

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ –

диффузный воспалительный процесс в печени, продолжающийся более 6 месяцев и характеризующийся дистрофическими изменениями гепатоцитов, их некрозами, клеточной инфильтрацией портальных трактов и фиброзными изменениями.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Вирусные гепатиты

Алкогольный гепатит

Лекарственные гепатиты

Токсические гепатиты

Аутоиммунный гепатит

*Гепатиты, связанные с особыми
наследственными нарушениями метаболизма:*

гемохроматоз

дефицит альфа-1 антитрипсина

болезнь Вильсона-Коновалова

**Ведущие клинические синдромы,
характерные для больных хроническим
гепатитом.**

1. Болевой синдром

2. Астеновегетативный синдром

**3. Синдром "малой печеночной
недостаточности"**

4. Диспепсический синдром

5. Синдром холестаза

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ – связан с развитием воспалительной инфильтрации в соединительной ткани печени, богатой нервными окончаниями,- в портальной зоне и, особенно, в капсуле печени

- 1) Боли постоянные ноющие, могут усиливаться после физической нагрузки, погрешностей в диете, приема алкоголя**
- 2) Боли интенсивные (возникают реже, бывают связаны с обострением)**
- 3) Эквивалент болевого синдрома – чувство тяжести, "переполнения" в правом подреберье, не зависящее от приема пищи**

АСТЕНОВЕГЕТАТИВНЫЙ СИНДРОМ

Слабость

Утомляемость

**Угнетенное состояние духа вплоть до
ипохондри**

Быстрая психическая истощаемость

**СИНДРОМ "МАЛОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ" – возникает**

**или усиливается после приема
алкоголя, пищевых токсикоинфекций,
несбалансированном питании**

Симптомы:

«печеночная лень»,

сонливость,

повышенная кровоточивость десен,

появление на коже беспричинных

синяков.

ДИСПЕПСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ –

связан с нарушением
дезинтоксикационной функции печени, а
также с возникновением дисбиоза
кишечника

Тошнота

Снижение аппетита

Рвота (редко)

Поносы (редко)

Анорексия (редко)

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

Кожный зуд

Желтушность кожных покровов и

видимых слизистых

Потемнение мочи

Обесцвечивание кала

ВАЖНЕЙШИЕ НАХОДКИ ПРИ ОБЪЕКТИВНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНОГО

-Изменение цвета кожных покровов:

- Желтушность кожных покровов (как правило, только при уровне билирубина > 50 мкмоль/л).
- Грязно серая окраска кожи шеи (алкогольный гепатит)
 - Бронзовый оттенок кожи (гемохроматоз)
 - Пальмарная и плантарная эритема
- Сосудистые звездочки – обычно располагаются в зоне декольте, на голове; излюбленные места – спинка носа, область яремной вырезки и плечевых суставов, реже – грудная клетка
- Ксантомы и ксантелазмы (при выраженном холестазае, у больных с первичным билиарным циррозом печени)

- * Гинекомастия у мужчин (чаще при алкогольном поражении печени)
- * Оволосение по женскому типу у мужчин (чаще при алкогольном поражении печени)
- * Кожные пигментации и различные высыпные элементы
- * "Барабанные пальцы" и "белые ногти" (чаще признак цирротической трансформации)
- * Гепатомегалия различной степени выраженности
- * Спленомегалия (типична для цирроза печени как симптом портальной гипертензии, но может быть умеренно выражена при значительном обострении хронического гепатита)

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Синдром токсического поражения гепатоцитов
(без их некроза) – повышение уровня АСТ за счет митохондриального изофермента

Цитолитический синдром

Повышение уровня АСТ (не только за счет митохондриального, но также цитоплазматического изофермента) и АЛТ

Повышение уровня ЛДГ (особенно – пятого изофермента)

Повышение уровня ГГТП

Повышение уровня ферритина и сывороточного железа

Повышение уровня металлопротеиназы-2 и альфа-глутатион-S-трансферазы (чувствительные маркеры цитолиза при вялотекущем хроническом гепатите)

МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Ускорение СОЭ

Появление СРБ, повышение уровня гексоз и серомукоида (продукты деградации соединительной ткани)

Гипергаммаглобулинемия, диспротеинемия, изменения тимол-вероналовой пробы и сулемового титра

Признаки иммунного воспаления: повышение уровня иммуноглобулинов и появление различных антител (особенно – при аутоиммунных гепатитах, реже – при лекарственных гепатитах)

СИНДРОМ СИНТЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГЕПАТОЦИТОВ

Снижение уровня альбуминов

**Снижение уровня факторов свертывания
крови (протромбина, проконвертина,
проакцелерина)**

**Снижение уровня альфа-липопротеинов и
холестерина**

**Снижение активности холинэстеразы
(чаще – при токсических гепатитах)**

СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Определяется нагрузочными пробами
(бромсульфалеиновая, индоциановая,
антипириновая, галактозная и другие)

ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Повышение уровня билирубина

Повышение уровня ферментов холестаза
(ЩФ, ГГТП, 5-НУК и др.)

Повышение уровня желчных кислот

Повышение уровня бета-липопротеинов,
фосфолипидов, холестерина

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Гепатотропные вирусы, вызывающие хронический гепатит

HBV (ДНК-вирус)

HCV (РНК-вирус)

HDV

HGV

TTV (Transfusion transmitted virus)

SEN

Определенную роль могут играть вирусы:

Эпштейна-Барра

Цитомегаловирус

Вирус простого герпеса

Вирусы Коксаки

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВИРУСОВ ГЕПАТИТА

HBV – HBsAg; HBsAb; **HBeAg**; HBeAb; **HbcAb-IgM**;
HbcAb-IgG; **HBV-DNA**

HCV – Ab-IgG; **Ab-IgM**; **HCV-RNA**

HDV – Ab-IgG; **Ab-IgM**; **HDV-RNA**

Исчезновение HbsAg и появление HbsAb в период реконвалесценции после острого гепатита В – благоприятный признак

Персистенция HbsAg- возможность развития хронического гепатита В

Исчезновение **HBeAg** и появление HBeAb – благоприятный признак

СТЕПЕНЬ ВИРЕМИИ

Высокая - 10^8 генокопий в 1 мл крови

Умеренная – 10^6 - 10^8 генокопий в 1 мл крови

Низкая – 10^3 - 10^6 генокопий в 1 мл крови

Очень низкая - < 1000 генокопий в 1 мл крови

ГРУППЫ КРИТЕРИЕВ ПЕРЕХОДА ОСТРОГО ГЕПАТИТА В ХРОНИЧЕСКУЮ ФОРМУ

***Вирусологические критерии – признаки репликации вируса более 6 месяцев от момента инфицирования**

***Биохимические – сохранение повышенного уровня трансаминаз**

***Гистологические – по наличию признаков воспаления ткани печени (индекс Knodell)**

СИСТЕМНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ (ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ)

Лимфоаденопатия

Кожный васкулит и системные васкулиты по типу узелкового периартериита (криоглобулинемия)

Болезнь Грейвса и иммунный тиреоидит

Синдром Шегрена

Артропатия

Поражение почек (гломерулит)

Синдром Гийена-Барре (полирадикулоневрит с двигательными расстройствами и исчезновением сухожильных рефлексов)

Полинейропатия

Аплазия костного мозга

Поражение легких (альвеолит)

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРЦИНОМЫ
ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ГЕПАТИТОМ В (6-10% больных)

.Возраст более 55 лет

.Мужской пол

.Длительность инфицирования

.Употребление алкоголя

.Суперинфекция вирусом гепатита С

ПРИЧИНЫ ПОЗДНЕГО РАСПОЗНАВАНИЯ
ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕПАТИТЕ С
(общее распространение гепатита С в популяции
– 1,5-2%)

