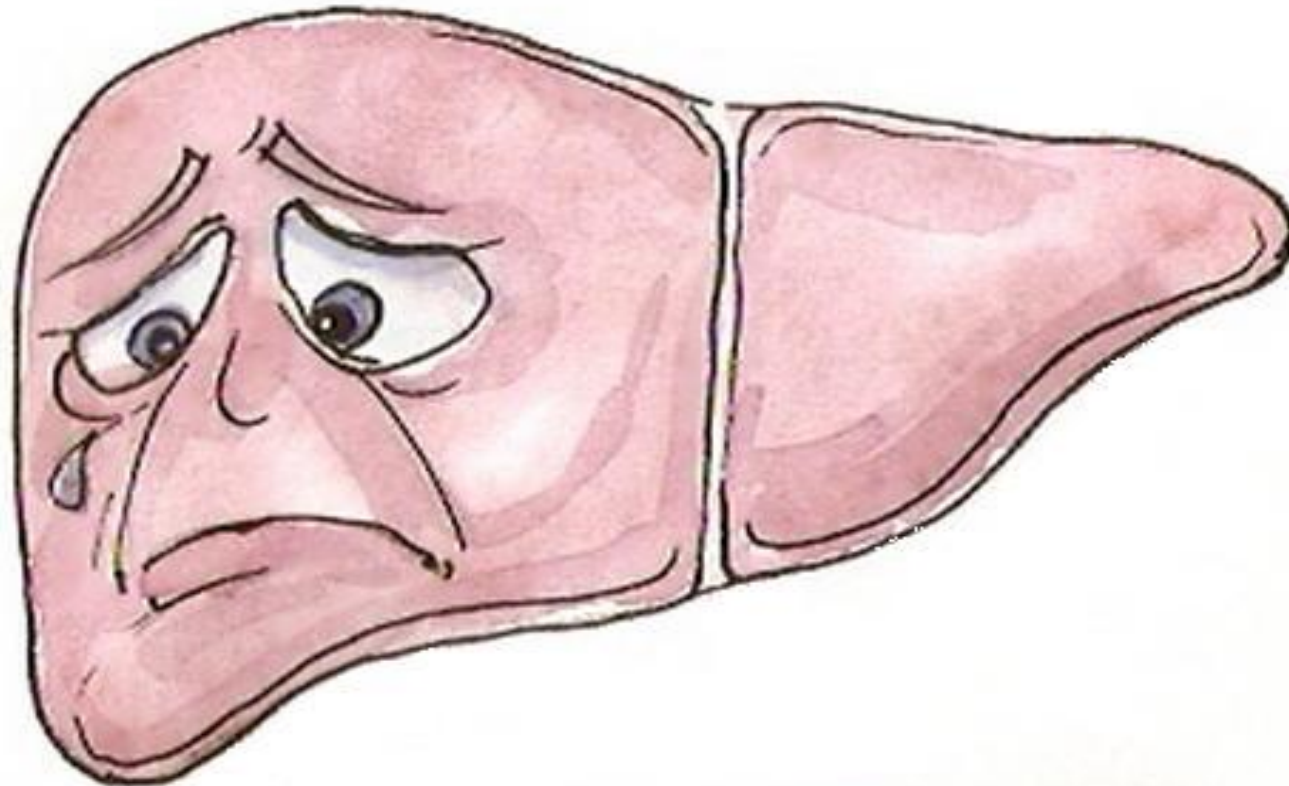


Доклад на тему: Фиброз и цирроз печени. Печеночная энцефалопатия

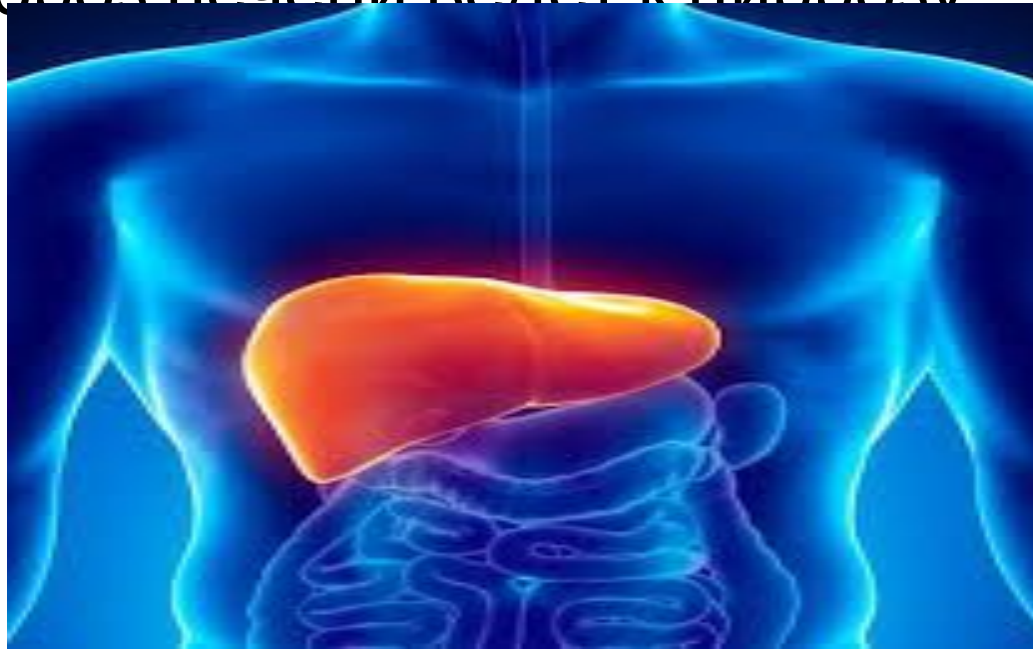
Докладчик: Лысенко Андрей, 6 курс.



