

Хронические гепатиты, циррозы печени

Хронические гепатиты
- группа заболеваний печени,
вызываемых различными
причинами, характеризующиеся
различной степенью
выраженности печеночно-
клеточного некроза и воспаления
и протекающие без улучшения по
меньшей мере 6 месяцев.

В 1994 году была разработана классификация хронического гепатита, согласно которой выделяют.

1. По этиологии

Хронический вирусный гепатит
хронический вирусный гепатит В
хронический вирусный гепатит С
хронический вирусный гепатит D

Аутоиммунный гепатит

Хронический вирусный гепатит неуточненной этиологии

Хронический лекарственный гепатит

Первичный билиарный цирроз печени

Первичный склерозирующий холангит

Поражение печени при болезни Уилсона-Коновалова

Поражение печени при недостаточности α 1-антитрипсина

2. По активности (по клинико-лабораторным данным, уровню АЛТ)

3. По морфологии (указывают характер гистологических изменений, подтверждающих этиологию и степень активности воспалительного процесса)

Примечание: отсутствие алкогольного гепатита в классификации хронических гепатитов обусловлено тем, что некоторые ученые относят хронический алкогольный гепатит к алкогольной болезни печени и не рассматривают его среди других видов хронических гепатитов

Этиология

Первое место среди этиологических факторов хронического гепатита занимают три вируса В, С, D. При заражении вирусным гепатитом В хронизация процесса наступает у 5-10% больных, чаще после латентных и легких форм заболевания, что связано с их редкой диагностикой и отсутствием адекватного лечения. Вирус гепатита С вызывает хроническое воспаление в 85% случаев и обычно на фоне алкоголизма. Хронический гепатит D развивается у 90% больных с острым гепатитом D. Аутоиммунный гепатит расценивают как наследственно обусловленный иммунными нарушениями. В качестве запускающего фактора обсуждаются вирусы гепатита А, В, С, D, Е, G. Лекарственный гепатит чаще всего вызывают антибиотики (тетрациклин, левомицетин, гентамицин, эритромицин, олеандомицин, рифампицин) и другие антибактериальные средства (нитроксалин, сульфасалазин), препараты для лечения сердечно - сосудистых заболеваний (пропранолол), непрямые антикоагулянты, салуретики, психотропные препараты, НПВС, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, иодсодержащие контрастные вещества. Особенно тяжелые формы гепатитов, протекающих с некрозами печеночной параенхимы, могут вызывать метилдопа, изониазид, парацетомол, метотрексат, фторотан и некоторые другие препараты. Алкогольная болезнь печени возникает при ежедневном употреблении более 40 мл чистого этанола на протяжении 6-8 лет. При инфицировании вирусами В и/или С формирование заболевания происходит в более короткие сроки.

Факторы риска

К ним относятся: инъекционная наркомания, переливание крови и ее компонентов, стоматологические манипуляции, оперативные вмешательства, контакт с больным вирусным гепатитом, профессиональный фактор, татуаж, беспорядочные сексуальные контакты, аборт.

Патогенез

Хронический вирусный гепатит

Его развитие зависит от реакций клеточного иммунитета. Инфицирование вирусом не всегда сопровождается развитием заболевания. Возможны четыре типа взаимодействия вируса и иммунной системы:

1. при нормальной иммунной реактивности организма происходит пролиферация иммунокомпетентных клеток, которые узнают белки вируса, внедрившиеся в мембрану пораженного гепатоцита. Взаимодействие иммунных клеток с АГ вызывает цитолиз гепатоцита и гибель содержащегося в нем вируса.
2. при гиперергическом иммунном ответе происходит острый массивный некроз гепатоцитов и развивается молниеносная форма острого гепатита.
3. при гипоэргическом иммунном ответе Т-лимфоциты разрушают инфицированные клетки, но не могут предотвратить распространение вируса среди здоровых гепатоцитов. Это ведет к развитию хронического гепатита.

4. При отсутствии иммунной реакции на возбудитель человек становится вирусоносителем.