**.Острый гепатит С часто протекает как
безжелтушная и субклиническая формы**

**.Возможно первично хроническое течение
инфекции**

.Длительный латентный период

**.Возможен дебют заболевания с внепеченочных
проявлений**

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С

- 1) Генотип вируса (выделено по меньшей мере 6 генотипов и 12 субтипов вирусов)
- 2) Возраст в период инфицирования – более тяжелое течение у лиц старшей возрастной группы
- 3) Пол – у мужчин болезнь может протекать тяжелее
- 4) Этническая принадлежность – гепатит С тяжелее протекает в Японии, Италии, Испании
- 5) Гетерозиготность по HFE-гену (ген гемохроматоза) и гену дефицита альфа-1-антитрипсина – более тяжелое течение
- 6) Наличие гена HLADRD1*0701 у больных женщин – большой риск хронизации процесса
- 7) Прием алкоголя - потенцирование гепатотоксического действия (цирроз печени развивается у 60 -70% больных)
- 8) Суперинфекция HBV или HIV, а также другими гепатотропными вирусами – потенцирование гепатотоксического действия
- 9) Наличие гемосидероза – более тяжелое течение
- 10) Наличие стеатоза печени – более тяжелое течение

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

1. Острый алкогольный гепатит

ХРОНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

1. Алкогольный стеатоз печени

2. Алкогольный гепатит.

3. Алкогольный цирроз печени

ОЦЕНКА УПОТРЕБЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ АЛКОГОЛЯ

Потребление алкоголя	Мужчины (гр/сутки)	Женщины (гр/сутки)	Характер поражения печени
Относительно безопасный уровень для лиц с ранее не поврежденной печенью	< 30	< 20	—
Рискованный уровень	30-60	20-40	Стеатоз
Опасный уровень	60-80	40-60	Стеатогепатит

ОЦЕНКА УПОТРЕБЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ АЛКОГОЛЯ

(продолжение)

Потребление алкоголя	Мужчины (гр/сутки)	Женщины (гр/сутки)	Характер поражения печени
Циррогенный уровень (Пенквино I) (G. Requinot)	80-160	60-110	Цирроз (6-8% больных)
Циррогенный уровень (Пенквино II)	> 160	> 110	Цирроз (9-15% больных)

**•ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА**

.ЧАСТО - ВЫРАЖЕННАЯ ГЕПАТОМЕГАЛИЯ

.ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ

.БОЛИ В ЖИВОТЕ

**.НАЛИЧИЕ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ
СИМПТОМОВ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ
АЛКОГОЛЕМ**

.ЧАЩЕ – ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ

.ЛЕЙКОЦИТОЗ, УСКОРЕНИЕ СОЭ

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГЕПАТИТАХ

.Прямое токсическое действие на гепатоциты (некоторые антибиотики – тетрациклиновая группа; антимаетаболиты /6-меркаптопурин, метатрексат/; салицилаты в больших дозах)

.Приобретение токсических свойств после трансформации в микросомах печени (системе цитохромов P450)

.Иммунное поражение печени

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ХОЛЕСТАЗ

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ
ГИДРАЗИДЫ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

ДОПЕГИТ

АЛЛОПУРИНОЛ

КОРДАРОН

ПРЕПАРАТЫ ЗОЛОТА

СТАТИНЫ

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

НЕКОТОРЫЕ АНТИБИОТИКИ

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ТИРЕОСТАТИКИ

ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕСТОСТЕРОНА С АЛКИЛЬНОЙ

ГРУППОЙ С-17

ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ СРЕДСТВА

ПРИЧИНЫ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

.Хлорированные углеводороды

**.Хлорированные нафталины и
дифенилы**

.Бензол и его гомологи

.Металлы и металлоиды

**.Токсический гепатит наркоманов
(опий-сырец, эфедрин)**

.Различные по структуре ксенобиотики

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

.Болеют преимущественно женщины после 35-40 лет, либо девочки до 14 лет

.Клиническая картина системного заболевания – артралгия, кожные высыпания, лихорадка, лимфоаденопатия, иммунный тиреоидит, гломерулит, фиброзирующий альвеолит, язвенный колит

.Симптомы поражения печени

.Признаки иммунного поражения – LE-феномен, антинуклеарные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к специфическому печеночному липопротеину

.Лабораторные изменения (помимо типичных для любого гепатита изменений) – анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня иммуноглобулинов G и M,

Параметры	<u>Бальная система диагностики</u>	Баллы
1. Пол: 1. женский 2. мужской	<u>аутоиммунного гепатита</u>	+2 0
2. Соотношение активности щелочной фосфатазы и АлАТ >3	<3	-2 +2
3. Концентрация γ-глобулинов или Ig G Выше нормы более чем в 2 раза Выше нормы до 1,5 - 2 раза Выше нормы до 1,5 раза Ниже нормы		+3 +2 +1 0
4. Титр антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре или антител к почечно-печеночному микросомальному антигену 1-го типа :>1:80	1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 0

Бальная система диагностики аутоиммунного гепатита

5. Наличие антимитохондриальных антител:	Да -2 Нет 0
6. Наличие HBs Ag или анти-HAV Ig	-3
7. Наличие РНК анти-HCV или других гепатропных вирусов	-3
8. Наличие анти-HCV . По данным рекомбинантного иммуноблоттинга	-2
9. Все указанные анализы (6.7,8) негативные	+3
10. Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания	+1

11.Применение гепатотоксических препаратов	Да	-2
	Нет	+1
12.Гематрансфузии в анамнезе	Да	-2
	Нет	+1
13.Употребление алкоголя		
<25г в день		-2
> 60 г в день		+1
14. Гистологические признаки:		
Лобулярный гепатит + мостовидные некрозы		+3
Только ступенчатые некрозы		+2
Розетки		+1
<u>Призматические клетки</u>		+1
Поражение желчных		-1
Другие гистологические признаки		-3
15. Наличие других антигенов HLA B8-DR3 или DR4		+1

Продолжение таблицы

16. Ответ на лечение кортикостероидами:	<table><tr><td>Полный</td><td>+2</td></tr><tr><td>Частичный</td><td>0</td></tr><tr><td>Отсутствие</td><td>-2</td></tr><tr><td>Обострение</td><td>-3</td></tr></table>	Полный	+2	Частичный	0	Отсутствие	-2	Обострение	-3
Полный	+2								
Частичный	0								
Отсутствие	-2								
Обострение	-3								
Сумма баллов, определяющих диагноз									
До лечения:	<table><tr><td>Определенный</td><td>>15</td></tr><tr><td>Вероятный</td><td>10-15</td></tr></table>	Определенный	>15	Вероятный	10-15				
Определенный	>15								
Вероятный	10-15								
После лечения:	<table><tr><td>Определенный</td><td>>17</td></tr><tr><td>Вероятный</td><td>12-17</td></tr></table>	Определенный	>17	Вероятный	12-17				
Определенный	>17								
Вероятный	12-17								

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Режим

Ограничение физической нагрузки, особенно на мышцы брюшного пресса

Диета

- *Исключение жирных сортов мяса, соленых и копченых продуктов, сала, острых закусок.
- *Прием пищи небольшими порциями (обильная пища может вызвать или усилить болевой синдром)
- *При выраженном обострении – приготовление продуктов на пару, в протертом виде

Лекарственная терапия вирусных гепатитов

*** При выраженном обострении –**

дезинтоксикационная терапия (например, гемодез)

*** Интерферонотерапия (лучше всего пегилированные формы интерферона – "Пегасис"; "Пегинтрон") – вирусные гепатиты в фазе активной репликации вируса, в сочетании с нуклеозидными аналогами (рибавирин, ламивудил и др.) или в сочетании с новыми препаратами – ингибиторами вирусных энзимов, антиоксидантами, индукторами синтеза эндогенного интерферона, тимозином альфа-1 и др..**

Возможные схемы лечения:

Гепатит В – "Пегинтрон" 1,5 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю + ламивудил 100 мг/сутки + задаксин (тимозин альфа-1) 0,8-3,2 мг 2 раза в неделю.