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, неколлагеновых 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

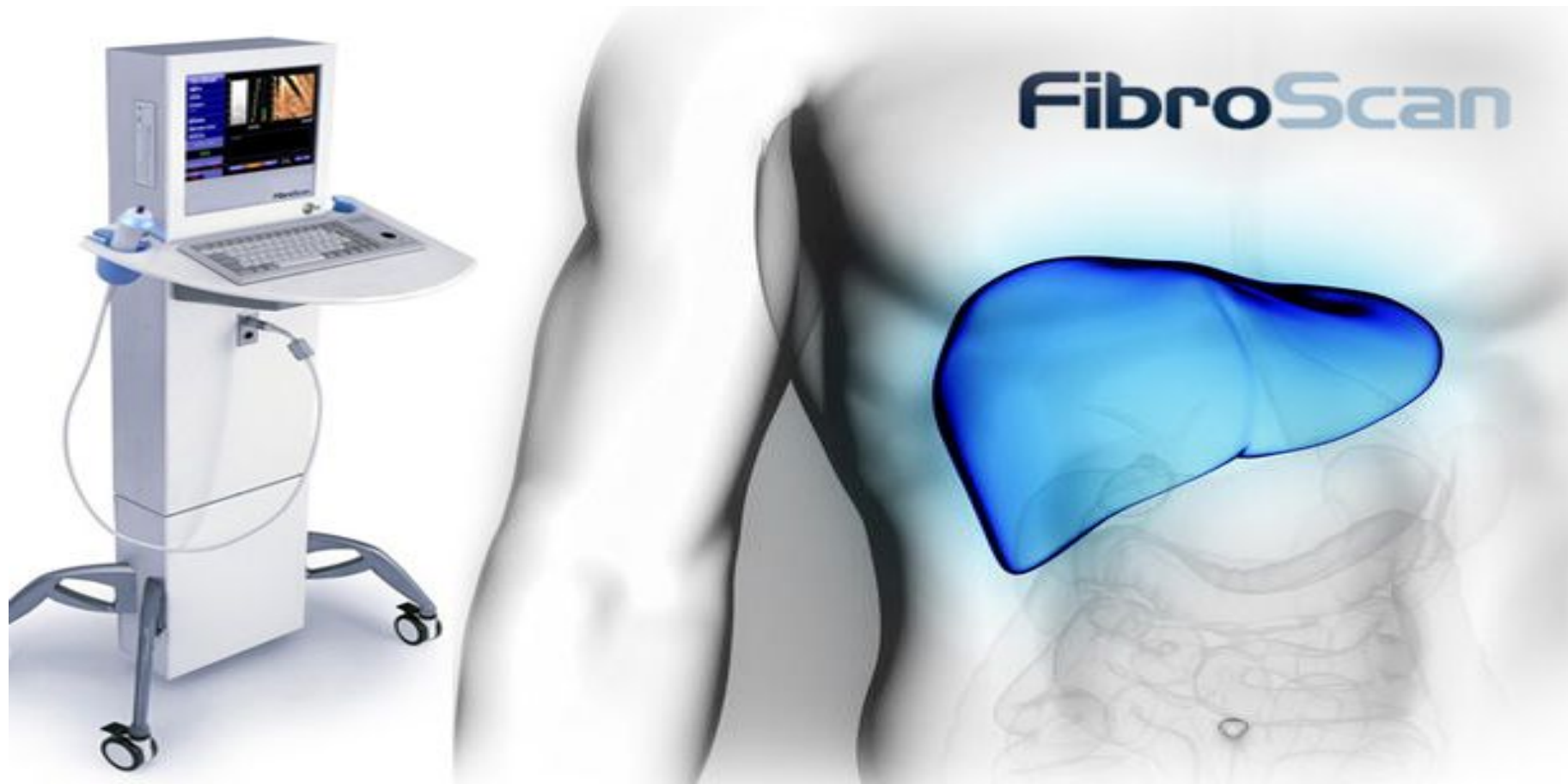
1. Серологические маркеры – Фиброспект, Фибротест, тест-панель Европейской группы по изучению фиброза печени

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

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; HGF — фактор роста гепатоцитов; PDTC — пирролидиндитиокарбамат; TGF- β — трансформирующий фактор роста- β ; 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.

