных васкулитов, интерстициального фиброза, гломерулонефрита, периферической полинейропатии и др.

Особую группу при вирусных гепатитах составляет патология системы крови (20-40%): иммунные цитопении (анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз), апластическая анемия, В-лимфомы, которые также рассматриваются как следствие инфицирования или вирусобусловленного срыва иммунной толерантности.

Указанная полисистемность поражений привела к первоначальной гипердиагностике (10-15%) аутоиммунного гепатита, требующего глюкокортикоидной терапии, эффективность которой в виде уменьшения цитолиза подтверждала диагноз. Однако, глюкокортикоиды и при вирусных гепатитах временно эффективны вследствие подавления защитного цитолиза. В настоящее время исключение вирусобусловленных состояний резко сократило частоту аутоиммунных гепатитов(1-5%) и показания к глюкокортикоидной терапии.

Печёночно-клеточная недостаточность развивается параллельно активности цитолиза с частичным восстановлением функции в период ремиссии. При сохранении цитолиза она неуклонно прогрессирует до стойких проявлений 2-3 степени, указывая на сокращение объёма функционирующей паренхимы на 40-50%, то есть на развитие цирроза печени.

При вирусных гепатитах возможны отдельные проявления внутрипечёночного, преимущественно внутриканальцевого холестаза из-за пролиферации дуктулярного эпителия, в виде увеличения ЩФТ, ГГТП.

Помимо перечисленных синдромов постоянно встречаются:

1) астено-вегетативный синдром, обусловленный в основном печёночно-клеточной недостаточностью;

2) диспептический синдром;

3) болевой синдром, чаще умеренный, обусловленный как активностью цитолиза, так и чаще нарушениями моторной функции желчного пузыря (дискинезии) и желудочно-кишечного тракта.

Указанные синдромы не имеют существенного диагностического значения и рассматриваются как сопутствующие.

Учитывая ведущую роль вирусной инфекции в этиологии хронических гепатитов, необходимо последовательное установление перечисленных синдромов с конкретным вирусом, что доказывается по выявлению меток репликации: антител из иммуноглобулинов М; ДНК-НВV, ТTV; РНК – HCV, HDV в плазме, сыворотке крови, лейкоцитах, биопатах.

### **АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ (АИГ)**

Аутоиммунный гепатит выделен на основании особенностей патогенеза, не этиологии, то есть факторы, снижающие иммунную толерантность неизвестны. Он рассматривается в основном как генетически детерминированное заболевание, связанное с врождённым дефектом иммунного надзора, в частности Т-супрессорной системы. Клинические проявления и темпы аутоагрессии зависят от выраженности дефекта. Так при выраженном дефекте Т-супрессорной системы заболевание манифестируется в более раннем возрасте, часто спонтанно и имеет быстро прогрессирующее течение. Методом инбридинга выделена генетическая линия мышей со спонтанным развитием аутоиммунного гепатита с исходом в цирроз, когда естественная гибель гепатоцитов с высвобождением клеточных антигенов вела к неконтролируемой продукции аутоантител и аутоагрессии. Чаще (при меньшем дефекте) провоцирующим фактором являются гепатотоксические экзогенные и эндогенные воздействия (гепаторопные токсины, лекарственные препараты, инфекции). Большее высвобождение аутоантигенных детерминант вызывает срыв иммунной толерантности и формирование порочного круга, когда иммунообусловленный лизис, ведёт к поступлению новой порции клеточных антигенов и заболевание становится саморазвивающимся при устранении провоцирующего фактора. Указанное и обуславливает кажущуюся беспричинность возникновения заболевания.

Диагноз основывается на выявлении типичных антигенов гистосовместимости (B8, DP3, DP4) и увеличении аутоантител – к ДНК (чаще односпиральной, денатурированной), к нуклеотиду (антинуклеарный фактор –

АНФ, волчаночные клетки - LE). При распространённом дефекте иммунного надзора обнаруживается широкий спектр аутоантител с клиническими проявлениями. Диагноз считается обоснованным при отсутствии меток вирусов, так как АИГ требует лечения иммунодепрессантами, противопоказанными при вирусных инфекциях.

