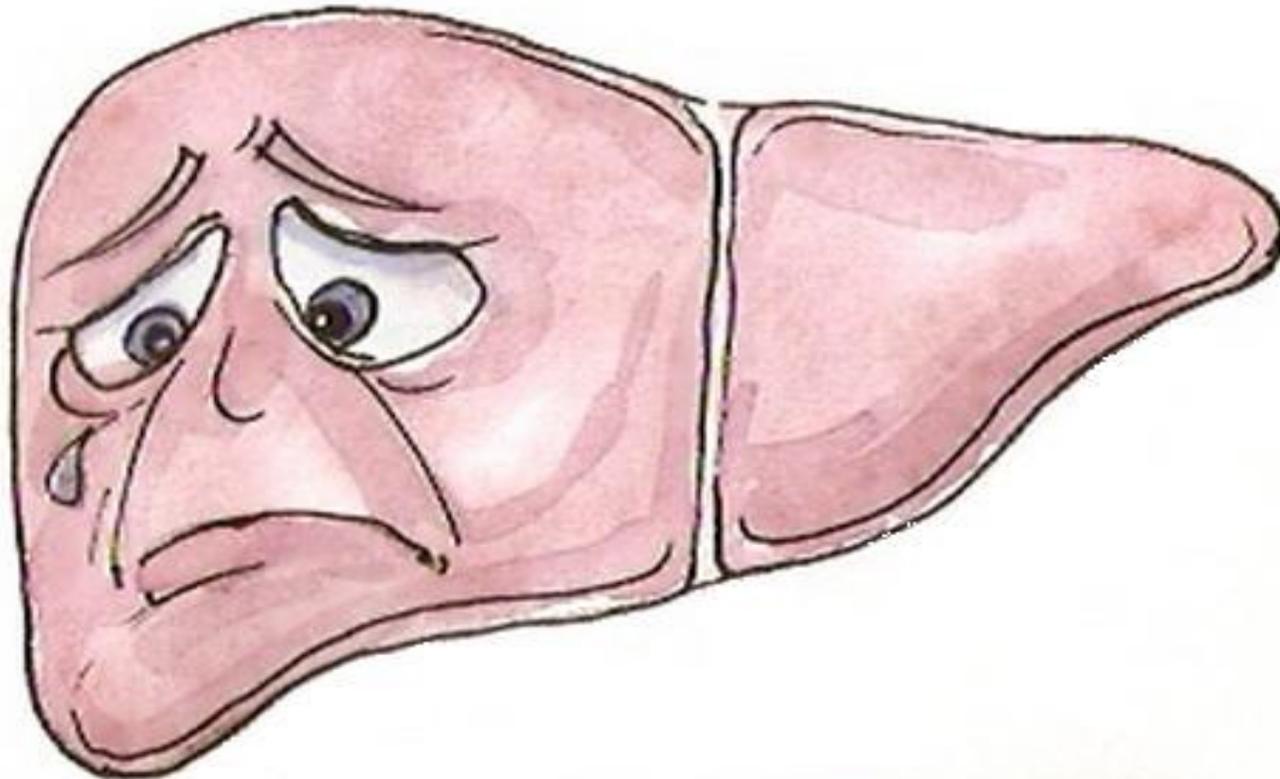


# Доклад на тему: Фиброз и цирроз печени. Печеночная энцефалопатия

Докладчик: Лысенко Андрей, 6 курс.



# Фиброз печени. Определение.

Потенциально обратимый процесс восстановления ткани, возникающий в ответ на хроническое, не самоограничивающееся заболевание печени. Процесс характеризуется накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) или формированием рубцовой ткани. Молекулярный состав ЭЦМ при фиброзе печени не зависит от причин его развития.

В конечном итоге фиброз печени ведет к циррозу



# Фиброз печени. Основное звено патогенеза.

Ключевой момент в развитии фиброза - активация звездчатых клеток. Эти клетки и связанные с ними миофибробласты определяют развитие изменений, включая разрушение нормального ЭЦМ в печени, накопление молекул фиброзной ткани, уменьшение количества сосудов и размеров органа, а также высвобождение цитокинов



# Фиброз печени. Причины

1. Пресинусоидальный фиброз: Шистосомоз; Идиопатический портальный фиброз
2. Паренхиматозный фиброз: А) ЛС и токсины (алкоголь, метотрексат, и др.)  
Б) Инфекционные заболевания (хр. Гепатит В,С, эхинококкоз, третичный сифилис)  
В) Аутоимунные заболевания (аутоимунный гепатит)  
Г) Сосудистые заболевания (хр. венозный застой; наследственная геморрагическая телеангиоэктазия)  
Д) Метаболические/генетические нарушения (болезнь Вильсона, наследственный гемохроматоз, недостаточность альфа1-антитрипсина, порфирия)  
Е) Билиарная обструкция (первичный, вторичный билиарный цирроз, муковисцидоз, билиарная атрезия, врожденные билиарные кисты)  
Ж) Идиопатические/смешанные (неалкогольный стеатогепатит, индийский детский цирроз, гранулематозное поражение печени, поликистоз печени)
3. Постсинусоидальный фиброз (синдром синусоидальной обструкции)

# Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) в норме и при фиброзе

Состоит из ряда макромолекул, выполняющих каркасную функцию: коллагена, некологенных гликопротеинов, матрикссвязывающих факторов роста, гликозаминогликанов, протеогликанов и матрицеллюлярных белков.

От нормальной печени фиброзированная отличается как по количественному и по качественному составу матрикса. Общее содержание коллагена увеличивается в 3-10 раз.

**Биологическая роль ЭЦМ** – васкуляризация субэндотелиального пространства Диссе, что является более важным моментом, чем увеличения содержания матрикса во всех остальных участках.

# Механизмы регуляции фиброза печени при неалкогольном стеатогепатите

Увеличивается лептин, продуцируемый жировой тканью, который тесно связан с фиброгенной активностью звездчатых клеток. При этом подавление адипонектина – контррегулирующего гормона при ожирении может усилить фиброгенную активность лептина. Это предположение подтверждена в исследования



# Прогрессирование и обратимость изменений при фиброзе

Существуют общие закономерности прогнозирования скорости развития фиброза:

1. Выраженность воспаления, некроза и поражения обычно коррелирует с темпами прогрессирования заболевания;
2. Одновременное воздействие нескольких патогенных факторов способствует прогрессированию фиброза. (инфицир гепС+алкоголь и др)
3. Момент, когда фиброз становится необратимым неизвестен как в плане гистологических маркеров так и специфических изменений в составе или объеме матрикса .
4. Генотип человека является внутренним фактором, определяющим прогрессирование фиброза

**Факторы риска** – злоупотребление алкоголем, стеатоз, иммуносупрессивная терапия и мужской пол; **Прогрессирование заболевания не коррелирует с вирусной нагрузкой и генотипом**

# Диагностика и оценка степени фиброза печени

Делится на инвазивное и неинвазивное.