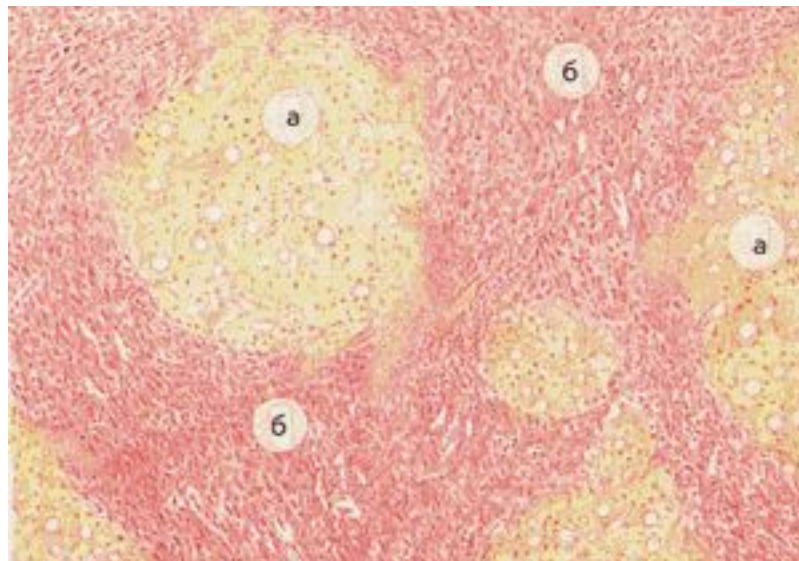
Расшифровка генома человека и использование высокочувствительных методов позволили выявить полиморфизм генов, что помогает предсказывать скорость прогрессирования фиброза и возможность

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.

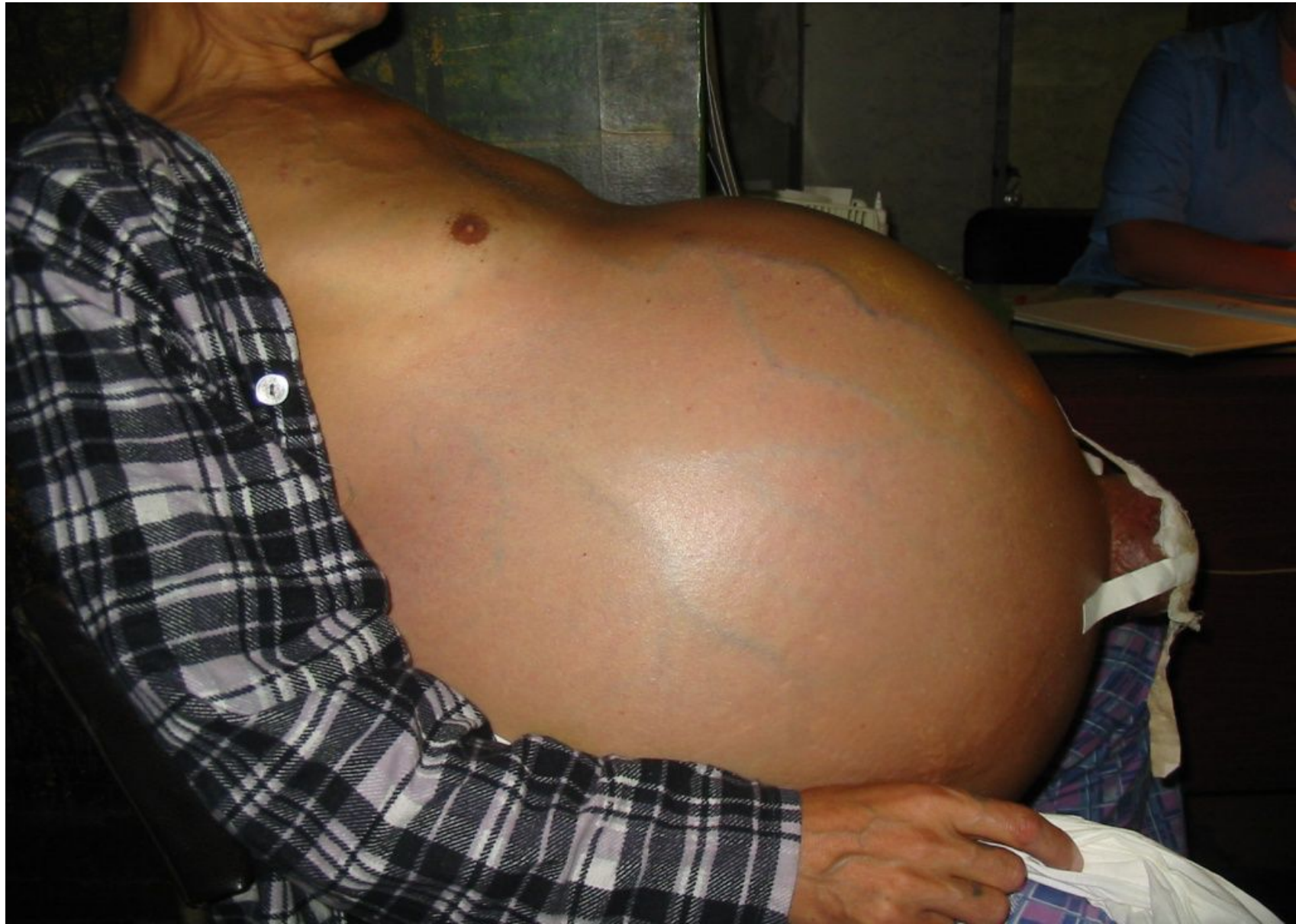
ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