Длительность терапии интерфероном – до 32 недель

Гепатит С – "Пегинтрон" 1,5 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю (180 мкг/неделю) + рибавирин 800-1400мг/сутки + задаксин.

Длительность терапии интерфероном – до 48 недель

.Урсофальк (10 мг/кг массы тела в сутки)

.В фазе вирусной репликации применение гепатопротекторов не показано

Побочные эффекты интерферонотерапии

Гриппоподобное состояние (может быть только в первые месяцы лечения, либо остаться до конца лечения)

Потеря веса

Миалгии

Тошнота

Повышенное выпадение волос

Раздражительность, депрессия

Транзиторный гипотиреоз

Гиперемия в месте инъекции

Кожные высыпания

Супрессия костного мозга (анемия, нейтропения, тромбоцитопения)

При длительном лечении – аутоиммунные состояния (чаще всего – аутоиммунный тиреоидит или болезнь Грейвса)

Лекарственная терапия алкогольного гепатита

Гепатопротекторы –

Адеметионин ("Гептрал") 800 мг/сутки 2-3 недели в/в
капельно, потом в таблетках 800-1600 мг/сутки

Механизм действия:

донатор метиловой группы
предшественник тиоловых соединений
стимуляция синтеза полиаминов, трансметилирования,
транссульфатирования

Эссенциале 10-20 мл/сутки в/в капельно 10 дней. Потом в
капсулах 3-4 раза в сутки (4,6гр/сутки и более)

Механизм действия:

Торможение ПОЛ
Стабилизация мембран гепатоцитов
Торможение развития фиброза
Стимуляция репарации клеток (стимуляция синтеза РНК
и белков)

**Препараты Расторопши пятнистой
(легалон, силимарин) – 420 мг/сутки
длительно (до года)**

Механизм действия:

Стабилизация мембран гепатоцитов

Антиоксидантное действие

Стимуляция синтеза белка

Блокада свободных радикалов

**Гепатофальк – планта (сухой экстракт расторопши
пятнистой, чистотела, куркумы)**

**Препараты артишока ("Хофитол" – экстракт свежих
листьев) – 4-6 табл. в день 1-2 месяца**

Механизм действия:

Антиоксидантное действие

Стабилизация клеточных мембран

Холеретическое действие

**Препараты урсодезоксихолевой кислоты
("Урсофальк") – 10-15 мг/кг массы тела в сутки
длительно**

Механизм действия:

Стабилизация мембран гепатоцитов

Антифибротическое действие

Лекарственная терапия аутоиммунного гепатита

Показания к лечению аутоиммунного гепатита

Абсолютные	Относительные	Лечение не проводится
Выраженные симптомы	Симптомы умеренно выраженные или отсутствуют	Бессимптомное течение с небольшими лабораторными изменениями
Неуклонное прогрессирование	АсАТ 3 – 9 норм	АсАТ < 3 норм
АсАТ \geq 10 норм	γ -глобулины < 2 норм	Выраженная цитопения
АсАТ \geq 5 норм + γ -глобулины 2 норм	Перипортальный гепатит	Портальный гепатит
Мостовидные или мультилобулярные некрозы		Неактивный цирроз
		Декомпенсированный цирроз с кровотечением из вен пищевода в анамнезе

Схемы лечения аутоиммунного гепатита, суточные дозы

Преднизолон	Преднизолон и азатиоприн
<p>60 мг – 1-я неделя 40 мг – 2-я неделя 30 мг – 3-я и 4-я недели 20 мг – поддерживающая доза</p>	<p>Преднизолон: 30 мг – 1-я неделя 20 мг – 2-я неделя 15 мг – 3-я и 4-я недели 10 мг – поддерживающая доза</p> <p>Азатиоприн – 50 мг постоянно после 1-й недели</p>
<p>Относительные противопоказания:</p> <p>Постменопауза Остеопороз Диабет Артериальная гипертензия Кушингоид</p>	<p>Относительные противопоказания:</p> <p>Беременность Цитопения Злокачественная опухоль</p>

Лечение холестатического синдрома

***Ограничение жира в пище**

***Применение жирорастворимых витаминов:**

- Вит. А – 50.000-100.000 МЕ/сутки 30-60 дней

- Вит. Д – 1000-2000 МЕ/сутки эргокальциферола 30-60 дней

- Вит. Е – 30 мг/сутки 20-40 дней

- Вит. К – 1% раствор 1 мл 1-3 раза в день 5-10 дней

- Витамины группы В и С

- Липоевая кислота

***Препараты урсодезоксихолевой кислоты ("Урсофальк") – 10мг/кг массы тела/сутки длительно (2-3 месяца и более)**

***Холестирамин – постепенное увеличение дозы от 4 гр/сутки до 16 гр/сутки**

***Билигнин – 5-10 гр 3 раза в день 2-3 месяца**

Цирро́з пе́чени



- **Цирро́з пе́чени** — тяжёлое заболевание тяжёлое заболевание печени — тяжёлое заболевание печени, сопровождающееся необратимым замещением паренхиматозной паренхиматозной ткани паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью, или стромой.

Цирротичная печень увеличена или уменьшена в

Эпидемиология

- В экономически развитых странах цирроз входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14-30 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в мире умирают 40 млн человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В экономически развитых странах цирроз входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14-30 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в мире умирают 40 млн человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В.
- В странах СНГ цирроз встречается у 1 % населения.
- Чаще наблюдается у мужчин: соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 3:1. Заболевание может развиваться во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет



- *Вирусный цирроз печени*



- *Алкогольный цирроз печени*



- Кардиальный цирроз печени (мускатная печень).

Этиология цирроза печени

- Чаще цирроз развивается при длительной интоксикации Чаще цирроз развивается при длительной интоксикации алкоголем Чаще цирроз развивается при длительной интоксикации алкоголем (по разным данным, от 40-50 % до 70-80 %) и на фоне вирусных гепатитов В, С и D (30-40 %).
- Более редкие причины цирроза — болезни желчевыводящих путей Более редкие причины цирроза — болезни желчевыводящих путей (внутри- и внепеченочных), застойная сердечная недостаточность, различные химические и лекарственные интоксикации.
- Цирроз может развиваться и при наследственных нарушениях обмена веществ (гемохроматоз Цирроз может развиваться и при наследственных нарушениях обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина), и окклюзионными процессами в системе воротной вены (флебопортальный цирроз).
- Первичный билиарный цирроз печени возникает первично