**Гистологическое исследование** биоптата печени остается «золотым стандартом» для верификации фиброза;

Оценка степени фиброза по 3-м гистологическим методам:

1. Индекс активности по Ишак;
2. Индекс активности по Метавир;
3. Шкала оценки Десмет/Шеер;

Все они основаны на прогрессирующем развитии перипортального, затем септального фиброза и, формирования узлов;

## Полуколичественные системы учета степени фиброза печени при определении стадии хронического гепатита (V. Desmet с соавт. 1994)

| Стадия | Степень фиброза    | Характер фиброза                               |   |   |
|--------|--------------------|--|---|---|
|        |                    | по R. Knodell и соавт. (1981)                  | по J.Sciot, V. Desmet(1994)             | по P. Schuener (1981)                             |
| 0      | Фиброз отсутствует | Фиброз отсутствует                             | -                                       | -   |
| 1      | Слабый             | Фиброз и расширение портальных трактов         | Портальный и перипортальный фиброз      | Фиброз и расширение портальных трактов            |
| 2      | Умеренный          | -  | Порто-портальные септы (одна или более) | Перипортальный, порто-портальные септы            |
| 3      | Тяжелый            | Порто-портальные и/или порто-центральные септы | Порто-центральные септы(одна или более) | Фиброз с нарушением строения печени(но не цирроз) |
| 4      | Цирроз             | Цирроз   | Цирроз                                  | Цирроз  |

# Диагностика и оценка степени фиброза печени

Согласно международным нормам, стадию фиброза и степень активности процесса определяют по шкале METAVIR (M. Mayo, et al. 2006, Ghany M. A. 2005). Также отмечают следующие степени активности: A0 — активность отсутствует, A1 — минимальная активность, A2 — умеренная активность, A3 — высокая активность

| Индекс фиброза (F)                                 |
|--|
| F0: портальный фиброз отсутствует                  |
| F1: портальный фиброз без септ                     |
| F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ |
| F3: многочисленные септы без цирроза               |
| F4: цирроз   |

# Неинвазивные методы диагностики цирроза

При HCV крайне важна оценка прогрессирования фиброза: для отражения ответа на терапию интерфероном в сочетании с рибавирином и возможность определить приблизительный срок развития цирроза

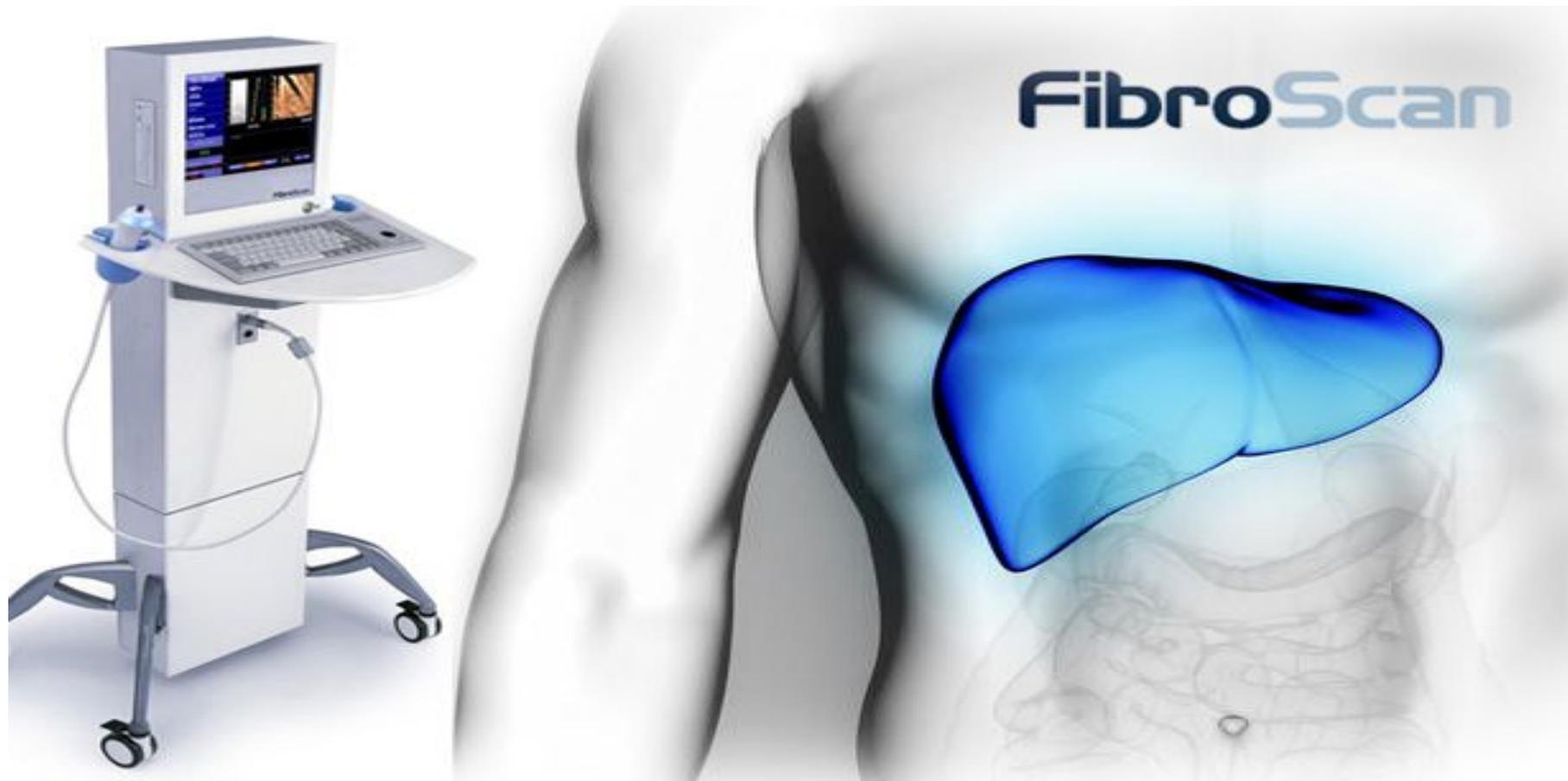
## 1. Серологические маркеры – Фиброспект, Фибротест, тест-панель Европейской группы по изучению фиброза печени

Эти тесты очень достоверны при выявлении начального (F0 или F1) фиброза на фоне HCV или цирроза, но не на промежуточных стадиях; Нет данных о том, что какой-либо тест способен выявить изменения степени фиброза спустя некоторое время у отдельно взятого пациента

2. Другой серологический метод основан на определении **пиков белков или гликопротеинов**, определяемых при **спектроскопии** сыворотки крови.

# Неинвазивные методы. Новые технологии

Наилучшей разработкой пока считается «ФиброСкан» – неинвазивный прибор, напоминающий ультразвуковой датчик, который измеряет эластичность печени. Достоверность снижается при больших отложения жировой ткани



# Лечение фиброза печени

Нет ЛС, которое одобрено в качестве противofiброзного препарата;

## Принципы:

1. Лечение основного заболевания;
2. Уменьшение воспаления или реакции организма, чтобы избежать активации звездчатых клеток;
3. Прямое подавление активации звездчатых к-к;
4. Нейтрализация пролиферативного, фиброгенного, констриктивного и/или провоспалительного ответа звездчатых клеток;
5. Стимуляция апоптоза звездчатых клеток;
6. Усиление распада матрикса рубцовой ткани за счет ингибирования клеток, которые продуцируют матриксные протеазы и за счет непосредственного назначения матриксных протеаз.

**Таблица 1.2.** Стратегии лечения фиброза печени

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Уменьшение поражения и воспаления</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Противовирусная терапия для вирусных гепатитов</li><li>• Противогельминтная терапия для шистосомоза</li><li>• Хелатообразование/венесекция, лечение метаболических расстройств</li><li>• Антагонисты рецепторов I типа к ангиотензину II, ингибиторы АПФ</li><li>• Гепатопротекторы</li><li>• Ингибиторы каспаз</li><li>• HGF/HGF-миметики</li></ul> <p><b>Снижение активации звездчатых клеток</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Интерферон-<math>\alpha</math></li><li>• Антиоксиданты</li><li>• Витамин E, PDTC</li><li>• Антагонисты рецепторов I типа к ангиотензину II</li><li>• Терапия, ориентированная на цитокины</li><li>• Антагонисты TGF-<math>\beta</math></li><li>• Антагонисты эндотелиновых рецепторов</li><li>• HGF</li><li>• Агонисты PPAR<math>\gamma</math></li><li>• Агонисты FXR</li><li>• Антагонисты альдостерона</li><li>• Пентоксифиллин</li></ul> | <p><b>Ингибирование эффектов активированных звездчатых клеток</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Антипролиферативные средства</li><li>• Антагонисты рецепторов PDGF</li><li>• Ингибиторы обмена ионов натрия</li><li>• Ингибиторы HMG CoA-редуктазы</li><li>• Антагонисты рецепторов плазмина/тромбина</li><li>• Противосократительные средства</li><li>• Антагонисты эндотелиновых рецепторов</li><li>• Донаторы NO</li><li>• Противофиброзные средства</li><li>• Ингибиторы синтеза коллагена</li><li>• Ингибиторы TGF-<math>\beta</math> (растворимые рецепторы, нейтрализующие антитела)</li><li>• HGF/HGF-миметики</li><li>• Антагонисты AT-рецепторов</li><li>• Ингибиторы АПФ</li><li>• Интегрин</li><li>• Антагонисты CTGF/CCN</li><li>• Агонисты Smad 7</li></ul> <p><b>Ускорение специфического апоптоза звездчатых клеток печени</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Глиотоксин</li><li>• Агонисты NGF</li><li>• Антагонисты TIMP</li></ul> <p><b>Разрушение матрикса рубцовой ткани</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Назначение коллагеназ</li><li>• Ингибиторы трансглутаминаз или перекрестного сшивания коллагена</li><li>• Антагонисты TIMP</li><li>• Ингибиторы TGF-<math>\beta</math></li></ul> |
|---|---|