Заболевание развивается преимущественно у женщин с клинической манифестацией чаще в возрасте 20-30 лет. Для АИГ характерно сочетание цитолиза, чаще умеренного, и выраженного ИВС с генерализацией иммунопатологического процесса в виде полисистемных поражений. Размеры печени прогрессивно нарастают, достигая значительной величины (20-25 см). Биопсия выявляет лимфо-макрофагальные инфильтраты (с преобладанием плазматических клеток), характеризующие степень аутоиммунной агрессии и следовательно активности гепатита. Спленомегалия нередко опережает увеличение печени, сочетаясь с лимфоаденопатией.

Первыми симптомами АИГ могут быть внепечёчные системные проявления, которые в ряде случаев доминируют в клинике, характеризуя присутствие ИВС. Заболевания в этих случаях начинается с множественных мигрирующих артралгий и артритов, кожных проявлений, нередко волчаночного типа. Возможно сочетание с полисерозитами – плеврит, перикардит. Выявляются: иммунные цитопении (чаще тромбоцитопения); синдромы Шегрена, Рейно; тиреоидит, язвенный колит, фиброзирующий альвеолит, туболоинтерстициальный нефрит.

Лабораторные показатели свидетельствуют о генерализации иммуновоспалительного синдрома – значительный рост гамма-глобулинов, антител ДНК, антинуклеарный и ревматоидный факторы. LE-клетки, положительная реакция Кумбса, нередко RW, увеличение системных аутоантител.

Ведущая роль ИВС в клинике заболевания позволила ранее обозначать АИГ как люпоидный – волчаночноподобный.

### **ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ (ПБЦ)**

Первичный билиарный цирроз – идиопатический, негнойный, деструктивный, гранулематозный (иммуннообусловленный) холангит и холангиолит.

Серологическими маркерами ПБЦ являются антимитохондриальные антитела (анти-МА-M2) к аутоантигену E-2 компоненту внутренней мембраны

митохондрий эпителия протоков. Косвенным свидетельством ПБЦ является увеличение суммарных иммуноглобулинов М при клинике внутриспечёночного холестаза. Указанное обуславливает иммунную агрессию, направленную на междольковые и внутридольковые (септальные) желчные протоки, основную мишень при ПБЦ.

Морфологическими маркерами ПБЦ являются гранулёмы, тесно связанные со стенкой мелких желчных протоков. При пункционной биопсии выявляется воспалительная деструкция междольковых и септальных протоков вследствие формирования вокруг них иммунных инфильтратов, состоящих преимущественно из цитотоксических Т-лимфоцитов (гранулёмы). Специфические для ПБЦ признаки при биопсии выявляются вначале нечасто (30% случаев) из-за неравномерности поражения протоков. По мере прогрессирования процесса портальные тракты подвергаются фиброзу, количество желчных протоков уменьшается (синдром исчезающих желчных протоков). Иммунные инфильтраты распространяются из портальных трактов в центр долики с формированием перипортальных, ступенчатых некрозов. Деструкция желчных протоков сочетается с пролиферацией эпителия, перекрывающего просвет. Биопсия печени может быть проведена только после исключения обструктивного внепечёночного холестаза из-за угрозы развития при желчной гипертензии желчного перитонита.

ПБЦ страдают в основном женщины, чаще в возрасте 50 лет, хотя начальные проявления наблюдаются, как правило, в возрасте старше 30 лет. Существенна роль гормональной дисфункции, в частности, гиперэстрогемии, влияющей на синтез, внутриклеточный транспорт и экскрецию компонентов желчи, а также моторику канальцев. Заболевание нередко выявляется в первую фазу климакса, в последнем триместре беременности (холестаз беременных), при приёме пероральных контрацептивов, анаболиков.

В связи с неуклонным прогрессированием патологического процесса в печени, заболевание уже с самых ранних этапов развития рассматривается как ПБЦ. Однако на ранних этапах преобладает иммунное воспаление, а на поздних этапах – фиброз. В связи с этим клиническая картина ПБЦ условно подразделяется на две стадии.

Начальная стадия – холестатический гепатит. Доминирующим в клинической картине является внутриспечёночный холестаз как внутриканальцевый, так и внутриклеточный: меланоз кожи, зуд, ксантелазмы и ксантомы, билиарный ревматизм. Увеличивается уровень ЩФТ и ГГТП, что в

сочетании с гиперхолестеринемией позволяет заподозрить ПБЦ при низком уровне билирубина в крови.