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



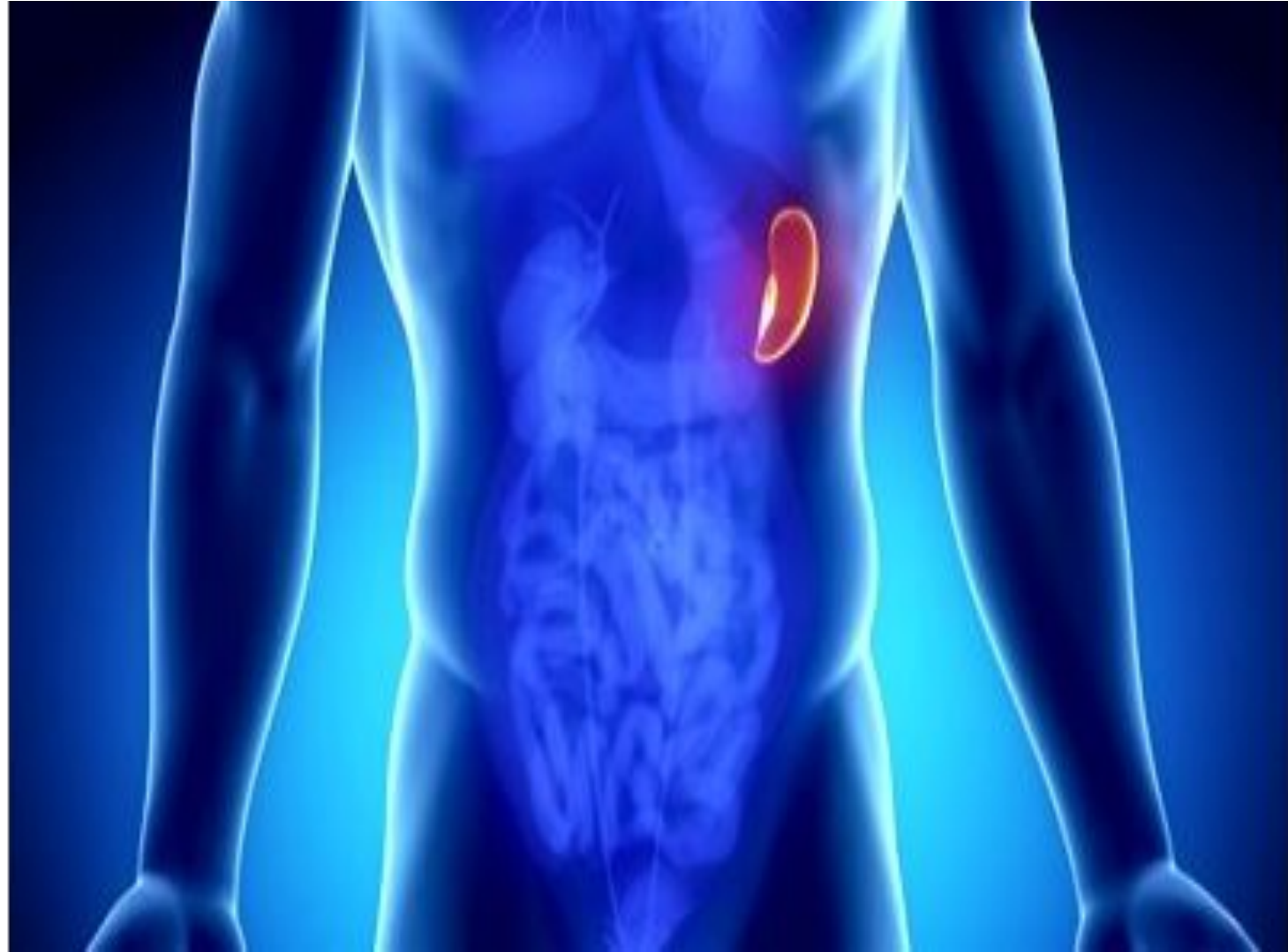
СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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.