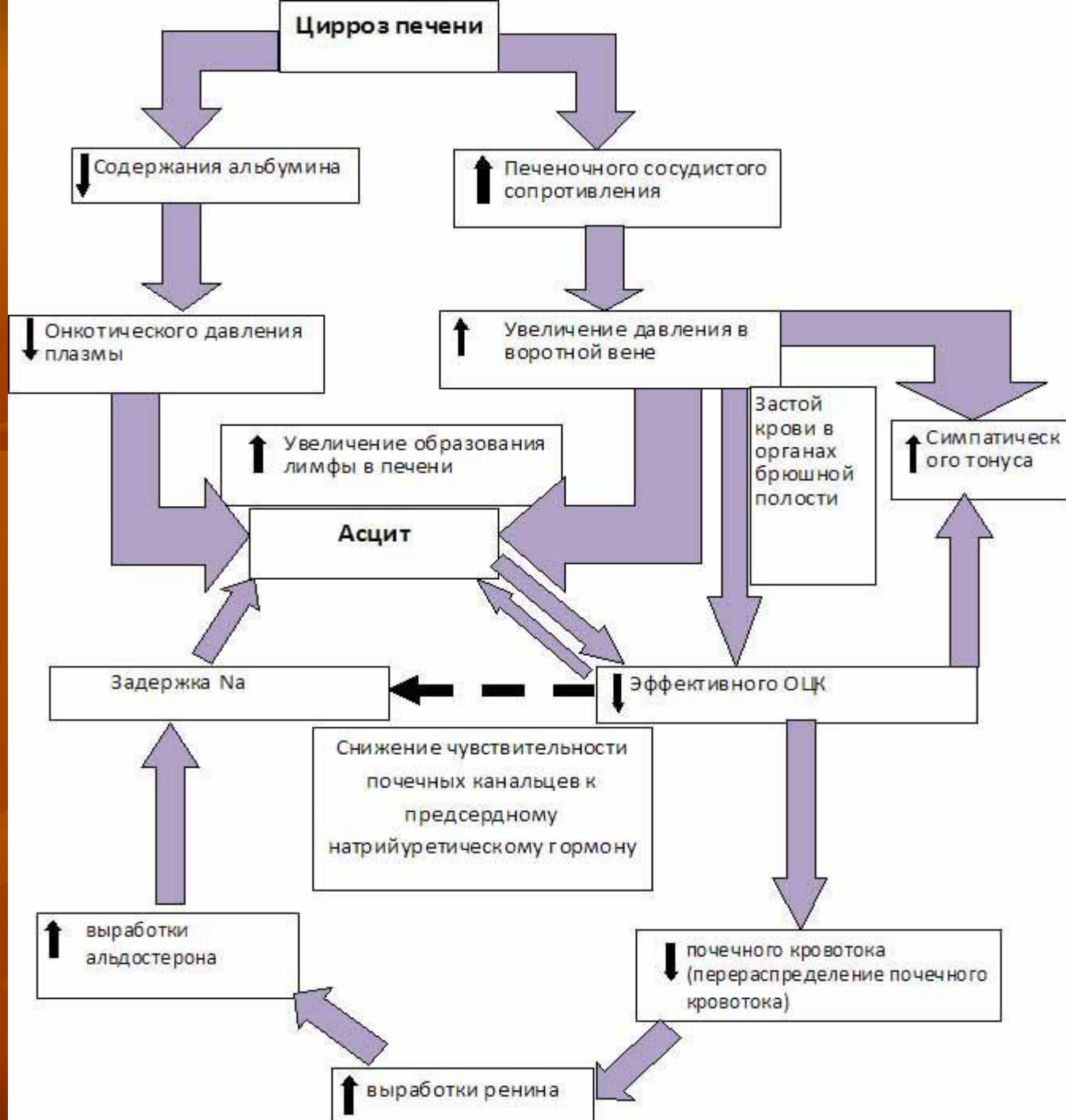
Патогенез

- За многие месяцы и годы меняется геном За многие месяцы и годы меняется геном гепатоцитов За многие месяцы и годы меняется геном гепатоцитов и создаются клоны патологически изменённых клеток. Вследствие этого развивается иммуновоспалительный процесс.
- Выделяют следующие этапы патогенеза цирроза:
- Действие этиологических факторов: цитопатогенное действие вирусов, иммунные механизмы, влияние гепатотоксичных цитокинов Действие этиологических факторов: цитопатогенное действие вирусов, иммунные механизмы, влияние гепатотоксичных цитокинов, хемокинов Действие этиологических факторов: цитопатогенное действие вирусов, иммунные механизмы, влияние гепатотоксичных цитокинов, хемокинов, прооксидантов Действие этиологических факторов: цитопатогенное действие вирусов, иммунные механизмы, влияние гепатотоксичных цитокинов, хемокинов, прооксидантов, эйкозаноидов Действие этиологических факторов: цитопатогенное действие вирусов, иммунные механизмы, влияние гепатотоксичных цитокинов, хемокинов, прооксидантов, эйкозаноидов, ацетальдегида Действие этиологических факторов: цитопатогенное действие вирусов, иммунные механизмы, влияние гепатотоксичных цитокинов, хемокинов, прооксидантов, эйкозаноидов, ацетальдегида, железа Действие этиологических факторов: цитопатогенное действие вирусов, иммунные механизмы, влияние

- **Алкогольный цирроз печени.** Этапы: острый алкогольный гепатит и жировая дистрофия печени с фиброзом и мезенхимальной реакцией. Важнейший фактор — некроз гепатоцитов, обусловленный прямым токсическим действием алкоголя, а также аутоиммунными процессами.
- **Вирусный цирроз печени.** Важным фактором является сенсбилизация иммуноцитов к собственным тканям организма. Основной мишенью аутоиммунной реакции является печеночный липопротеид.
- **Застойный цирроз печени.** Некроз гепатоцитов связан с гипоксией и венозным застоем.
- Развивается портальная гипертензия Развивается портальная гипертензия — повышение давления в системе портальной вены Развивается портальная гипертензия — повышение давления в системе портальной вены, обусловленное обструкцией внутри- или внепеченочных портальных сосудов. Это приводит к появлению портокавального шунтирования крови, спленомегалии Развивается портальная гипертензия — повышение давления в системе портальной вены, обусловленное обструкцией внутри- или внепеченочных портальных сосудов. Это приводит к появлению портокавального шунтирования крови, спленомегалии и асцита Развивается портальная гипертензия — повышение давления в системе портальной вены, обусловленное обструкцией внутри- или внепеченочных портальных сосудов. Это приводит к появлению портокавального шунтирования крови, спленомегалии и асцита. Со спленомегалией связаны тромбоцитопения Развивается портальная гипертензия — повышение давления в системе портальной вены, обусловленное обструкцией внутри- или внепеченочных портальных сосудов. Это приводит к

Первичный билиарный цирроз печени.

- Основное место принадлежит генетическим нарушениям иммунорегуляции. Вначале происходит разрушение билиарного эпителия с последующим некрозом сегментов канальцев, а позднее — их пролиферация, что сопровождается нарушениями экскреции желчи. Стадии процесса следующие:
 - хронический негнойный деструктивный холангит
 - дуктулярная пролиферация с деструкцией желчных канальцев
 - рубцевание и уменьшение желчных канальцев
 - крупноузловой цирроз с холестазом
- Патологоанатомическая картина первичного билиарного цирроза включает инфильтрацию эпителия лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами.



- Патогенез асцита при циррозе печени

Клиническая картина

- Большинство внепеченочных симптомов обусловлено повышением давления в синусоидах, что ведет к возрастанию давления в системы воротной вены.
- Портальная гипертензия ведет, в свою очередь, к перебросу крови по анастомозам в систему других вен, в связи с чем возможны кровотечения в венозном сплетении пищевода (портокавальный анастомоз), в геморроидальных венах прямой кишки. Также характерным симптомом является «голова медузы» — перенаполнение вен передней брюшной стенки.
- Для цирроза характерны общие симптомы: слабость Для цирроза характерны общие симптомы: слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, диспепсические расстройства Для цирроза характерны общие симптомы: слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, диспепсические расстройства, повышение температуры тела Для цирроза характерны общие симптомы: слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, диспепсические расстройства, повышение температуры тела, боли в суставах Для цирроза характерны общие симптомы: слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, диспепсические расстройства, повышение температуры тела, боли в суставах, также отмечаются метеоризм Для цирроза характерны общие симптомы: слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, диспепсические расстройства, повышение температуры тела, боли в суставах, также отмечаются метеоризм, боль Для цирроза характерны общие симптомы: слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, диспепсические расстройства, повышение температуры тела, боли в суставах, также отмечаются метеоризм, боль и чувство тяжести в верхней половине живота, похудание Для цирроза характерны общие