Цикл развития вируса гепатита В состоит из фазы его интеграции в геном печеночной клетки и репликации в ней. У вируса имеются три антигенные детерминанты. Поверхностный HBsAg - связан с внешней оболочкой вируса, HBeAg и HBcAg - с ядерной частью вируса. В фазу интеграции происходит экспрессия поверхностного антигена, а в фазу репликации всех трех. Вирусы гепатита С и D оказывают прямое цитопатогенное действие на гепатоциты, поэтому их персистенция и репликация в гепатоцитах ассоциируются с активностью и прогрессированием патологического процесса в печени.

Аутоиммунный гепатит.

Его развитие связано с угнетением активности Т-супрессоров, появлением клонов цитотоксических лимфоцитов, атакующих гепатоциты, и аутоантителами.

Хронический лекарственный гепатит.

Существуют 2 механизма его развития:

1. Прямое повреждение гепатоцитов препаратами или продуктами их метаболизма. Тяжесть повреждения зависит от дозы лекарства. К таким веществам относятся парацетомол, сульфаниламиды, индометацин, аминазин.

2. Соединение лекарств с белками гепатоцитов и формирование аутоантигенов. Этот процесс наблюдается после длительного приема препаратов. Формированию гепатита могут способствовать токсикодермии, артралгии, эозинофилия, цитопения.

Хронический алкогольный гепатит.

Развивается в результате того, что стабильные соединения ацетальдегида с белками цитоскелета гепатоцитов, актином, тубулином, цитохромом P-450 2E1 распознаются иммунной системой как неоантигены, что запускает иммунные механизмы и обуславливает прогрессирование заболевания и развитие цирроза печени.

Аутоиммунный гепатит

Болеют преимущественно женщины молодого возраста и в постменопаузе/ Заболевание начинается остро, появляются слабость, анорексия, потемнение мочи, интенсивная желтуха, резко увеличивается уровень билирубина и аминотрансфераз. Вовлекаются многие системы: кожи, внутренних органов и серозных оболочек (миокардит, перикардит, язвенный колит, гломерулонефрит, поражения щитовидной железы, сахарный диабет, гемолитическая анемия, различные легочные и неврологические поражения). Самое частое внепеченочное проявление заболевания - артралгии. У всех больных отмечают признаки эндокринных нарушений (аменорея, гирсутизм, стрии, гинекомастию)

Лабораторные изменения при аутоиммунном гепатите включают гиперпротеинемию за счет гипергаммоглобулинемии, высокий титр антинуклеарного фактора, положительный волчаночно-клеточный фактор, появление печеночно-почечных микросомальных АТ.

Хронический лекарственный и алкогольный гепатиты

Клиническая картина этих состояний не имеет специфических признаков. Из анамнестических данных выявляется четкая связь со злоупотреблением алкоголя или приемом гепатотоксичных препаратов. При алкогольной болезни выявляют ожирение, *facies alcoholica* (одутловатое лицо, расширенная венозная сеть на коже лица, гигантский паротит, инъекция сосудов склер и конъюнктивы)

Диагностика

Диагноз ставят на основании данных анамнеза (связь с употреблением алкоголя, с приемом гепатотоксичных препаратов, факторы инфицирования вирусами гепатита) При исследовании периферической крови наблюдается ускорение СОЭ, тенденции к лейко- и тромбоцитопении. Отмечают повышение АЛТ, билирубина, диспротеинемию, гипергаммоглобулинемию, γ -глутамилтранспептидазы. В случае хронического вирусного гепатита имеет значение выявление тканевых и сывороточных маркеров вируса гепатита В, С, D. При аутоиммунном гепатите считается важным отсутствие маркеров вирусного гепатита, выявление антинуклеарных, антимитохондриальных аутоантител, наличие в крови ЦИК, преимущественное увеличение в крови Ig G. Дифференциальная диагностика Гепатиты дифференцируют между собой, первичным билиарным циррозом, болезнью Уилсона-Коновалова, первичным склерозирующим холангитом.