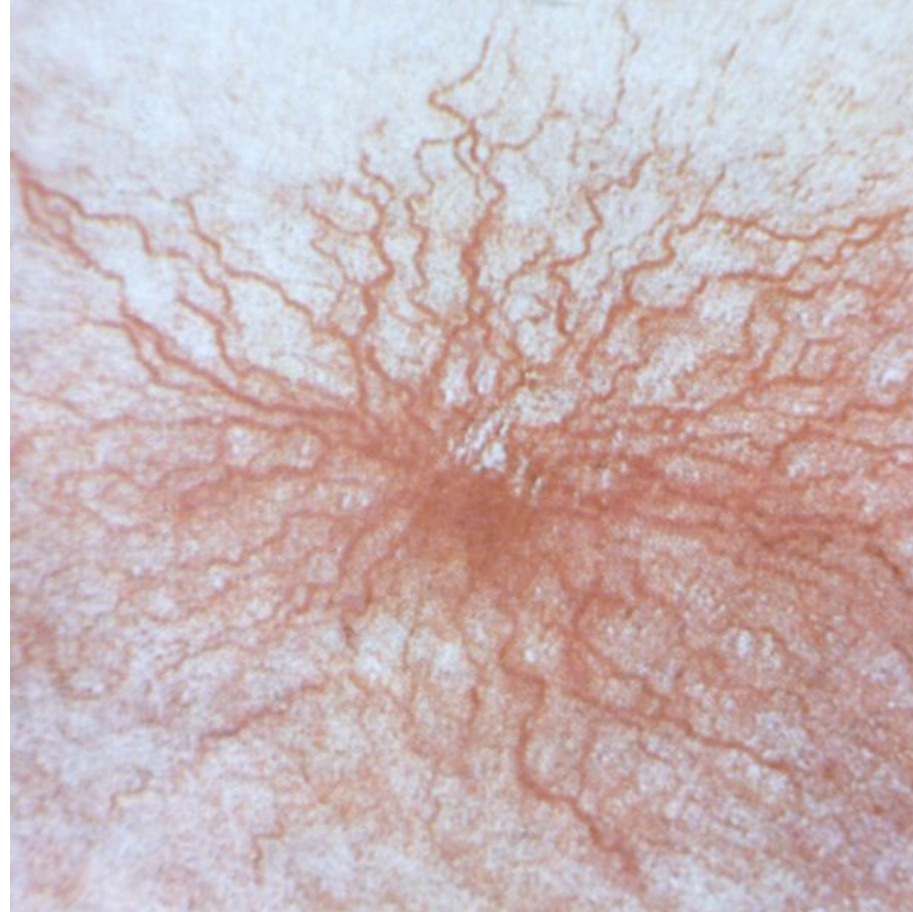
а



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.