Развёрнутая стадия (собственно цирроз печени) манифестируется развитием печёчно-клеточной недостаточности: уменьшение зуда, гиперхолестеринемии, связанного билирубина и желтухи, что является прогностически неблагоприятным. Обычно печёчная недостаточность развивается при длительности холестаза 3-5 лет. Печень достигает огромных размеров, становится плотной, поверхность мелкозерниста. Нарушения пищеварения и всасывания обуславливают нарастающее истощение. Гиповитаминоз-К сопровождается геморрагическим синдромом. Портальная гипертензия по пресинусоидальному механизму и асцит развиваются поздно.

Постоянно присутствует ИВС разной степени выраженности. Помимо иммуннопатологических маркёров при ПБЦ выявляются: значительная спленомегалия, нередко лимфаденопатия, увеличение гамма-глобулинов, возможно, увеличение АНФ, ревматоидного фактора. ПБЦ часто ассоциируется с аутоиммунными поражениями. Постоянным спутником ПБЦ является синдром Шегрена (75% случаев), у 20% выявляется тиреоидит, возможны полисерозиты, склеродермия, пневмосклероз.

Цитолитический синдром, в основном, вторичен и развивается параллельно выраженности холестаза из-за накопления гепатотоксичных фракций желчных кислот, что и определяет темпы прогрессирования печёчно-клеточной недостаточности.

ПБЦ имеет неуклонно-прогрессирующее течение, длительность его составляет обычно 10-15 лет. У 30% больных ПБЦ заболевание с самого начала имеет тяжёлое течение с длительностью жизни 3-4 года.

### **ПЕРВИЧНЫЙ СЛЕКРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ (ПСХ)**

ПСХ – редкое заболевание, неизвестной этиологии, характеризуется облитерацией внутри- и внепечёчных желчных протоков вследствие воспалительной инфильтрации и фиброза серозного и подслизистого слоёв. Стенки желчных протоков – утолщены. Чередование сужения и расширения крупных желчных протоков придаёт им при холангиографии вид чёток. Склероз стенок мелких протоков и вокруг них ведут к облитерации и полному их исчезновению. При ПБЦ с преимущественным поражением мелких протоков,



которое невозможно выявить при холангиографии, биопсия печени является методом выбора.

Болеют преимущественно мужчины в возрасте в среднем 40 лет. У 50-90% больных наблюдаются сочетания ПСХ с язвенным колитом, у 10-15% - с болезнью Крона. Указанное предполагает роль инфекции и обуславливает частое сочетание интермиттирующей желтухи с лихорадкой, ознобом, лейкоцитозом. В этом случае обнаруживаются внутрипротоковые скопления гнойного детрита.

Печень умеренно увеличена, болезненна, Селезёнка не увеличивается и ИВС не выявляется. Периоды перемежающейся желтухи могут продолжаться неделями и месяцами с частой трансформацией в цирроз печени. У 20% больных ПСХ развивается холангиокарцинома.

Точная дифференциация ПБЦ и ПСХ необходима для проведения глюкокортикоидной терапии, целесообразной при ПБЦ и противопоказанной при ПСХ – убыстрение фиброза.

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**

Механизм повреждающего действия лекарственных препаратов можно условно подразделить на две группы - прямое гепатотоксическое действие и опосредованное иммунной системой. В свою очередь гипотоксичность может быть безусловной, дозозависимой и являться неизбежным последствием вынужденной цитостатической терапии (лейкозы, соматические опухоли, ревматоидный артрит) или избирательной (идиосинкразия), не зависящей от дозы и обусловленной индивидуальной метаболической или мембранной чувствительностью гепатоцитов и эпителия канальцев. Идиосинкразия нередко проявляется при первом введении препарата. Иммунная агрессия может протекать по гетероиммунному (гаптеновому) типу, когда воспалительные явления исчезают после отмены препарата, или являться следствием аутоиммунных лекарственно обусловленных процессов, склонных к хронизации.

### ***Острый лекарственный гепатит (ОЛГ)***

ОЛГ протекает по холестатическому или цитолитическому типу. Внутрипечёночный холестаза носит преимущественно внутриклеточный характер. В основе развития холестаза лежат нарушения транспортных процессов: транспортных ферментов и белков, целостности структур цитоскелета (митохондрий) гепатоцитов и эпителия канальцев, изменения липидного состава и проницаемости мембран. Так нарушения метаболизма желчных кислот т

холестерина на этапе синтеза в печени или на одном из этапов их энтерогепатотической циркуляции, изменения канальцевых мембран лежат в основе холестаза при приёме анаболических стероидов (тестостерона, метилтестостерона), пероральных контрацептивов, что связано с влиянием эстрогенов на ферменты мембран и моторику канальцев. Также возможно развитие холестаза при применении лекарств других групп: психотропные (хлорпромазин, диазепам, карбомизепин, амитриптилин), антибактериальные (эритромицин, ампициллин, нитрофураны, сульфаниламиды), гипогликемические (хлорпропамин, толбутамид), антиаритмические (аймалин). Холестаз может быть острым или развиваться через несколько дней – недель приёма. При прекращении приёма чаще выздоровление, которое может быть длительным – месяцы.