Цирроз печени

- патологоанатомическое понятие изменений в печени, характеризующееся нарушением нормальной архитектоники органа, формированием узлов регенерации паренхимы, фиброзных септ, приводящих к перестройке сосудистой системы органа. Цирроз печени занимает первое место среди причин смерти от болезней органов пищеварения (исключая опухоли).

Патогенез

Развитие необратимых изменений в печени происходит в результате длительного воздействия повреждающего фактора, преобладанием синтеза коллагена над его распадом. Запускающий фактор воспаление, ведущее к некрозу гепатоцитов. Некроз гепатоцитов и воспалительная реакция стимулируют избыточный фибробластический процесс - образуются соединительнотканые септы, соединяющие портальные тракты и центральные вены и фрагментирующие печеночные дольки на ложные дольки. Принято считать, что основную роль в развитии соединительной ткани играют перисинусоидальные клетки печени (клетки Ито). По содержащимся в септах сосудах происходит сброс крови в печеночные вены, в обход паренхимы органа. Это ведет к ишемии и прогрессированию некроза гепатоцитов.

Продукты распада гепатоцитов стимулируют регенераторные процессы. Результатом этого является формирование узлов регенерации, сдавливающих сосуды и усугубляющее нарушение кровообращения.

Клиника

Классификация печеночно-клеточной функции при циррозе печени по Чайлду

• Показатели	• Группа по Чайлду А	• В	• С
• уровень билирубина сыворотки крови мг/‰	• <2	• 2-3	• >3
• уровень альбумина сыворотки крови г/‰	• >3,5	• 3-3,5	• <3,5
• асцит	• нет	• легко поддается лечению	• Плохо поддается лечению
• неврологические нарушения	• нет	• минимальны	• кома
• питание	• хорошее	• среднее	• сниженное

УЗИ печени позволяет обнаружить изменение размеров печени и селезенки, выявить акустическую неоднородность печеночной паренхимы и признаки портальной гипертензии. КТ - более информативный метод. Ангиографическое исследование - целиакография и спеленопортография позволяют выявить наличие и характер портальной гипертензии. С этой же целью проводят эндоскопическое и рентгенографическое исследование пищевода и желудка (выявление расширенных вен пищевода, реже кардиального отдела желудка). Пункционная биопсия печени позволяет провести гистологическое исследование биоптата и выявить стадию процесса.

Редкие формы цирроза печени.

Первичный билиарный цирроз.

Распространенность 25-30 человек на 1 млн. Заболевают в основном женщины в период менопаузы.

Этиология и патогенез. На первой стадии формируется негнойный деструктивный холангит мелких желчных протоков, этиология которого неизвестна. Важная роль в патогенезе отводится образованию антител к внутренней мембране митохондрий.

Клиническая картина. Первым и основным проявлением заболевания является синдром холестаза, позже присоединяется желтуха. Потом присоединяются оссалгии, похудание, слабость. Объективно выявляется иктеричность кожи, следы расчесов, ксантелазмы на коже век.

Диагностика. При биохимическом исследовании выявляется гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы, ?-глутамилтрансферазы (индикаторы холестаза). Активность трансфераз повышается в 2-10 раз. В сыворотке крови можно обнаружить антимитохондриальные АТ. Для исключения внепеченочного холестаза проводят УЗИ печени (изучение головки поджелудочной железы, общего желчного протока) и ФГДС (большой дуоденальный сосочек).

Вторичный билиарный цирроз

Распространенность неизвестна.

Этиология и патогенез. В основе заболевания лежит внепеченочный холестаз в результате ЖКБ, врожденных дефектов желчевыводящих путей, послеоперационных стриктур).

Клиническая картина. Беспокоят в основном боли в правом подреберье. Объективно можно выявить увеличение печени и желчного пузыря.

Диагностика. Проводится УЗИ и эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, позволяющая выявить причину и уровень обструкции.

Осложнения. Асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из расширенных вен пищевода, реже кардиального отдела желудка, развитие печеночно-клеточной карциномы при вирусном и алкогольном циррозе.