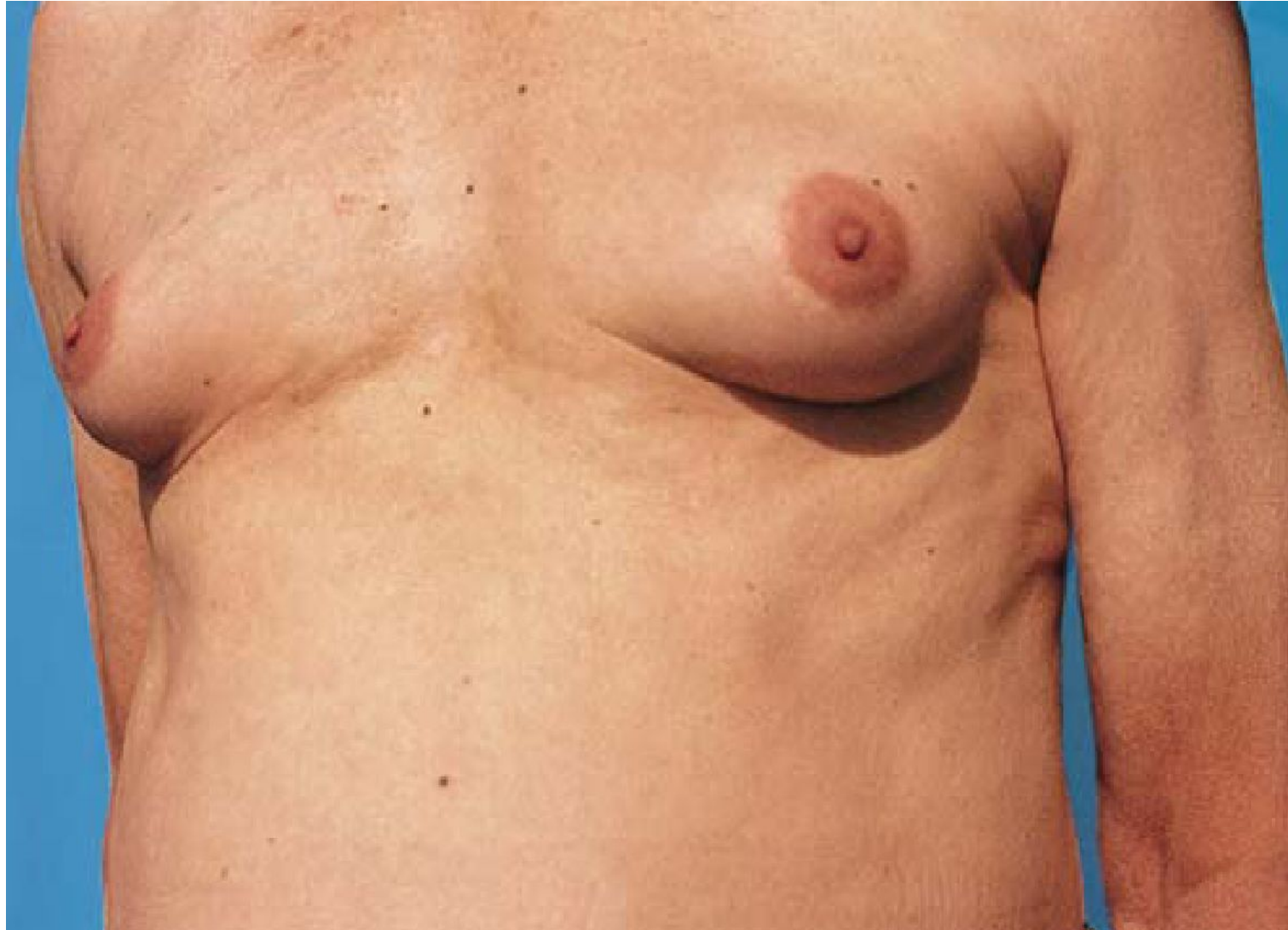
а



б

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

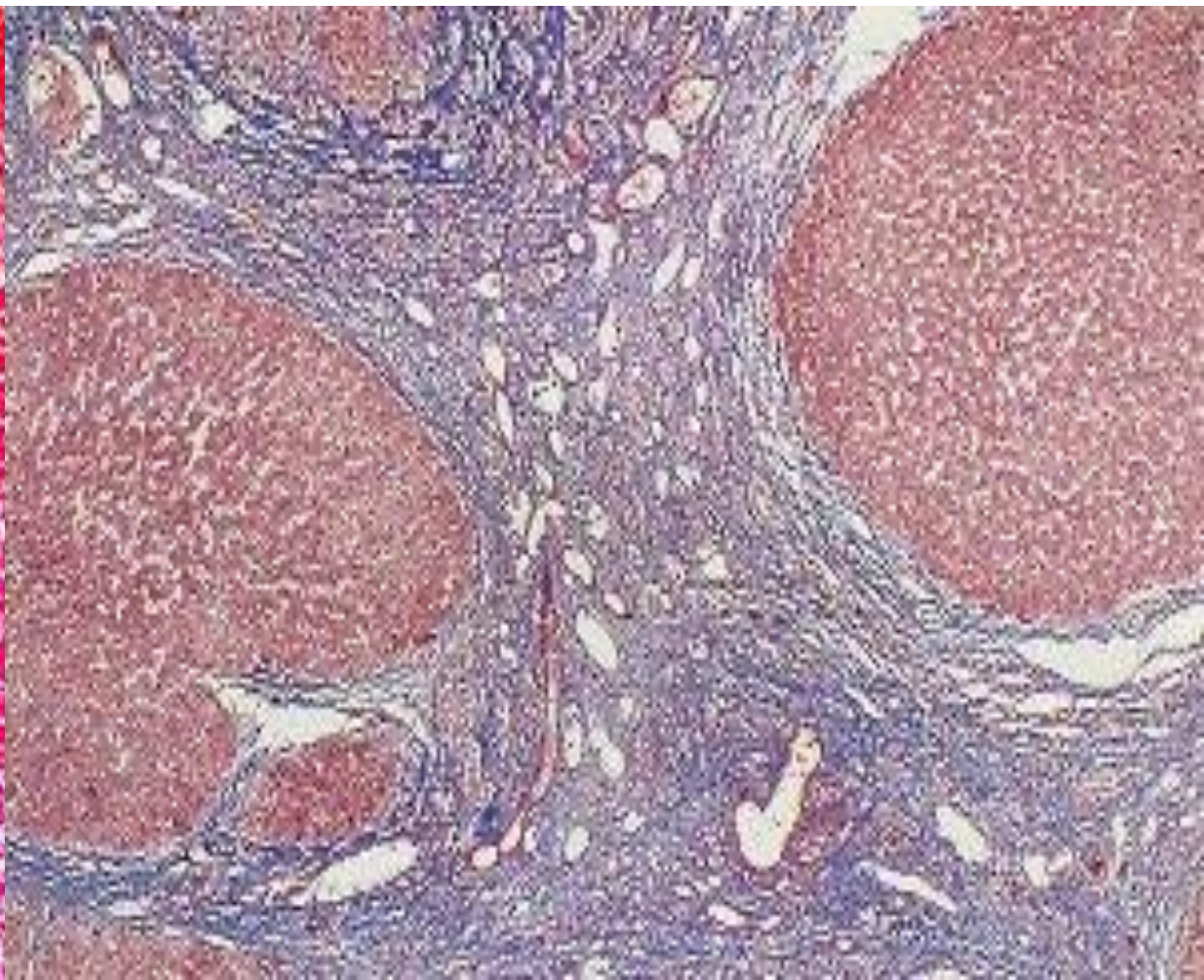
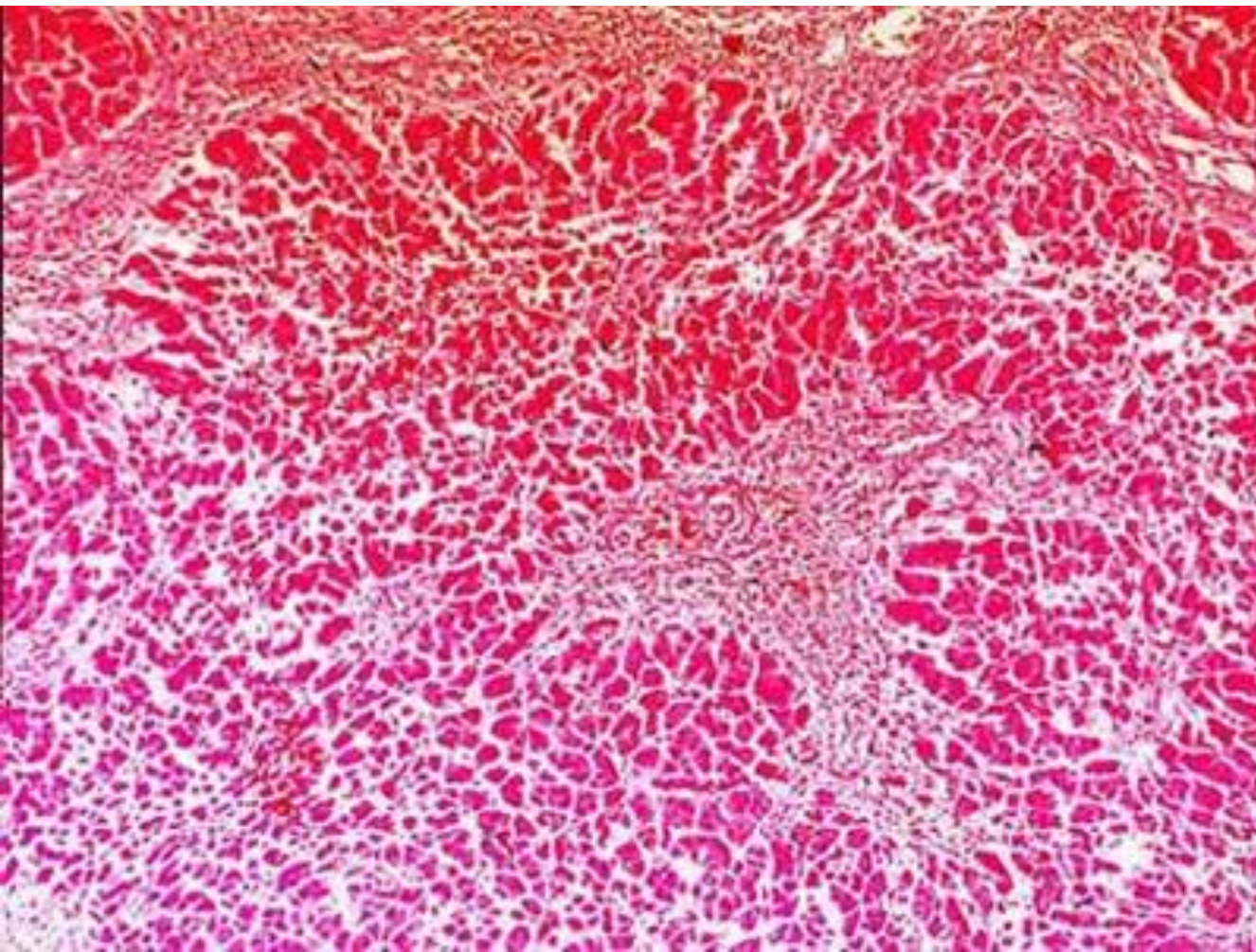
ГИНЕКОМАСТИЯ



КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

1. По этиологии:

- вирусные (В, С, D (дельта)),
- алкогольный,
- лекарственно-индуцированный,
- метаболический (идиопатический гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, недостаточность α 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.