Тяжёлые цитолитические (некротические) формы ОЛГ могут осложнить лечение аминазином, допегитом, тубазидом, рифампицином, парацетамолом, метатрексатом, циклоспорином, мерказолилом, дифенином). Менее тяжёлые формы возникают при приёме антибиотиков (тетрациклинов, лево- и гентамицина, цефалоспоринов), непрямых антикоагулянтов, сульфаниламидов, гипогликемизирующих препаратов, мерказолила, фибратов и статинов.

Течение ОЛГ чаще скрытое, относительно лёгкое с благоприятным исходом (смертность 0,3%). Безжелтушный вариант ОЛГ встречается чаще: тупая боль в правом подреберье, умеренное увеличение печени на 2-3 см с незначительным цитолизом (рост трансаминаз в 1,5-3 раза). Однако в 90-95% случаев отмечается повышение уровня ЩФТ и ГГТП, что делает этот тест необходимым при применении указанных выше препаратов. Необъяснимая гиперферментемия – первый сигнал побочного действия лекарств.

### *Хронический лекарственный гепатит (ХЛГ)*

Выделение ХЛГ в отдельную рубрику поддерживается не всеми гепатологами. Подвергается сомнению самостоятельная роль лекарств в хронизации процесса, продолжающегося после отмены препарата. Предполагается, что лекарственные препараты выполняют лишь роль индуктора, запускающего иммунообусловленные процессы. Длительное (персистирующее) поступление аутоантигенов при лекарственнообусловленном повреждении гепатоцитов или эпителия протоков ведёт к срыву исходно низкой иммунной толерантности и включению аутоагрессии по типу ПБЦ или АИГ с формированием ИВС. Указанному соответствует выявление лимфомакрофагальных инфильтратов при биопсии печени. Применение в этом случае глюкокортикоидов, разрывающих порочный круг аутоагрессии, является

целесообразным. Возможной причиной самоподдержания и хронизации являются последствия холестаза с накоплением гепатотоксичных желчных кислот, ведущих к цитолизу и апоптозу с экспрессией антигенов НЛА 1 класса на гепатоцитах и НЛА-2 класса на эпителии протоков, что может быть фактором развития аутоиммунных реакций. Свидетельством формирования ИВС может являться увеличение гамма-глобулинов, антиядерных и антимитохондриальных антител.

### **АКТИВНОСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА (АПП)**

АПП устанавливается на основании сочетания показателей активности этиологического фактора и выраженности патогенетических синдромов. Повреждающее действие вирусов, опосредованное иммунной системой или прямое реализуется только в стадию репликации, о чём свидетельствуют её метки при HBV, HCV, HDV и TTV инфекции. При этом, чем выраженнее цитолиз и ниже уровень ДНК или РНК вирусов, тем эффективнее лечение интерфероном. Степень активности ИВС при АИГ, ПБЦ определяет режим глюкокортикоидной терапии.

Степень АПП в печени устанавливается с учётом количественной оценки биохимических, иммунологических и морфологических данных, отражающих выраженность клинических синдромов – цитолитического, иммуновоспалительного и холестатического. Выделяют три степени АПП.

1 степень (минимальная):

А) показатели цитолиза – увеличение трансаминаз до 5 раз, билирубина – до 3 раз (за счёт связанной фракции);

Б) показатели ИВС – увеличение гамма-глобулинов до 25%, титра антител к ДНК, АНФ – до 2 раз;

В) показатели холестаза – увеличение ЩФТ и холеглицина до 3 раз, холестерина – до 1,5 раз;

Г) 1 степень гистологической активности по данным биопсии.

2 степень (умеренная):

А) уровень трансаминаз в 5-10 раз, билирубина в 3-5 раз превышает норму;

Б) гамма-глобулины в пределах 25-30%, увеличение анти-ДНК, АНФ в 2-4 раза;

В) ЩФТ, холеглицин в 3-5 раз превышает норму, холестерин в 1,5-2 раза;

Г) 2 степень гистологической активности.