Этапная диагностика диффузных заболеваний печени

Поликлиника

Клиническое обследование больного

Клинический анализ крови (включая подсчет количества тромбоцитов и ретикулоцитов).

Группа крови, резус-фактор.

Общий анализ мочи.

Исследование кала на скрытую кровь.

Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин, глюкоза, креатинин, АлАт, АсАт, ГГТ, ЩФ.

HBsAg, анти-HCV.

Анти-ВИЧ, RW.

УЗИ брюшной полости.

ЭГДС (при необходимости).

Задача обследования на поликлиническом этапе - выявить признаки поражения печени, предположить его этиологию (вирусная, алкогольная и т.д.) и стадию (гепатит, цирроз). Острый дебют заболевания печени (в первую очередь желтуха) требует направления пациента в инфекционный стационар для исключения острого вирусного гепатита. Госпитализация в многопрофильный стационар показана больным при клинко-биохимическом обострении хронического диффузного заболевания печени, а также пациентам в тяжелом состоянии, в частности, при впервые выявленном циррозе в стадии декомпенсации или при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода. Амбулаторных пациентов целесообразно направлять из поликлиники непосредственно в специализированный гепатологический центр

Стационар (районная, городская, областная больница)

Клиническое обследование больного

Клинический анализ крови (включая подсчет количества
тромбоцитов и ретикулоцитов).

Группа крови, резус-фактор.

Общий анализ мочи.

Общий анализ кала.

Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин,
общий и прямой билирубин, глюкоза, креатинин,
железо, АлАт, АсАт, ГГТ, ЩФ, холинэстераза, натрий,
калий (при необходимости).

Электрофорез белков сыворотки крови.

Иммуноглобулины.

Протромбиновый индекс/протромбиновое время.

HBsAg, анти-HCV.

Анти-ВИЧ, RW.

УЗИ брюшной полости.

Рентгенография грудной клетки (при необходимости).

КТ брюшной полости (при необходимости).

ЭГДС (при необходимости).

Ректосигмоскопия/колоноскопия (при необходимости).

Гепатологическая клиника (центр, отделение)

Клиническое обследование больного

Клинический анализ крови (включая подсчет количества тромбоцитов и ретикулоцитов).

Группа крови, резус-фактор.

Общий анализ мочи.

Общий анализ кала.

Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин, глюкоза, креатинин, железо, насыщение трансферрина железом, ферритин, АлАт, АсАт, ГГТ, ЩФ, холинэстераза, общий холестерин, триглицериды, натрий, калий (при необходимости).

Электрофорез белков сыворотки крови.

Иммуноглобулины.

Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди с мочой.

Электрофорез фенотипических форм α_1 -антитрипсина.

Протромбиновый индекс/протромбиновое время.

HBsAg, анти-HBs, анти-HBc сумм., анти-HBc IgM, HBeAg, анти-HBe, HBV ДНК, анти-HCV, HCV РНК, анти-HDV, HDV РНК, анти-CMV, CMV ДНК, анти-EBV, EBV ДНК.

Анти-ВИЧ, RW.

Антинуклеарные антитела (ANA), антигладкомышечные антитела (SMA), антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), антимитохондриальные антитела (AMA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела р-типа (р-ANCA; при необходимости).

УЗИ брюшной полости.

Цветное доплеровское сканирование сосудов печени (при необходимости).

Рентгенография органов грудной клетки (при необходимости).

Нижняя венокаваграфия (при необходимости).

КТ брюшной полости (при необходимости).

ЭГДС (при необходимости).

Ректосигмоскопия/колоноскопия (при необходимости).

Биопсия печени.

В специализированной гепатологической клинике (центре, отделении) осуществляется окончательная диагностика заболевания печени, уточнение его стадии и подбор специфической терапии. Гепатологический центр может быть организован на базе клиники инфекционного или гастроэнтерологического профиля, традиционно занимающихся изучением патологии печени. В оптимальном варианте в состав гепатологического центра входит хирургическое отделение, специализирующееся на лечении осложнений портальной гипертензии (кровотечение из варикозных вен пищевода, резистентный асцит), а также отделение трансплантации печени. В любом случае гепатологический центр должен поддерживать тесный контакт с медицинскими учреждениями соответствующего профиля.