- Развернутая клиническая картина проявляется синдромами печеночно-клеточной недостаточности Развернутая клиническая картина проявляется синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии Развернутая клиническая картина проявляется синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Имеют место вздутие живота Развернутая клиническая картина проявляется синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Имеют место вздутие живота, плохая переносимость жирной пищи и алкоголя, тошнота Развернутая клиническая картина проявляется синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Имеют место вздутие живота, плохая переносимость жирной пищи и алкоголя, тошнота, рвота Развернутая клиническая картина проявляется синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Имеют место вздутие живота, плохая переносимость жирной пищи и алкоголя, тошнота, рвота, диарея Развернутая клиническая картина проявляется синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Имеют место вздутие живота, плохая переносимость жирной пищи и алкоголя, тошнота, рвота, диарея, чувство тяжести или боль в животе Развернутая клиническая картина проявляется синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Имеют место вздутие живота, плохая переносимость жирной пищи и алкоголя, тошнота, рвота, диарея, чувство тяжести или боль в животе (преимущественно в правом подреберье Развернутая клиническая картина проявляется синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Имеют место вздутие живота, плохая переносимость жирной пищи и алкоголя, тошнота, рвота, диарея, чувство тяжести или боль в животе (преимущественно в правом подреберье). В 70 % случаев обнаруживается гепатомегалия, печень уплотнена, край заострен.
- У 30 % больных при пальпации выявляется узловатая поверхность

Осложнения цирроза печени

К тяжелым осложнениям относятся:

- печеночная кома
- кровотечение из варикозно-расширенных вен
- тромбоз тромбоз в системе воротной вены
- гепаторенальный синдром
- формирование рака печени формирование рака печени — гепатоцеллюлярной карциномы
- инфекционные осложнения — пневмония инфекционные осложнения — пневмонии, «спонтанный» перитонит при асците, сепсис

Диагностика

Цирроз печени. Компьютерная томография Цирроз печени. Компьютерная томография брюшной полости

- Характерно повышение активности АЛТ Характерно повышение активности АЛТ, АСТ Характерно повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы Характерно повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, лейкоцитоз.
- При гепатолиенальном синдроме может развиваться гиперспленизм При гепатолиенальном синдроме может развиваться гиперспленизм, проявляющийся лейкопенией При гепатолиенальном синдроме может развиваться гиперспленизм, проявляющийся лейкопенией, тромбоцитопенией При гепатолиенальном синдроме может развиваться гиперспленизм, проявляющийся лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией) и увеличением клеточных элементов в костном мозге.

Классификация

- **Морфологическая классификация**
- Предложена Всемирной ассоциацией гепатологов (Акапулько, 1974Предложена Всемирной ассоциацией гепатологов (Акапулько, 1974) и ВОЗ (1978).
- мелкоузловой, или мелконодулярный цирроз (диаметр узлов от 1 до 3 мм)
- крупноузловой, или макронодулярный цирроз (диаметр узлов более 3 мм)
- неполная септальная форма
- смешанная (при которой наблюдаются различные размеры узлов) форма

Этиологическая классификация

Различают следующие формы цирроза:

- вирусный
- алкогольный
- лекарственный
- вторичный билиарный
- врожденный, при следующих заболеваниях:
 - гепатолентикулярная дегенерация
 - гемохроматоз
 - дефицит α 1-антитрипсина
 - тирозиноз
 - галактоземия
 - гликогенозы
- застойный (недостаточность кровообращения)
- болезнь и синдром Бадда-Киари
- обменно-алиментарный, при следующих состояниях:
 - наложение обходного тонкокишечного анастомоза
 - ожирение
 - тяжелые формы сахарного диабета
- цирроз печени неясной этиологии
 - криптогенный
 - первичный билиарный
 - индийский детский

Классификация по Чайлд-Пью

Функция печеночных клеток при циррозе печени оценивается по Чайльду-Пью.

Параметр	Баллы		
	1	2	3
<u>Асцит</u>	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
<u>Энцефалопатия</u>	Нет	Легкая (I—II)	Тяжелая (III—IV)
<u>Билирубин</u> , мкмоль/л(мг%)	менее 34 (2,0)	34-51 (2,0-3,0)	более 51 (3,0)
<u>Альбумин</u> , г	более 35	28-35	менее 28
<u>ПТВ</u> , (сек) или <u>ПТИ</u> (%)	1—4 (более 60)	4—6 (40-60)	более 6 (менее 40)
Питание	Хорошее	Среднее	Сниженное

- Класс цирроза выставляется в зависимости от суммы баллов по всем параметрам.
- Сумма баллов 5—6 соответствует классу А,
- при сумме 7—9 — класс В,
- а при общей сумме в 10—15 баллов выставляется класс С.

Система критериев SAPS

- В последние годы для определения прогноза у пациентов в момент развития желудочно-кишечного кровотечения, комы, сепсиса и других осложнений, используется система критериев SAPS (Simplified Acute Physiology Score), включающая основные физиологические параметры.
- В стратификации имеют значение: возраст В стратификации имеют значение: возраст, ЧСС В стратификации имеют значение: возраст, ЧСС, ЧДД В стратификации имеют значение: возраст, ЧСС, ЧДД, систолическое артериальное давление В стратификации имеют значение: возраст, ЧСС, ЧДД, систолическое артериальное давление, температура тела В стратификации имеют значение: возраст, ЧСС, ЧДД, систолическое артериальное давление, температура тела, диурез В стратификации имеют значение: возраст, ЧСС, ЧДД, систолическое артериальное



Печеночная энцефалопатия

Таблица 1. Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0 (латентная)	Не изменено	Снижение концентрации внимания и памяти (выявляются при целенаправленном исследовании)	Не изменено	Увеличено время выполнения психометрических функций
I	Дезориентация. Нарушение ритма сна и бодрствования	Снижение способности к логическому мышлению, вниманию, счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Сомноленция	Дезориентация во времени, резкое снижение способности к счету	Апатия, агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве. Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность
IV	Кома	—	—	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

Формулировка диагноза

- Диагноз выставляется по следующей схеме
- Основной:
 - Цирроз печени,
 - морфология (если есть) <этиология>,
 - активность, класс <класс>, по Чайлд-Пью, стадия компенсации.
- Осложнения:
 - Портальная гипертензия.
 - Присутствующие синдромы (асцит, варикозно-расширенные вены пищевода (степень расширения)),
 - гиперспленизм (степень),
 - энцефалопатия (этиология, степень, стадия,)
- Сопутствующие заболевания...

Лечение

- **Профилактические мероприятия**
- предупреждение заражения острым вирусным гепатитом
- категорический отказ от алкоголя
- защита от гепатотоксических препаратов
- **Диета**
- Диета при ЦП должна быть полноценной, содержащей 70-100 г белка Диета при ЦП должна быть полноценной, содержащей 70-100 г белка (1-1,5 г на 1 кг массы тела), 80-90 г жиров Диета при ЦП должна быть полноценной, содержащей 70-100 г белка (1-1,5 г на 1 кг массы тела), 80-90 г жиров (из них 50 % — растительного происхождения Диета при ЦП должна быть полноценной, содержащей 70-100 г белка (1-1,5 г на 1 кг массы тела), 80-90 г жиров (из них 50 % — растительного происхождения), 400—500 г углеводов.
- Необходимо учитывать привычки больного, переносимость продуктов и сопутствующие заболевания органов пищеварения.
- Исключаются химические добавки, консерванты и токсические ингредиенты.
- Диета модифицируется при наличии осложнений портальной гипертензии (отечно-асцитический, гепаторенальный синдром, печеночная

- **Урсодезоксихолевая кислота**
- Для восполнения дефицита желчных кислот Для восполнения дефицита желчных кислот в кишечнике, вызванного билиарной недостаточностью, целесообразно применять урсодезоксихолевую кислоту Для восполнения дефицита желчных кислот в кишечнике, вызванного билиарной недостаточностью, целесообразно применять урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), выпускающуюся под торговыми названиями Урсофальк, Урсосан. Дозировка 250 мг 2—3 раза в день способствует восстановлению процессов пищеварения. Действие УДХК включает следующие моменты:
- увеличение поступления желчи увеличение поступления желчи и панкреатического сока в кишку за счет стимуляции их продукции
- разрешение внутрипеченочного холестаза
- усиление сокращения желчного пузыря
- омыление омыление жиров омыление жиров и повышения активности липазы
- повышение моторики кишечника повышение

Сорбенты Лактулоза (Дюфалак)

Гепатопротекторы

- Адеметионин (Гептрал)
- Орнитин (Гепта-Мерц)

Опухоли печени

- **Гепатома** - в широком смысле понятие, объединяющее все опухоли печени.
- В литературе чаще при употреблении термина "гепатома" подразумеваются первичные злокачественные опухоли печени.
- Метастатические поражения печени и доброкачественные опухоли печени рассматриваются отдельно.
- Классификация злокачественных опухолей печени
Существует большое количество вариантов опухолей печени. Доминируют метастатические опухолевые поражения печени. Первичные опухоли печени встречаются с частотой до 3%.