**Примечание.** АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; HGF — фактор роста гепатоцитов; PDTC — пирролидиндитиокарбамат; TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста- $\beta$ ; PPAR — рецептор активаторов пролиферации пероксисом; FXR — фарнезол X-рецептор; PDGF — фактор роста тромбоцитов; HMG — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А; NGF — фактор роста нервной ткани; AT — ангиотензин; CTGF — фактор роста соединительной ткани; CCN — богатый цистеином 61/ фактор роста соединительной ткани, синтезируемый в большом количестве нейробластомой; Smad 7 — материнский гомолог против дипептидилпептидаза (DPP) 7; TIMP — тканевый ингибитор металлопротеиназ.

# Лечение фиброза печени. Перспективы

Быстрые шаги в генной терапии, нацеленной на определенные ткани и высокоскоростной низкомолекулярный скрининг ингибиторов цитокинов возможно улучшат диагностику и лечение фиброза печени.

В экспериментах на животных были разработаны методы воздействия на звездчатые клетки, что могло бы привести к улучшению целенаправленной терапии.

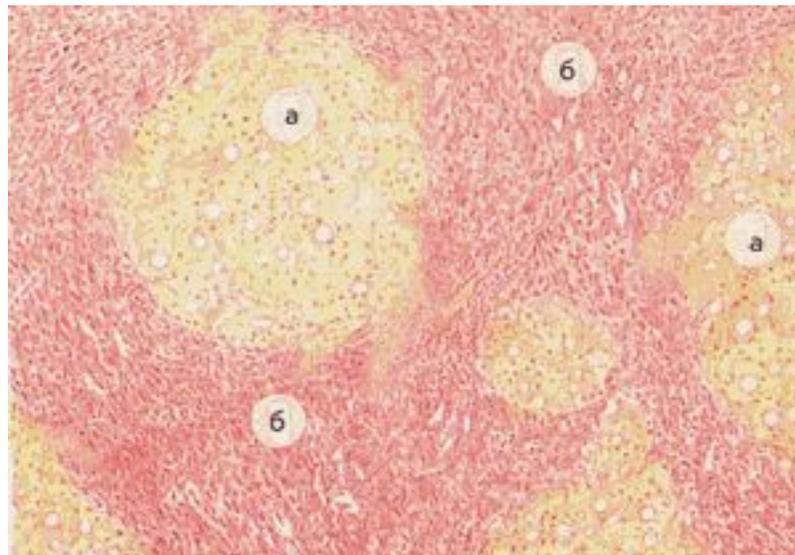
Расшифровка генома человека и использование высокочувствительных методов позволили выявить полиморфизм генов, что помогает предсказывать скорость прогрессирования фиброза и возможность

# Цирроз печени. Определение

**Цирроз печени (ЦП)** по ВОЗ - диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов в результате:

- а) непрерывного некроза паренхиматозных клеток, поддерживающего хроническое воспаление;
- б) непрерывной регенерации гепатоцитов;
- в) несбалансированного фиброгенеза;
- г) нарушения архитектоники печёночной долики с появлением ложных долек во всей печени;

# Постнекротический цирроз печени. Узлы-регенераты (ложные дольки)



# Цирроз печени. Синдромы

1. Цитолитический;
2. Мезенхимально-воспалительный;
3. Холестатический;
4. Геморрагический синдром;
5. Синдром печеночной недостаточности;
6. Синдром гиперспленизма;
7. Диспептический;
8. Астеноневрастенический;
9. Синдром малых печеночных признаков;

# ЦИТОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

1. ↓ массы тела, лихорадка, желтуха, геморрагический диатез, печеночный запах изо рта.
2. Появление внепеченочных знаков: «печеночный язык», «печеночные ладони», пальмарная эритема, сосудистые звездочки, изменение ногтей, гинекомастия и пр.
3. Снижение в сыворотке крови альбуминов, протромбина, холестерина, холинэстеразы.
4. Значительное повышение в сыворотке крови связанного билирубина.
5. Значительное повышение уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, и др.
6. Уменьшение функ-ной способности печени и нарушение ее дезинтоксикационной

# МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

1. Лихорадка и системные проявления (артралгии, миалгии, васкулиты, спленомегалия, лимфаденопатия).
2. ОАК - воспаления (ускорение СОЭ, лейкоцитоз, реже – лейкопения).
3. > содержания СРБ и диспротеинемию (увеличение уровня гамма-глобулинов, снижение альбумина). Изменяются белково-осадочные пробы (тимоловая, сулемовая).
4. Снижается титр комплемента, тест бласттрансформации лимфоцитов и реакция торможения миграции лейкоцитов.

# ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

1. Боль (дискомфорт) в правом подреберье, в результате растяжения капсулы печени при нарушении пассажа желчи и присоединяющейся билиарной дискинезии;
2. Желтуха, кожный зуд в результате холемии, пигментация кожи, появление ксантелазм и ксантом. Иногда потемнение мочи и посветление кала.
3. Недостаточность экскреции желчи в 12-ПК ведет к нарушению эмульгации жиров.
4. Биохим. Анализ крови выявляет классическую «триаду»: повышение уровня прямого билирубина, увеличение активности ЩФ и высокую концентрацию холестерина.

# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

1. Кровоточивость десен, носовые кровотечения, геморрагии на коже.
2. Уменьшение количества тромбоцитов.
3. Уменьшение синтеза факторов свертывания крови (II, V, VII).