Лечение и наблюдение

Хронический гепатит В. Лечение подлежат лица с повышенным уровнем аланиновой трансаминазы, наличием маркеров хронического гепатита В, позитивными результатами тестов на определение HBV DNA и морфологическим подтверждением хронического гепатита.

Хронический HBeAg - позитивный гепатит.

Схема 1. Монотерапия альфа-интерфероном по 5-6 млн МЕ ежедневно или по 9-10 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 4-6 месяцев.

Эффективной считается терапия, приведшая к нормализации уровня аланиновой трансаминазы, исчезновению HBV DNA, сероконверсии HBeAg - анти-HBe; HBsAg - анти-HBs. Лечение осуществляется специалистом, имеющим опыт работы с альфа-интерфероном, динамическое наблюдение и контроль по установленным правилам - контроль показателей периферической крови и аминотрансфераз в первые 2 месяца терапии 2 раза в месяц, затем не реже 1 раза в месяц, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) не реже 1 раза в 3 месяца.

Схема 2. Моновалерия ламивудином в дозе 100 мг однократно в фиксированные часы суток (для поддержания стабильной концентрации препарата в сыворотке крови). Критерии эффективности те же, что и при моновалерии альфа - интерфероном. После появления маркеров сероконверсии (анти-НВе, у некоторых больных анти-НВs) терапию необходимо продолжить еще как минимум на 6 месяцев. Динамическое наблюдение за пациентами, получающими терапию ламивудином аналогично таковому при использовании альфа-интерферона; однако, применение ламивудина не предполагает мониторинга за уровнем тиреотропного гормона. Длительность терапии ламивудином прямо пропорционально вероятности появления YMDD-мутантного штамма НВV, что может сопровождаться биохимическим и вирусологическим рецидивом.

Схема 3. Комбинированная терапия в режиме: альфа-интерферон + ламивудин в стандартных дозах. Данная терапия имеет лишь одно преимущество - уменьшение вероятности частоты образования YMDD-мутантного штамма НВV. Критерии эффективности, режим лечения и наблюдение за пациентами осуществляется по тем же принципам, что и в схемах 1 - 2.

Хронический HBeAg - негативный (анти-HBe-позитивный) гепатит

Схема 1. Препаратом выбора терапии является ламивудин в общепринятой дозировке. В виду частых рецидивов после терапии альфа-интерфероном данный препарат в лечении HBeAg-негативного варианта хронического гепатита В использовать нецелесообразно. Возможно назначение альфа-интерферона в комбинации с ламивудином исключительно с целью минимизации вероятности образования YMDD-мутантных штаммов HBV в процессе терапии. Критерии эффективности, режим лечения и наблюдение за пациентами те же, что и в схемах, представленных выше. Перспективным направлением в терапии данной формы хронического гепатита В является комбинация двух нуклеозидных аналогов - ламивудина в дозе 100 мг и адефовира в дозе 10 мг в сутки (последний в РФ не зарегистрирован).

Хронический гепатит С

Лечению подлежат лица с наличием повышенного уровня АлАт, позитивным тестом на HCV РНК, гистологически подтвержденным гепатитом. Больные гепатитом с минимальной или низкой гистологической активностью и слабым фиброзом могут оставаться под динамическим наблюдением без терапии. Дополнительное показание к противовирусному лечению - системные проявления HCV-инфекции. Перед началом терапии целесообразно определить уровень виремии и генотип HCV.

Хронический гепатит С, ассоциированный с 1b - генотипом HCV

Схема 1. Пегилированный альфа2а-интерферон (40KDa) в дозе 180 мкг однократно в неделю в сочетании с рибавирином. Доза рибавирина составляет 1000 мг/сутки при массе тела < 75 кг и 1200 мг/сутки при массе тела > 75 кг.