■ Первичные злокачественные опухоли печени

- Гепатома (Гепатоцеллюлярная карцинома) - первичный рак печени. Гепатоцеллюлярная карцинома - злокачественная опухоль, исходящая из гепатоцитов, наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль печени. Гепатоцеллюлярная гепатома - одна из самых злокачественных опухолей.
- Гепатоцеллюлярная карцинома (гепатома) обычно развивается у пациентов с циррозом и широко распространена в регионах, где распространены гепатиты В и С. Чаще всего встречается в Юго-восточной Азии, Японии, Корее и Центральной Африке. Частота возникновения прямо коррелирует с распространенностью в регионе вируса гепатита В. Риск развития у носителей вируса гепатита В выше более чем в 100 раз.
- В большинстве случаев опухоль проявляет себя неспецифическими симптомами, что затрудняет постановку диагноза.
- Диагноз ставится на основании определения содержания альфа-фетопротейна (АФП), данных визуализирующих методик исследования и в некоторых случаях с помощью биопсии печени. Рекомендуется периодически проводить скрининговое обследование групп риска с помощью определения содержания АФП и ультразвукового обследования.
- Прогноз в большинстве случаев неблагоприятен, но мелкие локализованные опухоли могут поддаваться лечению путем хирургической резекции или трансплантации печени.

- Фибролаамеллярная карцинома. Фибролаамеллярная карцинома - отдельный вариант гепатоцеллюлярной карциномы с характерной морфологией в виде злокачественных гепатоцитов, окруженных пластинчатой фиброзной тканью. Обычно возникает в молодом возрасте и не ассоциирована с предшествующим циррозом, гепатитом В или С, или другими факторами риска. Содержание АФП повышен достаточно редко. Диагностируется обычно с помощью биопсии. Прогноз гораздо лучше, чем при гепатоцеллюлярной карциноме, и многие пациенты живут в течение нескольких лет после проведения резекции. Прогноз зависит от резектабельности опухоли.

- Холангиокарцинома .Холангиокарцинома - довольно редкая опухоль в целом, но при этом наиболее часто встречающаяся форма первичного рака печени у младенцев, особенно при наличии у членов семьи наследственного аденоматозного полипоза. Может также развиваться у детей младшего возраста.

Холангиокарцинома - опухоль, развивающаяся из желчного эпителия. Наиболее распространена в Китае, возникает обычно на фоне инвазии печеночными паразитами. В других регионах встречается реже, чем гепатоцеллюлярная карцинома. По гистологическому строению эти две опухоли очень схожи. Риск развития холангиокарциномы выше у людей с хроническим язвенным колитом и склерозирующим холангитом. Эти опухоли довольно-таки трудны в диагностике и часто приводят к летальному исходу.

Гепатобластома.

- Гепатобластома - злокачественная опухоль печени. Гепатобластома может проявляться преждевременным половым созреванием в результате эктопической продукции гонадотропина, но обычно диагностируется при серьезном системном ухудшении и наличии объемного образования в правом верхнем квадранте. Для диагностики применяются определение уровня АФП и визуализирующие методы исследования. Диагностируется обычно с помощью биопсии. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятен. При резекции или трансплантации печени, выживаемость улучшается.
- Ангиосаркома. Ангиосаркома довольно редкое заболевание, возникающее при контакте с химическими канцерогенами, например, винилхлоридом. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятен.
- Цирроз-рак. Вторая по распространенности злокачественная опухоль печени. Рассматривается как осложнение цирроза печени.

Сводная классификация злокачественных опухолей печени

I. Первичные	А. Эпителиальные	<ol style="list-style-type: none">1. Гепатоцеллюлярная карцинома2. Холангиоцеллюлярная карцинома3. Хепатохолангиоцеллюлярная карцинома
	Б. Мезенхимальные	<ol style="list-style-type: none">1. Эпителиодная2. Гемангиоэндотелиома3. Ангиосаркома4. Саркома Капоши5. Эмбриональная рабдомиосаркома6. Недифференцированная саркома.
	В. Другие	<ol style="list-style-type: none">1. Фибросаркома2. Леомиосаркома3. Злокачественная фиброзная гистиоцитома.4. Первичная лимфома
	Г. Врожденные смешанные опухоли	<ol style="list-style-type: none">1. Злокачественная тератома2. Гепатобластома
II. Метастатические и инфильтрирующие		<ol style="list-style-type: none">1. Ходжкинская и неходжкинская лимфома2. Хронический лейкоз3. Саркомы4. Гистиоцитозы.

Стадии рака печени и некоторые термины, описывающие гепатому

- Стадия II. Опухоль проникает в прилежащие кровеносные сосуды, но не распространяется в регионарные лимфатические узлы и другие органы.
- Стадия IIIA. Рак не распространяется за пределы печени, но размеры опухоли более 5 см, и она часто поражает прилегающие кровеносные сосуды.
- Стадия IIIB. Рак распространяется в окружающие органы, но не проникает в прилегающие лимфатические узлы и отдаленные органы.
- Стадия IIIC. Опухоль любых размеров, поражающая прилегающие лимфатические узлы, но проникающая в отдаленные органы.
- Стадия IV. Опухоль любых размеров при наличии отдаленных метастазов.

- Часто при описании первичного рака печени используют следующие термины:
- Локализованная резектабельная опухоль. Раковая опухоль поражает только одну долю печени, а другая часть печени здорова. Есть возможность удалить раковую опухоль хирургическим путем.
- Локализованная резектабельная опухоль. Раковая опухоль поражает только одну долю печени, но нет возможности удалить её хирургическим путем.
- Распространенная опухоль. Рак поражает не только печень, но и другие органы, например, легкие и кости.
- Рецидивирующая опухоль. Рак может рецидивировать (вновь возникнуть) после проведенного лечения. Может возникнуть в печени или других частях тела.

Эпидемиология опухолей печени

- Мужчины болеют опухолями печени в 4 раза чаще женщин. Наиболее поражаемый возраст - после 50 лет.
- Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у мужчин составляет 13,6 на 100000 (5-ое место по частоте развития среди других форм рака). У женщин этот показатель составляет 5,52 на 100,000 (8-ое место по частоте развития среди других форм рака).
- 80% всех больных гепатомой имеют предшествующий цирроз печени. Все циррозы предрасполагают к развитию гепатомы, но наиболее часто она определяется у больных вирусным (вирус гепатита В) циррозом печени.
- Распространенность первичных опухолей печени. Наиболее высокая распространенность метастатических опухолей печени наблюдается в развитых западных странах.

Коды по МКБ-10

- C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков.
- C22.0 Печеночноклеточный рак.
- C21.0 Рак внутрипеченочного желчного протока.
- C22.2 Гепатобластома.
- C22.3 Ангиосаркома печени.
- C24.4 Другие саркомы печени.
- C22.7 Другие уточненные раки печени.
- C22.9 Злокачественное новообразование печени неуточненное.