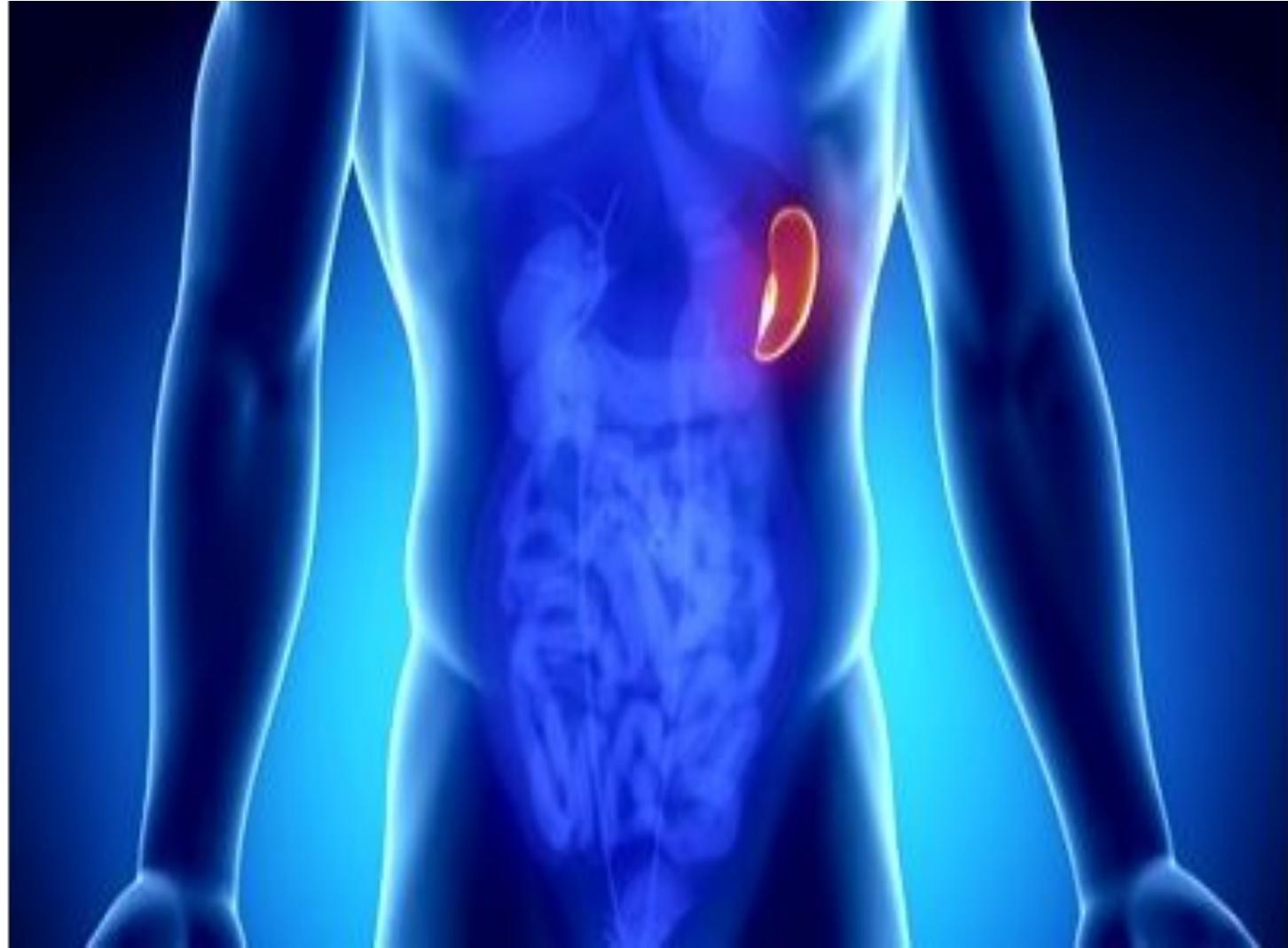
# СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. Кровоточивость
2. Желтуха
3. Асцит
4. Энцефалопатия



# СИНДРОМ ГИПЕРСПЛЕНИЗМА

1. Анемия
2. Тромбоцитопения
3. Лейкопения



# ДИСПЕПСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

1. Тошнота, иногда рвота, потеря аппетита;
2. Тяжесть в эпигастрии
3. Отрыжка, горечь во рту
4. Упорное вздутие живота
5. Непереносимость жирной пищи
6. Нарушения стула.



# АСТЕНОНЕВРАСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

1. Слабость, выраженная утомляемость;
2. Снижение работоспособности
3. Нервозность, нарушение сна;
4. Иппохондрия
5. Резкое похудание.



# Синдром малых печеночных признаков

1. Телеангиэктазии ( *локальное чрезмерное расширение капилляров и мелких сосудов от единичных до рассеянных вплоть до появления «полей сосудистых звездочек»*). Локализация - шея, лицо, плечи, верхняя половина туловища.
2. Печеночные ладони или пальмарная эритема (красные ладони, ярко-красная эритема в области возвышения большого пальца и мизинца). Часто сочетаются с аналогичными изменениями стоп.
3. Гинекомастия
4. Ксантомы (бугристые уплотнения в области суставов и ахилловых сухожилий)
5. Ксантелазмы (различной формы пятна желто-оранжевого цвета, возвышающиеся и локализующиеся на коже век, ушных раковин, слизистых полости рта. Являются образованиями состоящие из скоплений фагоцитов, холестерина и триглицеридов.
6. Петехии и экхимозы на коже
7. Кровоточивость слизистых рта и носа

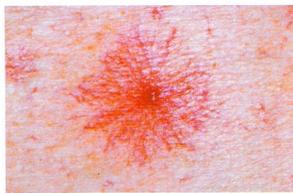
# Отдельная сосудистая звездочка на коже груди



Рис. 4. Ксантелазмы на коже век.



а



б

Рис. 5. Телеангиэктазии: а — на передней грудной стенке; б — отдельная сосудистая звездочка.

# Телеангиэктазия



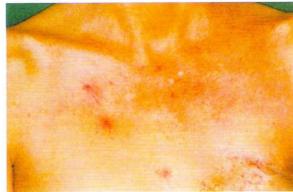
# Телеангиэктазия



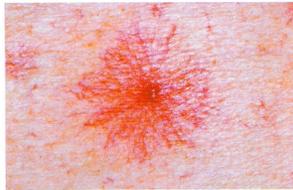
# Ксантелазмы на коже век



Рис. 4. Ксантелазмы на коже век.



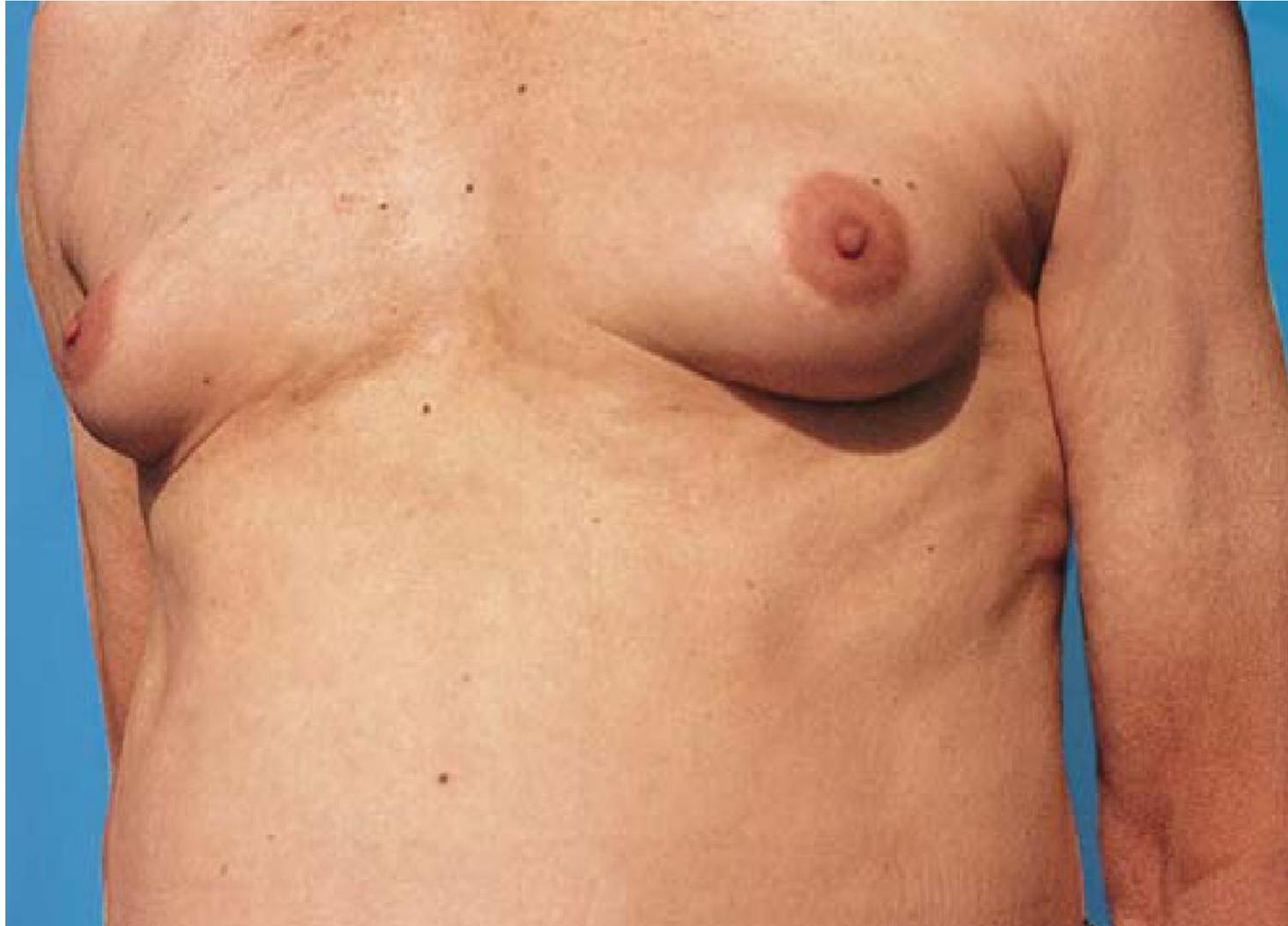
а



б

Рис. 5. Телеангиэктазии: а — на передней грудной стенке; б — отдельная сосудистая звездочка.