3 степень (высокая):

А) трансаминазы увеличены более, чем в 10 раз, билирубина – более, чем в 5 раз;

Б) гамма-глобулины превышают 30%, анти-ДНК, АНФ в 5 и более раз превышают норму;

В) ЩФТ и холеглицин увеличены более, чем в 5 раз, холестерин – более, чем в 2 раза;

Г) 3 степень гистологической активности.

Классификация ХГ, к сожалению, не рассматривает проявления активности процесса за пределами печени, особенно при вирусных и иммунообусловленных гепатитах. Внепечёночные (системные) проявления ХГ, отражающие активность процесса, представлены разнообразной клинической патологией, порой перекрывающей патологию печени.

## **ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ (ЦП)**

Цирроз печени - полиэтиологическое поражение печени с диффузным фиброзом и перестройкой citoархитектоники по типу структурно-аномальных регенераторных узлов с недостаточностью функции и портальной гипертензией. Основную роль в фиброгенезе играют перипортальные и порто-центральные некрозы, формирующие соединительнотканые септы, фрагментирующие печёночную дольку. Нарастающий порто-центральный фиброз и узлы регенерирующих гепатоцитов, сдавливая разветвления воротной и центральной вен, ведут к пре - и постсинусоидальному блоку с развитием портальной гипертензии.

По данным патологоанатомических исследований ЦП обнаруживается в 1-3% всех вскрытий. Однако прижизненная диагностика составляет 60-70%

случаев, что связано как со сложностью диагностики, так и неоднозначным подходом к вопросам классификации клиницистов и морфологов.

По классификации 1974 г (Мексика) циррозы печени включали 3 этиологические группы – постгепатитные, алкогольные и неизвестной этиологии и 3 морфологических варианта – микронодулярный (мелкоузловой), макронодулярный (крупноузловой) и смешанный. В клинической практике часто использовались клинико-морфологические параллели, объединяющие портальный цирроз (старой классификации) с микронодулярным и постнекротический с макронодулярным. Однако основным критерием ЦП остаётся гистологическое исследование. Вместо подразделения по размеру структурно-аномальных регенераторных узлов предлагается разграничение по объёму постнекротического фиброза. Исходом ступенчатых и мостовидных некрозов является образование порто-портальных и порто-центральных соединительнотканых септ, трактуемых как монолобулярный цирроз, то есть изменения в пределах доли. Следствием мультилобулярных (массивных и субмассивных) некрозов, объединяющих несколько долек, формируется мультилобулярный цирроз, прогностически более неблагоприятный. Для монолобулярного фиброза характерно формирование внутридольковых (септальных) шунтов между портальной системой и системой печёночных вен с преимущественным увеличением индикаторов печёночно-циркуляторной недостаточности. При мультилобулярных циррозах преобладает печёночно-клеточная недостаточность.

При быстро прогрессирующем вирусном гепатите ЦП развивается в течение 1-2 лет по мультилобулярному (постнекротическому, макронодулярному) типу, при более длительном течении (5-30 лет) – по монолобулярному (портальному, микронодулярному) типу.

Цирроз печени рассматривается как финальная, необратимая стадия хронических гепатитов или как следствие суммации острых токсических повреждений (алкоголь). Так вирусная обусловленность ЦП составляет 60%, причём у 20% из них в сочетании с алкоголизмом. Злоупотребление алкоголем и его суррогатами рассматривается как единственная причина у 30% больных. Гистологической меткой алкогольного поражения печени является обнаружение гиалиноподобных коагулянтов – телец Маллори. Лекарственные воздействия ответственны за развитие ЦП у 5% больных. Редкие формы ЦП – ПБЦ, АИЦ составляют 2-3% случаев.

Выделение активной фазы ЦП и темпов его прогрессирования считается необоснованной. ЦП является необратимым морфо-функциональным состоянием, а ХГ – процессом, определяющим степень активности и прогрессирования. Выявление цитолитического синдрома при ЦП требует уточнения его этиологической причины, скрывающейся за неинформативной формулировкой – активная фаза быстро прогрессирующего ЦП. Однако возможно автономное самопрогрессирование ЦП вследствие накопления токсических метаболитов и перестройки внутрипечёночного кровотока с ишемией и некрозом гепатоцитов. В данном случае цитолитиз является следствием печёночно-клеточной недостаточности, что и требует соответствующей терапии.