Этиология гепатом

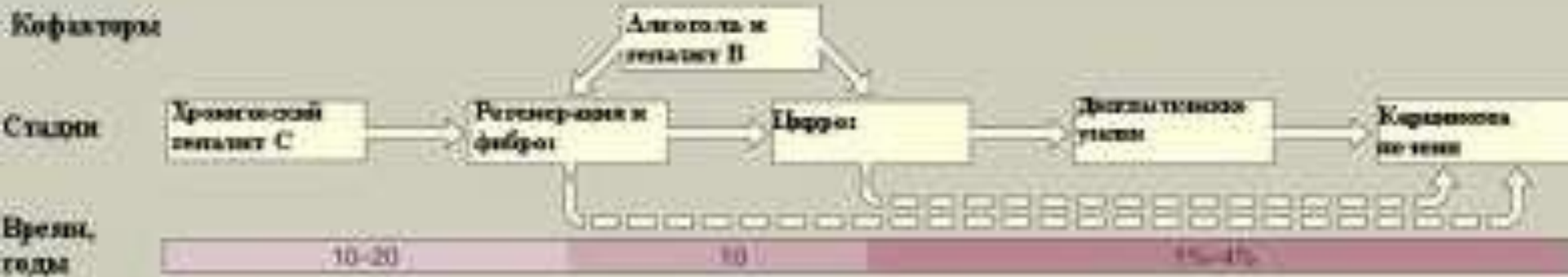
- В 80% случаев гепатоцеллюлярной карцинома развивается на фоне цирроза печени различной этиологии, в первую очередь вирусной (хроническая инфекция вирусами гепатита В и С). К другим этиологическим факторам относятся афлатоксины, алкоголь, пероральные контрацептивы.
- Хроническая инфекция вирусом гепатита В. При инфекции, вызванной вирусом гепатита В, фрагменты ДНК вируса обнаруживаются в геноме более чем в 90% случаев HbsAg-положительных карцином. Опухолевая трансформация гепатоцитов под воздействием вируса гепатита В связана с усиленной экспрессией онкогена N-мус, белка X, нарушенной экспрессией генов c-fos и c-myc, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток.
- Хроническая инфекция вирусом гепатита С. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени, вызванного вирусом гепатита С, составляет 1-5% в год. В странах Западной Европы инфекция вируса гепатита С выявляется у 60-80% пациентов с этой опухолью. В качестве возможного механизма канцерогенеза обсуждается торможение вирусом гепатита С механизмов апоптоза, направленного на элиминацию гепатоцитов с поврежденной ДНК.
- Алкоголь. К механизмам канцерогенного действия алкоголя относят перекисное окисление липидов с образованием аутоантигенов, которые являются мишенями для цитотоксических Т-лимфоцитов, что поддерживает хроническое воспаление и выработку свободных радикалов кислорода, повреждающих генетические структуры и клеточные мембраны гепатоцитов. Онкогенный потенциал алкоголя может усиливаться вирусной инфекцией.

Этиология гепатом

- Афлотоксин В 1 .Исходная молекула афлотоксина не является канцерогенной. В процессе его катаболизма образуется высокореактивный метаболит афлотоксин В 1 - 8,9-эпоксид. В норме это электрофильное соединение превращается в неактивные метаболиты. При поступлении с пищей большого количества афлатоксина или уменьшении активности ферментов, ответственных за его катаболизм (эпоксидная гидролаза и глутатион-S-трансфераза), происходит аккумуляция реактивного метаболита, который становится мутагеном.
- Предраковые состояния печени.Внедрение в практику гепатологических центров инвазивных методов диагностики с последующим морфологическим исследованием ткани печени позволило диагностировать гепатоцеллюлярную карциному на ранних стадиях развития. Выявляемые очаговые изменения в ткани печени, морфологически характеризующиеся признаками дисплазии (нарушение рядности и дифференцировки эпителия) высокой или низкой степени рассматриваются как предраковые состояния.
- Согласно современным представлениям о начальных стадиях канцерогенеза, эти состояния связаны с нарушением экспрессии гена APC, контролирующего скорость пролиферации клеток. Механизмом, запускающим процесс развития гепатоцеллюлярной карциномы, считают поломку гена APC, ответственного за деление кроветворной стволовой клетки, которая мигрирует из костного мозга в печень и является предшественницей пула камбиальных гепатоцитов перипортальной зоны, обеспечивающих регенерацию органа.

Патогенез гепатом

- Патогенез не изучен. Неясна связь первичного рака с острыми и хроническими заболеваниями печени.
- В последнее время установлена роль вирусов в возникновении гепатоцеллюлярного рака печени. Несомненна связь постнекротического цирроза и рака печени.
- Первичный рак часто встречается на фоне алкоголизма. Определенная роль в патогенезе опухолей печени отводится канцерогенам - афлотоксинам, микотоксинам, мышьяку, диоксиду тория и другим. Основными кандидатами, претендующими на роль экзогенных триггеров онкогенеза в печени, в настоящее время рассматриваются в основном гормональные (эстрогены, андрогены, гестагены) и антигормональные лекарственные средства (даназол, ципротерона ацетат).
- Патогенез гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне гепатита С. На рисунке показана схема развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронической инфекции вирусным гепатитом С. Прерывистыми стрелками показаны возможные, или нехарактерные пути развития.



КЛИНИКА И ОСЛОЖНЕНИЯ

- Ведущие симптомы первичного рака печени - прогрессирующая слабость, кахексия.
- Часто наблюдается лихорадка. Характерны боли в правом подреберье разнообразного характера. Могут наблюдаться - желтуха, асцит, портальная гипертензия.
- Печень обычно увеличенного размера, плотная на ощупь, с неровными краями и бугристой поверхностью.
- Первичный рак печени быстро метастазирует - в лимфатические узлы, легкие, плевру, брюшину, почки, поджелудочную железу.

ДИАГНОСТИКА

- Для своевременной диагностики новообразований печени при наличии неспецифических клинических проявлений, а также с целью скрининга у групп риска следует проводить визуализирующие исследования, в случае необходимости, с последующей биопсией .
- **Методы диагностики**
 - **Анамнез, жалобы и физикальное исследование** В большинстве случаев опухоль проявляет себя неспецифическими симптомами, что затрудняет постановку диагноза.
 - Необходимо выяснить у больного болел ли вирусными гепатитами. Следует расспросить пациента о стереотипе питания, выяснить частоту и количество потребления алкоголя, возможные контакты с канцерогенными продуктами. Отдельного внимания требует история потребления пациентом лекарственных препаратов.
 - Больные ослаблены, кахектичны. Часто у больного регистрируется лихорадка. Могут наблюдаться - желтуха и асцит.
 - Печень обычно увеличенного размера, плотная на ощупь, с неровными краями и бугристой поверхностью.
 - Первичный рак печени быстро метастазирует - в лимфатические узлы, легкие, плевру, брюшину, почки, поджелудочную железу.

Лабораторные исследования

- Клинический анализ крови. Характерна гипохромная анемия с токсической зернистостью эритроцитов, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, резкое увеличение СОЭ. Иногда наблюдается эритроцитоз, как проявление паранеопластического синдрома.
- Биохимия крови. Характерно повышение альфа1- и гамма-глобулинов, фибриногена, активности щелочной фосфатазы. Паранеопластический феномен - высокий холестерин, высокий кальций, гипогликемия.
- Определение онкомаркеров. Онкомаркером гепатоцеллюлярной карциномы считается альфа-фетопротеин. Увеличение содержания альфа-фетопротеина выше 4 нг/мл выявляется у 80% больных гепатомой. Однако у многих больных раком уровень альфа-фетопротеина остается нормальным. Повышение альфа-фетопротеина может также наблюдаться при опухолях яичников, поджелудочной железы, при беременности, при наличии эхинококковых кист.