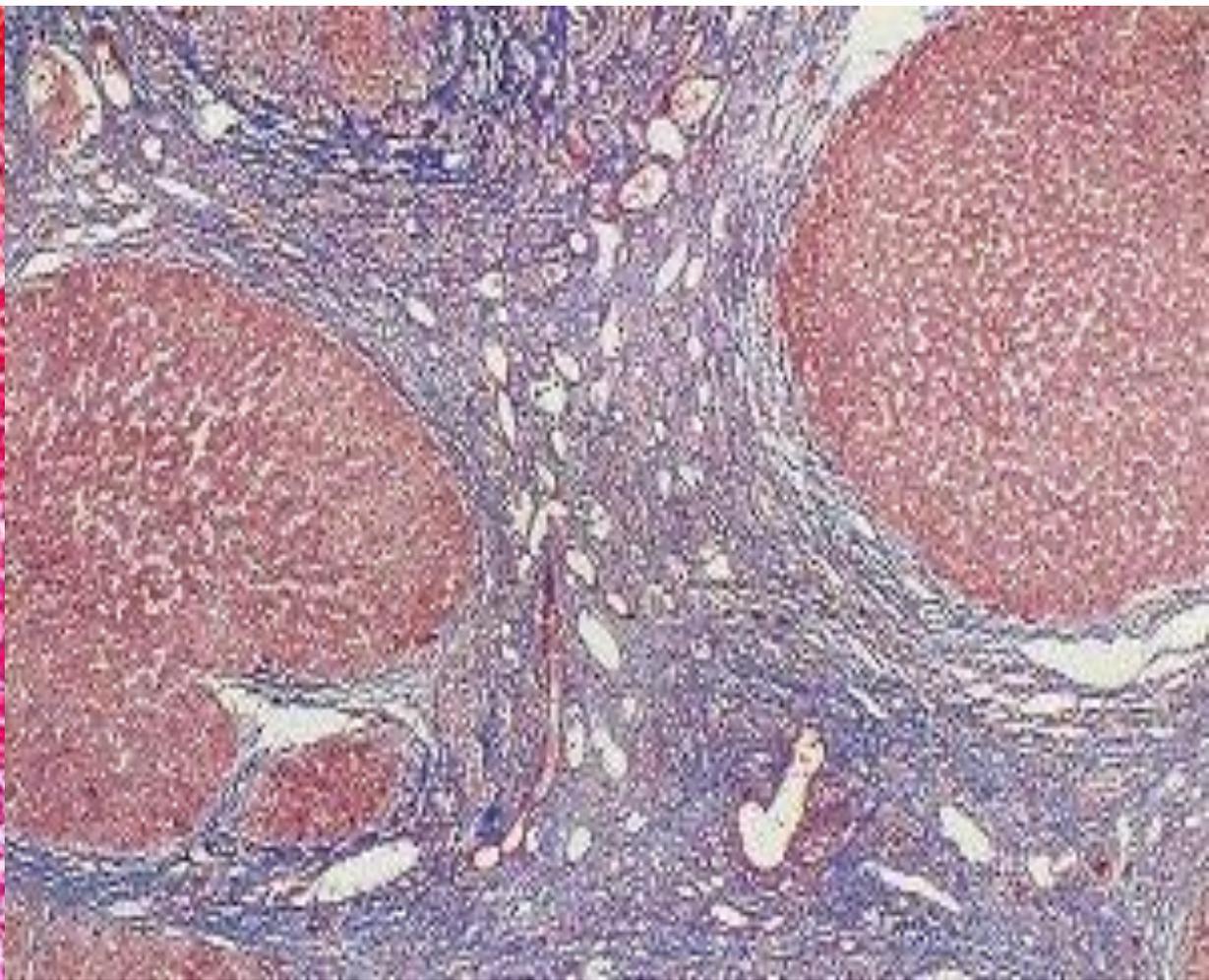
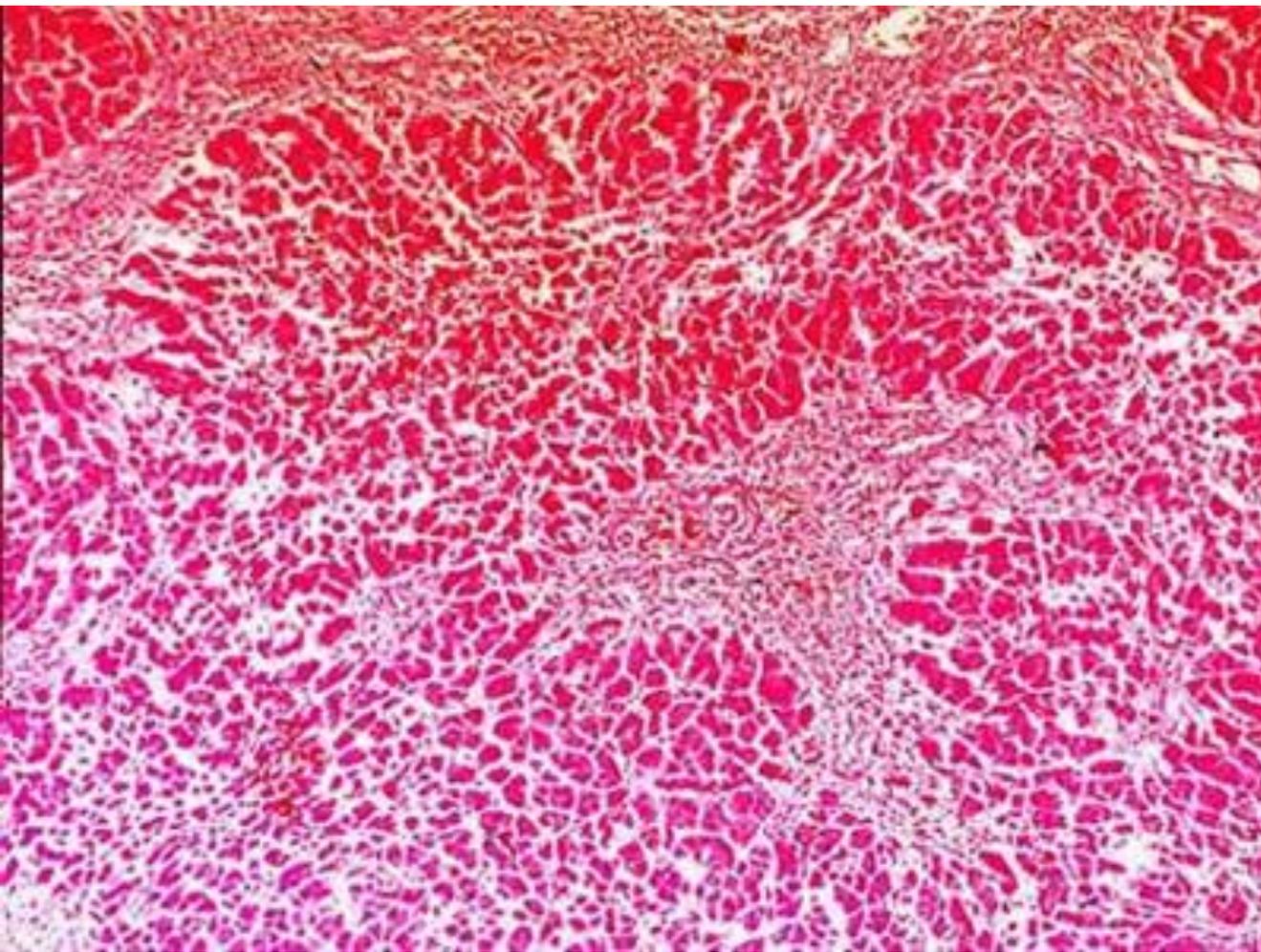
# ГИНЕКОМАСТИЯ



# КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

## 1. По этиологии:

- вирусные (В, С, D (дельта)),
- алкогольный,
- лекарственно-индуцированный,
- метаболический (идиопатический гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина и др.),
- первичный, вторичный билиарный цирроз
- первичный склерозирующий холангит (ПСХ),
- аутоиммунный гепатит,
- нарушение венозного оттока из печени (синдром Бадда Киари, веноокклюзионная болезнь),
- тяжелая правожелудочковая недостаточность,
- неалкогольная жировая болезнь печени • криптогенный.