Оптимальный срок терапии - 48 недель. Эффективность может быть прогнозируема через 12 недель лечения: нормализация уровня АлАт, исчезновение (или уменьшение более чем на 2 log) HCV РНК. При отсутствии выраженной вирусологической динамики необходимость продолжения терапии может быть обусловлена противовоспалительным, противофибротическим и противоопухолевым действием альфа-интерферона. Динамическое наблюдение осуществляется в стандартном режиме при использовании "короткого" альфа-интерферона, однако при этом более внимательно необходимо подходить к оценке состояния гемоглобина, содержания эритроцитов, ретикулоцитов из-за возможного развития гемолиза, связанного с использованием рибавирина. При выраженном снижении гемоглобина исходную дозу рибавирина уменьшают вдвое и повторно оценивают показатели эритроидного ростка через неделю. Если признаки гемолиза сохраняются - терапию рибавирином прекращают, если эти признаки купированы, можно увеличивать дозу рибавирина по 200 мг в неделю до исходной (или до той, когда вновь появятся признаки гемолиза).

Обязательным условием применения рибавирина является строгое соблюдение мер контрацепции на весь период терапии и еще в течение 6 месяцев после ее окончания (эмбрио- и спермотоксигенное действие). Использование подобного лечения для пациентов с хроническим гепатитом С должно осуществляться под наблюдением специалистов, имевших опыт работы с препаратами.

Схема 2. Комбинированное использование пегилированного альфа 2b-интерферона (12KDa) в дозе 1,5 мкг на 1 килограмм веса пациента один раз в неделю в сочетании с рибавирином; доза последнего аналогична представленной в предыдущей схеме. Критерии эффективности, особенности динамического наблюдения, сроки лечения - см. предыдущую схему.

Хронический гепатит С, ассоциированный с не 1b - генотипом HCV

Сочетание пегилированных альфа-интерферонов в дозировках, представленных ранее, с рибавирином (800 мг). Общая продолжительность лечения может быть ограничена сроком 24 недели. Критерии эффективности, особенности динамического наблюдения аналогичны тому, что указано выше.

При отсутствии возможности применения пегилированных интерферонов возможна замена их альфа-интерферонами "короткого" действия (дозировка - 3 млн. МЕ 3 раза в неделю). При этом вероятность достижения стойкого вирусологического ответа снижается приблизительно в 2 раза. При наличии противопоказаний к применению рибавирина (тяжелая анемия, патология сердечно-сосудистой системы и др.) альфа-интерфероны могут назначаться с целью профилактики прогрессирования фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Хронический гепатит D

Лечению подлежат пациенты с повышенным уровнем АлАт, наличием маркеров HBV/HDV, позитивными результатами на определение HDV РНК, гистологически подтвержденным гепатитом.

Схема терапии. Использование альфа-интерферона в дозе 9 млн. МЕ через день на протяжении как минимум 48 недель. В настоящее время прогностических критериев эффективности не определено. Иногда позитивные результаты лечения (нормализация уровня АлАт, реже исчезновение или значительное снижение титра HDV РНК) может происходить только к концу лечения. После отмены терапии часто возникает рецидив. Для определения дальнейшей тактики лечения в этом случае целесообразно выполнение повторной пункционной биопсии с целью установления факта позитивных результатов предшествующей терапии (уменьшение воспаления и фиброза). Если позитивное влияние предшествующего лечения установлено, ставится вопрос о неопределенно длительном использовании малых доз альфа-интерферона (1 млн. МЕ ежедневно на протяжении ряда лет). Особенности динамического наблюдения за пациентами аналогичны таковым при использовании альфа - интерферона. Дополнительное назначение ламивудина оправдано лишь при наличии маркеров репликации HBV, однако назначение последнего по данным имеющихся исследований никак не влияет на кинетику HDV и гистологические проявления гепатита.