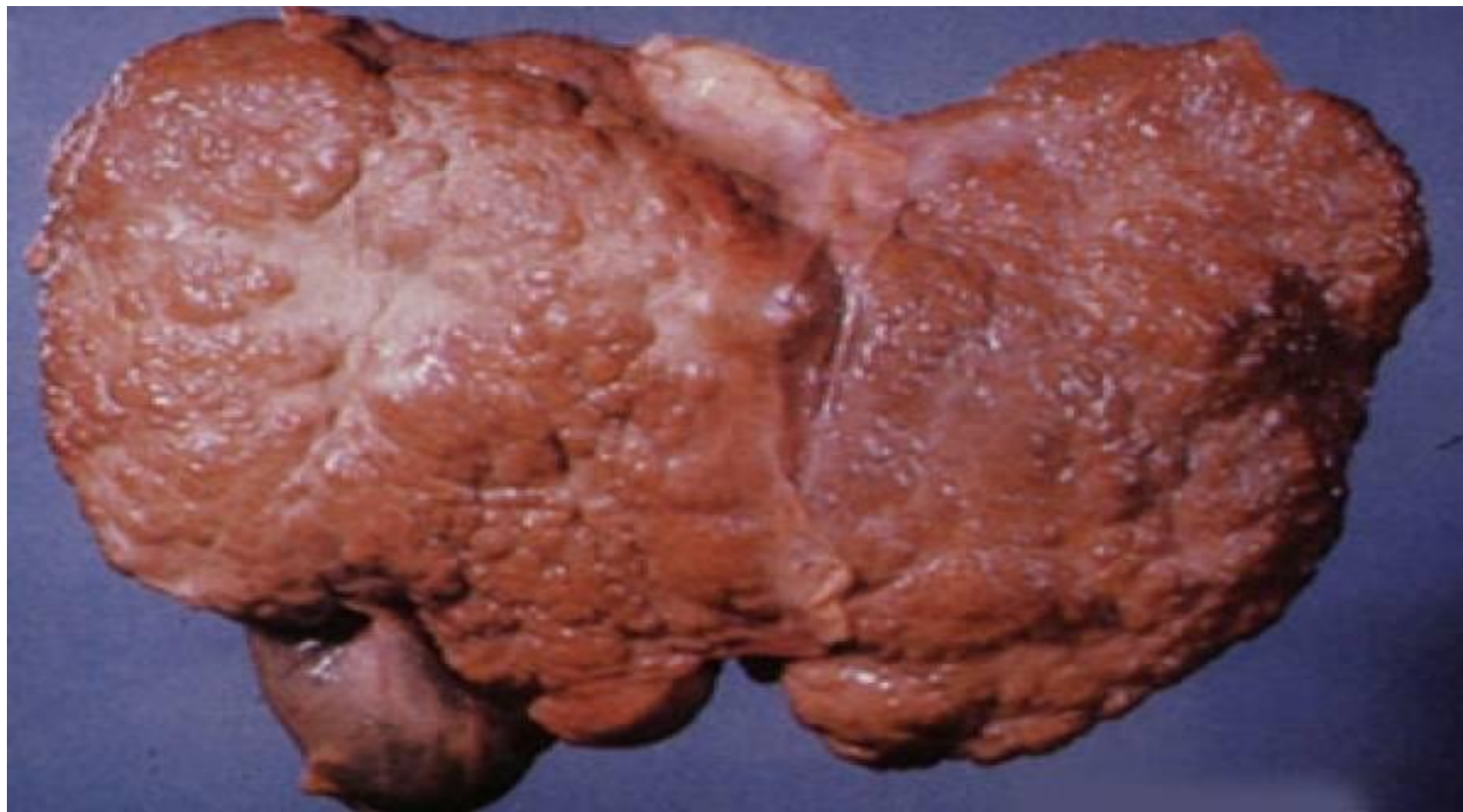
Крупноузловой цирроз печени. Макроскопическая картина



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}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 >2-5 раз	Выявляется у 30-50% больных >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">• при сумме баллов от 1 до 3 активность соответствует минимальной;• 4-8 – «слабовыраженный», «мягкий» хронический гепатит;• 9-12 баллов отвечают умеренный гепатит• 13-18 – тяжелый гепатит (выраженной активности процесса).		

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

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 α -ритма на ранних стадиях и появление δ - и θ -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 Гепамерц).
- 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

?!