Гистопрепарат печени. Цирроз печени

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

По морфологическим признакам:

- Макронодулярный (крупноузловой);
- Микронодулярный (мелкоузловой);
- Смешанный;
- Биллиарный (первичный или вторичный);

По клиническому течению:

- Прогрессирующий;
- Стабильный;
- Регрессирующий.

# Крупноузловой цирроз печени. Макроскопическая картина



# Микронодулярный цирроз печени. Макроскопическая картина



# Цирроз печени. Макроскопическая картина



# Лабораторная диагностика

1. Увеличение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы
2. Увеличение количества билирубина в крови (в основном за счет прямой фракции).
3. В ОАК выявляется >СОЭ, лейкоцитоз, реже - лейкопения.
4. Нарушения белкового обмена: > СРБ, диспротеинемия (> гамма-глобулинов, < альбумина)
5. Изменение белково-осадочных проб (тимоловая, сулемовая).
6. Моча становится темной (↑ уробилиногена в моче); Кал обесцвечивается (<стеркобилина).
7. Биопсия печени, гистологическое и иммуногистохимическое исследование;
8. Снижение протромбина (про протромбиновый индекс)
9. При вирусной этиологии цирроза в крови выявляются маркеры гепатита.
10. При гепаторенальном синдроме в моче незначительная протеинурия, в крови ↑ мочевины и

# Инструментальная диагностика

1. **УЗИ** : гепатомегалия (а в терминальной стадии - уменьшение размеров), спленомегалия, неоднородность и гиперэхогенность паренхимы печени, узлы, признаки портальной гипертензии.
2. **ФГДС**: варикозное расширение вен пищевода и желудка
3. **Рентгенодиагностика**: варикозное расширение вен пищевода, неровность контуров пищевода и желудка;
4. **Компьютерная томография**: увеличение, а затем уменьшение печени, бугристость контуров, неоднородность структуры, а также наличие спленомегалии и асцита.
5. **Радионуклеидное сканирование** с  $^{97}\text{Au}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . В проекции нахождения цирротических узлов отмечается снижение поглощения изотопа в печени.
6. **Биопсия печени.**
7. **Лапароскопия** - макроскопическая картина имеющихся изменений брюшной полости
8. **Ректороманоскопия**: варикозно расширенные вены прямой и конечного отдела сигмовидной кишки.

# Характеристика активности цирроза печени

| Критерии активности              | Активный цирроз                         | Неактивный цирроз                          |
|----------------------------------|---|--|
| О/а крови                        | Анемия, лейкопения, тромбоцитопения     | Может быть нормальным                      |
| Активность аминотрансфераз крови | Выявляется у 80-90% больных<br>>2-5 раз | Выявляется у 30-50% больных<br>>1,5-4 раза |
| Билирубин                        | >2-5 раз                                | >1,5-2 раза                                |
| ПТИ                              | <60%                                    | <незначительное                            |

# Оценка степени тяжести цирроза печени

Основной шкалой являются диагностические критерии Чайлда–Пью.

Впервые шкала была введена в 1964 г. для оценки оперативного риска шунтирующих операций на сосудах печени.

В дальнейшем при добавлении дополнительных критериев данная система оценки позволила определять степень тяжести ЦП и оценивать прогноз. Так, при сумме баллов 10 и более смертность пациентов составляет 50% в ближайший год.

## Модифицированная классификация степени тяжести цирроза по Чайлду – Пью

| Признак                      | Баллы |                                  |  |
|------------------------------|-------|----------------------------------|--|
|                              | 1     | 2                                | 3  |
| Асцит                        | нет   | небольшой (легко контролируемый) | умеренный/большой (плохо контролируемый) |
| Энцефалопатия                | нет   | 1–2 степени                      | 3–4 степени                              |
| Гипербилирубинемия, мкмоль/л | <34,2 | 34,2–51,3                        | >51,3                                    |
| Уровень альбумина, г/л       | >35   | 30–35                            | <30                                      |
| Протромбиновый индекс, %     | >80   | 60–80                            | <60                                      |
| МНО                          | <1,8  | 1,8–2,3                          | >2,3                                     |

Сумма баллов 5–7 (класс А) – начальная стадия ЦП.

Сумма баллов 8–10 (класс В) – умеренно выраженный ЦП.

Сумма баллов 11 и более (класс С) – терминальная стадия ЦП.

## Индекс гистологической активности процесса в печени (индекс Knodel)

| Морфологические изменения печени   |                     | Баллы |
|--|---------------------|-------|
| Воспалительная инфильтрация портальных трактов (площадь поражения)   | слабая (<1/3)       | 1     |
|  | умеренная (1/3-2/3) | 2-3   |
|  | выраженная (>2/3)   | 4     |
| Некроз гепатоцитов (разрушение паренхимы воспалительным инфильтратом)  | лобулярный          | 1-4   |
|  | ступенчатый         | 1-4   |
|  | мостовидный         | 5-6   |
|  | мультилобулярный    | 10    |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• при сумме баллов от 1 до 3 активность соответствует минимальной;</li><li>• 4-8 – «слабовыраженный», «мягкий» хронический гепатит;</li><li>• 9-12 баллов отвечают умеренный гепатит</li><li>• 13-18 – тяжелый гепатит (выраженной активности процесса).</li></ul> |                     |       |

# Этиотропная терапия цирроза печени

1. При вирусной этиологии - противовирусное лечение.
2. При аутоиммунном циррозе и циррозе с синдромом гиперспленизма - иммуносупрессивная терапия с использованием преднизолона. При неэффективности: преднизолон+азотиоприн.
3. При алкогольном циррозе печени - кортикостероиды, метаболические ЛС и гепатопротекторы производные дезоксихолевой кислоты (урсофальк, или хенофальк).
4. При первичном билиарном циррозе печени - препараты антихолестеринического действия (холестирамин, урсофальк, хенофальк); колхицин; ме



# Симптоматическая терапия цирроза печени

1. Гепатопротекторы: гептрал, урсофальк, эссенцеале форте, силимарин и др; **Их эффективность не была доказана ни в одном проспективном рандомизированном клиническом исследовании**
2. Дезинтоксикационная терапия: реамбирин, глюкозо-поливитаминные комплексы.
3. При дисбактериозе –антибиотики, а затем имплантация пробиотиков и/или и/или пребиотиков.
4. При спонтанном бактериальном перитоните – цефотаксим в течение 7 дней. Альтернативный антибиотик — амоксиклав в течение 14 дней.
5. Для улучшения кишечного пищеварения - ферментные препараты.
6. При гиперспленизме, лейкопении и тромбоцитопении - в/в введение лейкоцитарной и тромбоцитарной массы.
7. Для ингибирования процесса фиброза – гептрал, Д–пеницилламин, колхицин.

# ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

1. Асцит;
2. Печеночная кома;
3. Печеночная энцефалопатия;
4. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, кишечника;
5. Вторичная инфекция (чаще пневмонии, сепсис);
6. Гепаторенальный синдром;
7. **Трансформация в рак;**
8. Тромбоз воротной вены;
9. Образование камней в желчном пузыре и протоках (при первичном биллиарном циррозе);
0. Бактериальный асцит, перитонит;

# Осложнения цирроза печени. Асцит.

Наиболее частое осложнение цирроза печени.

**Появление асцита** вызвано развитием **портальной гипертензии** и связано с **неадекватной экскрецией натрия с мочой**, что проявляется положительным натриевым балансом.