Инструментальные исследования

- УЗИ органов брюшной полости. Характерна гепатомегалия. Ультразвуковое исследование печени показало наличие опухоли размерами 5x10 см. Ультразвуковое исследование - это очень чувствительный метод обнаружения крупных опухолевых образований в печени. К тому же он относительно недорогой и неинвазивный.
- Под контролем УЗИ возможно взятие биопсийного материала.

Гепатоцеллюлярная карцинома.



- КТ или МРТ печени. Визуализирующие методы исследований. Чувствительность этих методов выше, чем при УЗИ.

- Магнитно-резонансная томография печени. Стрелочкой показана небольшая опухоль в левой доле печени, выявленная при скрининговом обследовании.



Артериография.

- Артериография это относительно инвазивный метод. Катетер с помощью техники Селдингера проводится в печеночную артерию и проводится инфузия контрастного вещества. Эта процедура часто проводится перед хирургическим вмешательством для выявления распространенности опухоли и степени вовлеченности сосудов для выбора плана лечебных мероприятий.
- В качестве дополнительной диагностики производится селективная целиакография.

- Массивное опухолевое образование в правой доле печени - гепатоцеллюлярная карцинома.



- Радионуклидное сканирование печени с технецием или золотом.
- Диагностическая лапароскопия и биопсия печени.

Алгоритм оценки новообразований в печени без признаков цирроза

- При проведении диагностики, следует обратить особое внимание, обнаружена ли опухоль случайно, или проявляла себя какими-либо симптомами со стороны печени.
- Кисты и гемангиомы печени чаще всего являются случайными находками при проведении визуализирующих исследований с другими целями, а боль и дискомфорт в правом подреберье характерны для метастазов в печень, гепатоцеллюлярной аденомы, или других первичных злокачественных новообразований печени, таких как фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома, ангиосаркома или эпителиодная гемангиоэндотелиома.
- Алгоритм опухолевых образований у пациентов при наличии цирроза, у которых риск развития гепатоцеллюлярной карциномы намного выше. Необходимо подтверждение двумя визуализирующими методами исследования, которые могут дать информацию о распространенности опухоли и позволят предварительно оценить резектабельность опухоли, а также возможность проведения трансплантации печени.
- Окончательное решение о способе терапии принимается при проведении биопсии образования. Проводится под контролем УЗИ, КТ, или при эксплоративном хирургическом вмешательстве.



Обнаружено:
При скрининге
Симптомы
Повышение АФП

Подтверждается двумя визуализирующими методиками: Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование.

Нет подозрений
на ГЦК
Киста
Гемангиома
Метастазы

Подозрение на ГЦК

Нерезектабельная
ГЦК. Массивная
опухоль, метастазы,
декомпенсация
цирроз

Резектабельная ГЦК

Биопсия

Выявление метастазов,
ангиография

Резекция

ЛЕЧЕНИЕ гепатом

- Для лечения первичных злокачественных новообразований печени рекомендована комбинация хирургического лечения и химиотерапии.
- Выбор метода лечения зависит от размеров, численности и локализации опухолей; наличии или отсутствии цирроза; выраженности цирроза и сопутствующих заболеваний; общего состояния больного; наличия метастазов, состояния портальной вены.
- К радикальным методам лечения относят только хирургическую резекцию и трансплантацию печени, но применение этих методов довольно ограничено. Основными прогностическими факторами при оценке резектабельности опухоли являются размер опухоли и функция печени.
- Хирургическое лечение возможно у 20-30% больных гепатомой. Опухоль должна быть расположена только в одной доле при отсутствии метастазов.
- Химиопрепараты вводятся в артерию, кровоснабжающую зону опухоли.
- Для крупных очагов карциномы используют трансартериальную эмболизацию цитостатическими препаратами и закупорку периферической артерии пенистым веществом.
- Альтернативным методом лечения больных с неоперабельной карциномой небольших размеров (до 3 см) является впрыскивание непосредственно в опухоль абсолютного спирта или уксусной кислоты. Такой метод лечения применяется при отсутствии метастазов и значительно увеличивает выживаемость пациентов.
- Проведение трансплантации печени проблематично.
- Рассматриваются возможности пересадки части здоровой печени и подсадка стволовых клеток.
- Новейшие методы лечения основываются на использовании тепла, образующегося при лазерном или радиочастотном лечении.

Хирургические методики

- Частичная гепатэктомия
- Трансплантация печени
- Местная абляция опухоли

■ ПРОГНОЗ

- Около 50% оперированных больных с первичными злокачественными опухолями печени живут более года после операции.
- 5-летняя выживаемость после радикальной операции по поводу гепатомы составляет около 15%.
- При наличии метастатических поражений печени прогноз неблагоприятный. Даже при адекватной терапии продолжительность жизни обычно не превышает 2-х лет.
- Хирургическое лечение дает наилучшие результаты, но применимо только в случае, когда опухоль небольших размеров и локализована. Применяются и другие методы лечения, но обычно не дают хороших результатов. Радиационная и системная химиотерапия в большинстве случаев не помогают. Если опухоль небольших размеров, отсутствует распространение за пределы печени, и функция печени нарушена, то в подобных случаях трансплантация печени может давать более хорошие результаты, чем резекция.

ПРОФИЛАКТИКА

- Профилактика развития гепатом может проводиться по следующим направлениям:
- Скрининговое обследование с целью выявления гепатоцеллюлярной карциномы. В целом, ежегодная частота развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза составляет приблизительно 1-4%.
- Скрининговые исследования показали, что, несмотря на то, что опухоли на фоне цирроза могут быть выявлены в ранней стадии, наличие цирроза не позволяет применять радикальные методы лечения, поэтому это не приводит к увеличению показателей выживаемости.
- С целью увеличения чувствительности и специфичности скринингового обследования групп риска обязательно должно применяться определение альфа-фетопротеин совместно с проведением визуализирующих методов исследования (ультрасонографии, компьютерной томографии). Большинство экспертов рекомендуют проводить скрининговое обследование и у пациентов с длительно текущим гепатитом В, даже при отсутствии цирроза.
- Применение вакцины против гепатита В. Вакцинация значительно снижает риск развития гепатом, особенно в эндемичных районах. Вакцинация - это единственный эффективный путь развития гепатита В. Вакцинация обеспечивает 90% защиту как у детей, так и взрослых. Защита сохраняется годами и может быть даже в течение всей жизни. Вакцинация показана практически всем, включая младенцев, людей пожилого возраста, и больным с ослабленной иммунной системой. Детям грудного возраста вакцинация проводится в течение первого года жизни - обычно в возрасте 2, 4 и 9 месяцев.

ПРОФИЛАКТИКА

- Предотвращение заражения гепатитом С. Поскольку вакцины от гепатита С не существует, то следует соблюдать определенные профилактические меры:
 - Лучше не заниматься сексом без применения барьерных методов контрацепции, если вы не уверены, что ваш партнер не является носителем гепатита С или каких-либо других заболеваний передающихся половым путем.
 - Не употребляйте внутривенных наркотиков, но если все же приходится это делать, то лучше пользоваться стерильными иглами.
 - Лучше не делать пирсинга и татуировок. Иглы, которыми проводятся эти процедуры, могут быть некачественно стерилизованы и можно заразиться вирусом гепатита С.
 - Следует помнить о том, что есть возможность заразиться гепатитом С при переливании крови.
- Профилактика развития циррозов печени. Проведение профилактики развития цирроза различной этиологии также дает существенный эффект (терапия хронического гепатита С, выявление гемохроматоза на ранней стадии, лечение алкоголизма). Избегать или ограничить прием алкоголя. Алкоголь усиливает прогрессирование заболеваний печени и является ведущей причиной развития цирроза, который часто приводит к развитию первичного рака печени. Избегать приема лекарств, которые могут вызывать повреждение печени. Доктор может проконсультировать по поводу того, какие лекарства могут привести к повреждению печени.