Клиническими аргументами обоснования диагноза ЦП являются наличие стойкой печёночно-клеточной недостаточности 2-3 степени, портальной гипертензии, асцита. Наличие портальной гипертензии и ПКН 1 степени (группа А по Чайлду) предполагает ЦП (компенсированный). Портальная гипертензия, стойкая ПКН 2 степени, обратимый асцит указывают на субкомпенсированный ЦП (группа В по Чайлду). Развитие ПКН 2 степени (кома), стойкого асцита (группа С по Чайлду) свидетельствует о декомпенсированном ЦП.

Следует отметить нередкое несовпадение клинического и морфологического диагнозов ЦП, когда при прогрессирующих ПКН и отёчно-асцитического синдрома посмертно диагноз ЦП не ставится, то есть выраженность некротически-дистрофических и функциональных нарушений опережает развитие фиброза и узловой регенерации.

Учитывая тесную связь ЦП с предцирротическими состояниями, предполагается следующая формулировка диагнозов:

- ✓ Хронический вирусный гепатит (В, С, D) с указанием активности и её степени, ассоциированный с циррозом печени;
- ✓ Острый алкогольный гепатит ассоциированный с циррозом печени.

Понятие ассоциированный не предполагает обязательного этиологического совпадения патологического процесса (гепатита) и морфо-функционального состояния – ЦП. Например: обострение ХГ-С, 1 ст. активности и алкогольного ЦП, когда установление удельного вклада повреждающих факторов в формирование ЦП не поддаётся клинической оценке.

Далее перечисляются патогномичные для ЦП синдромы: портальная гипертензия, печёночная недостаточность. Присутствие остальных клинических синдромов: отёчно-асцитического, геморрагического, гиперспленизма не обязательно для обоснования диагноза ЦП, но указание на их присутствие в диагнозе (осложнения) необходимо, так как определяет симптоматическую терапию.

Сформировавшийся ЦП – неизлечимая болезнь, приводящая к смерти вследствие печёночной недостаточности (50%). Кровотечений из варикозно расширенных вен (30%), интеркуррентных инфекций (10%). ЦП может трансформироваться в гепато-целлюлярный рак печени, достигая 5-10% при вирусных инфекциях.

Нередко ЦП сочетается с поражением других органов и систем: воспаление и дискинезия желчных путей (25-40%), поражение почек (гепато-ренальный синдром), резорбтивная недостаточность кишечника и энтероколит (15-30%), поражение лёгких (10-15%), сахарный диабет (10-15%) , возможно, как следствие этиологического фактора, так и сопутствующих токсико-метаболических нарушений.

## Приложение 1.

### Степень тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью

Каждый показатель оценивают в баллах (соответственно 1, 2 или 3 балла).

Интерпретацию осуществляют по следующим критериям

1. класс А (компенсированный) – 5-6 баллов
2. класс В (субкомпенсированный) – 7-9 баллов
3. класс С (декомпенсированный) – 10-15 баллов

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия	0	1-2	3-4
Асцит	нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Концентрация билирубина сыворотки крови, мкмоль/л (мг%)	Менее 34 (2,0)	34-51 (2,0-3,0)	Более 51 (>3,0)
Уровень альбумина сыворотки крови, г.	Более 35	28-35	Менее 28
Протромбиновое время (с), или протромбиновый индекс (%)	1-3 (>60)	4-6 (40-60)	Более 6 (<40)

### Печеночная энцефалопатия

Градация	Признаки
I стадия	Нарушения ритма сна, поведения и настроения. Снижение внимания. Легкая атаксия и тремор. Адинамия.
II стадия	Усиление симптомов I стадии. Сонливость. Неадекватное поведение. Дезориентация во времени. Головокружение, обмороки. Замедленная монотонная речь, стереотипные ответы.
III стадия	Ступор. Пробуждается с трудом. Возбуждение (двигательное беспокойство, однообразные возгласы, крики). Бессвязная речь. Выраженная спутанность сознания. Блуждающие движения глазных яблок. «Хлопающий тремор», судороги, ригидность мышц. Нарушение контакта с больным при адекватной реакции на боль. Печёночный запах.
IV стадия	Кома - потеря сознания. Спонтанные движения и реакции на болевые раздражители в начале комы могут сохраниться, затем исчезают. Расходящееся косоглазие. Отсутствие зрачковых реакций. Патологические (подошвенные) рефлексy. Судороги. Выраженный печёночный запах.