Главным фактором задержки натрия при циррозе является расширение сосудов органов брюшной полости (спланхическая вазодилатация). Это снижает артериальный кровоток, что активирует артериальные и кардиопульмональные объемные рецепторы → компенсаторная активация вазоконстрикторной и натрий-задерживающей систем, т.е. симпатической НС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Задержка натрия почками приводит к увеличению внеклеточного объема жидкости и формированию асцита и отеков.

# Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)

СБП – состояние бактериального инфицирования асцитической жидкости при циррозе печени, когда точный источник и путь заражения неизвестен.

Диагноз основывается на данных диагностического парацентеза и устанавливается при повышении числа полиморфно-ядерных нейтрофилов в 1 мл асцитической жидкости более 250 и положительном результате посева жидкости. Все пациенты с циррозом и асцитом находятся в группе риска развития СБП.

# Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)

В патогенезе два фактора:

– дефекты иммунной системы, которые проявляются снижением бактерицидной активности асцитической жидкости, ухудшением фагоцитарной активности, дефицитом компонента комплимента 3b и функциональной недостаточностью лейкоцитов.

– проникновение бактерий в асцитическую жидкость. Большая роль транслокации кишечной флоры. При ПГ повышается проницаемость кишечной стенки для микроорганизмов. Это сочетается с избыточным количеством бактерий в тонкой кишке.

Данное предположение подтверждается тем, что у 70% больных в асцитической жидкости выявляют кишечную микрофлору.

# Диагностический парацентез



# ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

Портальная гипертензия (ПГ) – постоянное повышение уровня давления в системе воротной вены более 13 мм рт.ст. и/или повышение портального градиента (разница между давлением в портальной и нижней полой вене) более 7 мм рт.ст.

Клинически - увеличение размеров селезенки, варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка с кровотечением из них и асцит.

При ЦП класса А по Чайлду – Пью ВРВ развивается у 40% пациентов, а при классе С уже у 85% больных.

Высокая смертность, т.к. в 15-20% кровотечения заканчиваются летальным исходом

# Варикозное расширение вен пищевода



# Лечение ВРВ пищевода

- Терапия геморрагического шока.
- Фармакотерапия (сандостатин, вазопресин, профилактика ПЭ).
- Склеротерапия (при немассивном кровотечении).
- Зонд Блейкмора (при неэффективности консервативных мероприятий зондирование длится, 6, максимально 12 часов, при остановке кровотечения - склеротерапия).
- Хирургическое лечение проводят при рецидивах кровотечения после склеротерапии; при повторных кровотечениях на протяжении 48 часов после достижения гемостаза проведением склеротерапии, при необходимости применения более 6 л крови на протяжении суток.

# Профилактика кровотечений из ВРВП:

1. Назначение бета-адреноблокаторов (пропранолола (В), надолола (В)); при противопоказаниях к назначению бета - блокаторов - изосорбида мононитрата (В);
2. Профилактика рецидивов кровотечений - склеротерапия (А); эндоскопическое лечение.
3. Когда был эпизод кровотечения, то рецидив необходимо предупредить: лигирование ВРВ резиновыми кольцами (А); терапия б-АБ (А), шунтирующие операции или проведения трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования, если выше перечисленные методы неэффективны (С).

# ГИПОНАТРИЕМИЯ РАЗВЕДЕНИЯ

Это снижение сывороточного уровня Na ниже 130 ммоль/л. Возникает при декомпенсированном ЦП и является неблагоприятным прогностическим признаком, т.к. повышена смертность в результате неврологических осложнений.

Патогенез - нарушение экскреции жидкости почками в результате гиперсекреции АДГ, что проявляется более выраженной задержкой жидкости относительно натрия.

Делится на гиповолемическую и гиперволемическую.

Гиперволемическая характеризуется низким уровнем натрия и увеличением внеклеточного объема жидкости у пациентов с асцитом и отеками.

Гиповолемическая встречается гораздо реже, характеризуется низким уровнем натрия в отсутствие асцита и отеков. Данный вид является осложнением массивной диуретической терапии.

**Концентрация натрия в крови является важным прогностическим критерием цирроза печени, а наличие гипонатриемии тесно связано со снижением выживаемости, в том числе после трансплантации печени.**

# ГИПОНАТРИЕМИЯ РАЗВЕДЕНИЯ. Лечение

Общепринятой точкой старта терапии является 130 ммоль/л и ниже.

Лечение гиповолемической гипонатриемии – введение р-ров Na, и установлении причин возникшего осложнения

**Цель коррекции** гиперводемической гипонатриемии - достижение отрицательного водного баланса с целью < увеличенного объема жидкости в организме

Нельзя исключить благоприятного влияния р-ра альбумина на нормализацию Na. Но данных, указывающих на эффективность данного метода, недостаточно.

Патогенетически обоснованное лечение гипонатриемии основано на нормализации экскреции жидкости.

Большое продвижение в этом лечении произошло благодаря открытию класса ваптанов – препаратов, вызывающих селективную блокаду V2-рецепторов АДГ в собирательных трубочках. Ваптаны не влияют на функции почек, уровень Na в моче и на активность РААС.

Наиболее частый побочный эффект ваптанов – ощущение жажды

# ГИПОНАТРИЕМИЯ РАЗВЕДЕНИЯ. Лечение

При лечении ваптанами необходимо учитывать возможные осложнения: гипернатриемию, дегидратацию, почечную недостаточность и осмотический демиелинизирующий синдром, что проявляется при быстром подъеме уровня Na. Необходимо избегать резкого повышения уровня Na (более 8–10 ммоль/л в день). Ваптаны не следует назначать при нарушении сознания (в т.ч. с признаками ПЭ), которые в виду снижения уровня сознания не могут пить воду, что может привести к дегидратации и развитию гипернатриемии.

Представитель - толваптан, одобренный в США для лечения выраженной гиперволемической гипонатриемии (< 125 ммоль/л), ассоциированной с циррозом, асцитом, сердечной недостаточностью.

# ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Синдром, охватывающий комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, развивающихся при печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови.

- тип А – энцефалопатия, ассоциированная с ОПечН;
- тип В – энцефалопатия как следствие порто-системного шунтирования в отсутствие поражения печени;
- тип С – энцефалопатия, ассоциированная с ЦП и портальной гипертензией/порто-системным шунтированием.

тип С подразделяется на эпизодическую ПЭ, персистирующую и минимальную.

# ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ. Стадии

4 стадии ПЭ в соответствии с критериями, принятыми Интернациональной ассоциацией по изучению печени.

**1 стадия** – продромальная. Нарушение поведения, эмоциональная неустойчивость, чувство тревоги, тоски, апатия, эйфория; замедление мышления, ухудшение ориентировки, расстройство сна (сонливость днем, бессонница ночью). Замедление психических реакций и речи, возможно некоторое психомоторное возбуждение, реже агрессивность с негативизмом, но ориентация и критика сохраняются. Отмечают начальные нарушения речи и письма

**2 стадия** - Характеризуется углублением психических и неврологических нарушений, свойственных первой стадии. Больные становятся агрессивными и в ряде случаев опасными для окружающих. Появляются атаксия, дизартрия, стереотипные движения. Рефлексы повышены. Характерен симптом хлопающего тремора пальцев рук (астериксис). Часто появляется лихорадка, возможны желтуха, пахучий запах изо рта, диспептические

# ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ. Стадии

**3 стадия. Ступор.** Выявляется комплекс общемозговых, пирамидных и экстрапирамидных расстройств. Выраженные нарушения сознания прерываются иногда кратковременным возбуждением. Больные пребывают в длительном сне, но с периодическими пробуждениями. Отмечаются недержание мочи, нарушение зрачковых рефлексов, тризм, фибриллярные подергивания и судороги мышц. Отмечают маскообразность лица, ригидность скелетной мускулатуры, замедление произвольных движений, дизартрия.

**4 стадия – Кома.** Сознание отсутствует, исчезает реакция на болевые раздражители, отмечаются ригидность мышц конечностей, затылка, маскообразное лицо. В терминальной стадии расширяются зрачки, исчезает реакция на свет, угасают рефлексы. Дыхание Куссмауля или Чейн-Стокса.