При хроническом ВГ в стадии **субкомпенсированного цирроза** (класс В по Чайлд-Пью) помимо возможных вышеперечисленных лечебных мероприятий назначаются калийсберегающие мочегонные средства (верошпирон 100 мг/сут, триампур и др.), лактулоза (дюфалак внутрь по 30-50 мл 3 р/сут), орнитин-аспартат внутривенно 20 г/сут или внутрь по 1 пакетик гранулята 2-3 р/сут. В стадии **декомпенсированного цирроза** (класс С по Чайлд-Пью) к терапии добавляют парентеральное введение концентрированных (10-20%) растворов альбумина, плазмы, калийсодержащих растворов на фоне ограничения поступления в организм хлорида натрия с пищей и инфузионными растворами, антибактериальные препараты. При отсутствии эффекта назначается фуросемид (лазикс) по 40-80 мг/сут, при этом кратность введения зависит от показателей диуреза. Обязательно строгое соблюдение суточного баланса жидкости. При наличии стойкого асцита и нарастании хронической печеночной недостаточности, не поддающихся адекватному медикаментозному лечению, угрозе развития желудочно-кишечного кровотечения показана консультация хирурга-гепатолога/трансплантолога.

Аутоиммунные заболевания печени

Аутоиммунный гепатит

Отсутствие возможности проведения этиотропного лечения выводит на первый план патогенетическую иммуносупрессивную терапию, основой которой до сегодняшнего дня остаются глюкокортикостероиды (преднизолон или метилпреднизолон). С целью уменьшения дозы глюкокортикоидов и усиления их иммуносупрессивного действия применяется их комбинация с азатиоприном (таблицы 1 и 2).

Таблица 1. Показания к лечению аутоиммунного гепатита

<ul style="list-style-type: none"> • Абсолютные 	<ul style="list-style-type: none"> • Относительные 	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение не проводится
<ul style="list-style-type: none"> • Выраженные симптомы • Неуклонное прогрессирование • АСТ ≥ 10 норм • АСТ ≥ 5 норм + γ-глобулины ≥ 2 норм • Мостовидные или мультилобулярные некрозы 	<ul style="list-style-type: none"> • Симптомы умеренно выраженные или отсутствуют • АСТ 3-9 норм • γ-глобулины < 2 норм • Перипортальный гепатит 	<ul style="list-style-type: none"> • Бессимптомное течение с небольшими лабораторными изменениями • АСТ < 3 норм • Выраженная цитопения • Портальный гепатит • Неактивный цирроз • Декомпенсированный цирроз с кровотечением из вен пищевода в анамнезе

Таблица 2. Схемы лечения аутоиммунного гепатита

<ul style="list-style-type: none"> • Преднизолон, суточная доза 	<ul style="list-style-type: none"> • Преднизолон и азатиоприн, суточная доза
<ul style="list-style-type: none"> • Преднизолон: 60 мг - 1-я неделя • 40 мг - 2-я неделя • 30 мг - 3-я и 4-я неделя • 20 мг - поддерживающая доза 	<ul style="list-style-type: none"> • Преднизолон: • 30 мг - 1-я неделя • 20 мг - 2-я неделя • 15 мг - 3-я и 4-я неделя • 10 мг - поддерживающая доза
	<ul style="list-style-type: none"> • Азатиоприн - 100 мг 1-я неделя, затем 50 мг постоянно
<ul style="list-style-type: none"> • Относительные противопоказания: • постменпауза, остеопороз, диабет, • артериальная гипертензия, кушингоид 	<ul style="list-style-type: none"> • Противопоказания: беременность, • Цитопения, злокачественная опухоль • непереносимость азатиоприна

В случае недостаточной эффективности рассмотренных схем комбинированной терапии возможно увеличение дозы азатиоприна (до 150-200 мг/сут), а также назначение альтернативных препаратов, таких как циклофосфамид, циклоспорин, будесонид.

На фоне адекватной иммуносупрессии 10-летняя выживаемость больных составляет в среднем 90%. В случае развития декомпенсированного цирроза или тяжелых побочных эффектов стероидной терапии показана трансплантация печени (5-летняя выживаемость превышает 90%).

Наблюдение больных АИГ должно осуществляться в специализированном гепатологическом центре. Решение об отмене иммуносупрессоров может быть принято у пациентов со стойкой ремиссией. Перед отменой обязательно выполнение биопсии печени для констатации исчезновения гистологических признаков активности гепатита, а после отмены - контроль активности трансаминаз: 1-й год - 1 раз в 3 месяца, затем - 1 раз в 6 месяцев.