*Таблица 9*

### **Критерии West Haven**

|          |  |
|----------|--|
| Стадия 0 | Изменений поведения и личности нет. Астериксиса нет.   |
| Стадия 1 | Рассеянность, невозможность сосредоточиться, нарушение способности к счету (сложение, вычитание). Сонливость, бессоница или инверсия сна. Эйфория или депрессия. Редкий хлопающий тремор (1–2 движения за 30 с). |
| Стадия 2 | Летаргия или апатия. Дезориентация во времени и пространстве. Неадекватное поведение. Невнятная речь. Нерегулярный тремор (3–4 движения за 30 с).  |
| Стадия 3 | Выраженная дезориентация. Спутанность сознания, заторможенность, вплоть до ступора. Астериксис чаще отсутствует.   |
| Стадия 4 | Кома.  |

# Астериксис

Астериксис легче выявить при вытянутых руках с расставленными пальцами или при максимальном разгибании кисти с фиксированным предплечьем. При этом наблюдаются быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно- фаланговом и лучезапястном суставе.

# Механизмы и причины развития ПЭ

Основной теорией патогенеза в настоящее время принята «**теория глии**», согласно которой избыточное поступление аммиака и других нейротоксических в-в вызывает набухание астроцитов и отек мозга.

Основным нейротоксичным агентом признан аммиак. Самый высокий его уровень определяется в воротной вене, куда он попадает в результате уреазной активности протеолитических бактерий толстой кишки и дезаминирования глутамина в тонкой кишке.

Т.к. аммиак является ключевым субстратом для синтеза мочевины и глутамина в печени, снижение ее ф-ции, а также шунтирование крови в обход печени приводит к повышению концентрации аммиака в системном кровотоке и, как следствие, проникновению через ГЭРБ. В этой ситуации астроциты берут на себя роль утилизатора аммиака путем синтеза в них глутатиона, что и приводит к ряду нейрохимических изменений, являющихся причиной нарушения функционирования астроцитов

# Механизмы и причины развития ПЭ

Принимают участие и другие эндогенные нейротоксины, т.к.

меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные к-ты, являющиеся продуктами гидролиза в толстой кишке серосодержащих аминокислот и жиров.

Причиной фун-х нарушений астроглии при заболеваниях печени является также аминокислотный дисбаланс, который характеризуется ↑ содержанием в крови ароматических аминокислот ↓ и ↑ уровня аминокислот с разветвленной боковой цепью

# Диагностика печеночной энцефалопатии

В настоящее время повышенный уровень аммиака в крови сейчас не имеет высокого значения. Он может повышаться и при других состояниях.

Не доказано, что определяемый в периферической крови аммиак соответствует таковому в системе гематоэнцефалической циркуляции. Таким образом, **определение аммиака в плазме крови не рекомендуется ни для установления диагноза ПЭ, ни для определения эффективности лечения.**

Инструментально применяют **ЭЭГ** - замедление  $\alpha$ -ритма на ранних стадиях и появление  $\delta$ - и  $\theta$ -активности на более поздних, а также появление в 4-й стадии трехфазных волн. Хотя эти изменения не являются специфичными для ПЭ.

**МР-спектроскопия.** Характерно повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого в-в мозга. Чувствительность метода приближается к 100%.

Минимальная ПЭ может быть выявлена только с помощью специальных

# Лечение ПЭ

Принципы:

1. Устранение провоцирующих факторов (кровотечения; электролитные расстройства, почечная недостаточность; запор; инфекции, массивная диуретическая терапия и др.)
2. Отмена препаратов, угнетающих ЦНС, особенно группу бензодиазепинов. При выраженном возбуждении допустимо введение галоперидола в качестве седативного препарата.
3. Пациенты с выраженной ПЭ (стадии 3 и 4) нуждаются в эндотрахеальной интубации и нахождении в палатах ИТ.

# Лечение ПЭ. Диета

Принято считать, что ограничение потребления белка способствует разрешению ПЭ.

Однако в последние годы все больше доказательств наличия синдрома недостаточного питания у пациентов с ЦП, особенно алкогольной этиологии, а его негативного влияния на течение заболевания. Поэтому достаточная калорийность пищи не вызывает сомнений, а суточное потребление белка остается вопросом для дискуссий.

С одной стороны, необходимо ограничить поступление белка для < образования аммиака в толстой кишке.

С другой, при ЦП повышается катаболизм белков и, следовательно, увеличение продуктов распада (аммиака, меркаптанов) в крови, что может потребовать большего их введения извне. При недостаточном поступлении белка повышается катаболизм белков в мышцах, что приводит к углублению ПЭ.

Исходя из этого, **ограничение поступления белка** при ЦП больше **не рекомендуется**.

Предпочтение следует отдавать растительным белкам ввиду лучшей их переносимости по сравнению с животными. Это обусловлено наличием в растительной пище пищевых волокон и

уменьшенным содержанием ароматических аминокислот

# Лечение ПЭ

## 5. Медикаментозное лечение

- **Уменьшение образования аммиака в кишке**

Лактулоза и лактитол– неабсорбируемые дисахариды - основные ср-ва лечения ПЭ.

Лактулоза снижает продукцию аммиака в кишке посредством превращения лактулозы в молочную кислоту, что приводит к ацидификации содержимого толстой кишки. Это переводит аммиак в амонийную форму.

Также закислению способствует рост молочнокислой флоры и угнетение роста и размножения аммонийпродуцирующей флоры (*Clostridium, Enterobacter, Bacteroides*).

Лактулоза снижает время пассажа кишечного содержимого (уменьшается время на продукцию аммиака и ускоряется его элиминация).

Начальная доза лактулозы составляет 30 мл однократно или 2р в день перорально. Возможно повышение дозы до 120 мл/сут. Адекватной считается та доза, при которой развивается послабление

# Лечение ПЭ

## • Антибактериальная терапия

Для подавления аммонийпродуцирующей флоры в толстой кишке используются следующие невсасывающиеся антибиотики: рифаксимин, **ципрофлоксацин**, **неомицин**, **ванкомицин**, **канамицин**.

Неомицин следует назначать только в острых и тяжелых случаях ПЭ в дозе 2–4 г/сут.

Неомицин чаще является препаратом резерва для второй линии терапии после начала введения лактулозы. Продолжительность приема не более 7 дней из-за возможности развития ото- и нефротоксичности.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) рекомендует следующие режимы санации кишечника:

- неомицин внутрь 0,5 г каждые 6 или 12 часов в течение 7 дней;
- ванкомицин внутрь 1 г 2 р/сут в течение 7 дней;
- метронидазол внутрь 250 мг 3 р/сут в течение 7 дней.

# Лечение ПЭ

- **Усиление обезвреживания аммиака в печени**

L-орнитин-L-аспартат (Гепамерц). Орнитин и аспартат снижают уровень аммиака в организме, являясь субстратом цикла синтеза мочевины

Назначают в дозе 20–40 г/сут в на физ. Растворе в/в кап. Возможно использование пероральных форм (гранулят) в дозе 9–18 г/сут.

- **Связывание аммиака в крови**

Бензоат натрия, фенилацетат натрия способствуют связыванию аммиака с образованием гиппуровой кислоты, для планового лечения не используются из-за кратковременного эффекта.

- **Препараты с различным механизмом действия**

- 1) Аминокислотные смеси с повышенным содержанием аминокислот с разветвленной боковой цепью и пониженным содержанием ароматических аминокислот (Гепасол НЕО, Аминостерил Н Гепам).
- 2) Цинк. Для пациентов с ЦП характерна нехватка цинка. Однако даже при нормальном его содержании в организме, введение цинка в дозе 600 мг/день перорально ведет к уменьшению проявлений ПЭ за счет усиления синтеза мочевины.

- **Неспецифическая детоксикация**

- 1) 5% глюкоза с витаминами,
- 2) электролиты,
- 3) введение липоевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов).

**Спасибо за  
внимание!**



**ВОПРОСЫ  
?!**