Первичный билиарный цирроз

Основной препарат, применяющийся для патогенетической терапии ПБЦ - урсодезоксихолевая кислота. Стандартная дозировка - 13-15 мг/кг/сут, при недостаточной эффективности рекомендуется увеличение дозы до 20-25 мг/кг/сут. Длительность лечения - от 1 года до 4 лет и более. Многие, хотя и не все исследования указывают на увеличение продолжительности жизни больных ПБЦ на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой.

Возможна комбинация урсодезоксихолевой кислоты с глюкокортикоидами, однако повышение риска развития остеопороза требует назначения поддерживающей терапии (см. ниже).

Дополнительного лечения требует развитие осложнений, обусловленных остеопорозом: зуд, остеопороз, дефицита жирорастворимых витаминов, стеатореи, гиперхолестеринемии. Для лечения зуда применяются разнообразные методы: назначение урсодезоксихолевой кислоты, холестирамина, антигистаминных препаратов, фенобарбитала, рифампицина, налоксона, гемосорбция, плазмаферез и др. Развитие остеопороза требует увеличения потребления кальция с пищей, назначения витамина D, бифосфонатов и эстрогенных гормонов. У некоторых больных требуется возмещение дефицита также других жирорастворимых витаминов (А, Е, К), назначение гиполипидемических препаратов из группы статинов, уменьшение поступления жира с пищей.

При декомпенсации цирроза, некупирующегося зуда или тяжелого остеопороза показана трансплантация печени. 5-летняя выживаемость в крупных трансплантационных центрах составляет 85-90%.

Больные ПБЦ должны пожизненно наблюдаться в гепатологическом центре.

Первичный склерозирующий холангит

Эффективное лечение не разработано. В последние годы появились указания на улучшение биохимических и гистологических показателей на фоне применения высоких доз урсодезоксихолевой кислоты (25-30 мг/кг/сут). Лечение осложнений холестаза проводится аналогично таковому при ПБЦ. При формировании стриктур крупных желчных протоков предпочтение отдается эндоскопической дилатации. Лечение язвенного колита, в том числе проктоколэктомия, не оказывает влияния на течение ПСХ.

По данным крупных центров трансплантации печени, годовая выживаемость больных после трансплантации по поводу ПСХ составляет 90-97%, 5-летняя - 85-88%. Снижению выживаемости в значительной мере способствуют случаи нераспознанной холангиокарциномы (до 10% трансплантаций), в связи с чем представляется целесообразным включение пациентов в лист ожидания до декомпенсации цирроза. Больные ПСХ должны наблюдаться в гепатологическом центре.

Алкогольная болезнь печени

Обязательное условия лечения АБП на любой стадии - прекращение употребления алкоголя, без чего прогрессирование заболевания почти неизбежно. Во многих случаях выполнение только этого условия ведет к обратному развитию патологических изменений в печени. При наличии наркологических показаний желательно включение пациента в одну из программ социальной реабилитации больных алкоголизмом.

Энергетическая ценность диеты должна составлять не менее 2000 ккал в сутки при содержании белка 1 г на 1 кг массы тела и адекватном количестве витаминов (в составе продуктов или мультивитаминных препаратов). В случае развития анорексии применяют энтеральное зондовое или парентеральное питание.

У больных тяжелым острым алкогольным гепатитом ($DF > 32$ или с печеночной энцефалопатией) показано применение глюкокортикоидов: 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона per os в сутки на протяжении 4 недель. Стероидная терапия приблизительно в 2 раза повышает выживаемость рассматриваемой категории больных в текущую госпитализацию.

Антицитокиновые препараты (инфликсимаб) для лечения больных тяжелым алкогольным гепатитом, резистентным к стандартной терапии, в настоящее время проходят клинические испытания. Пациентам на стадии хронического гепатита, компенсированного и субкомпенсированного цирроза целесообразно назначение препаратов метаболического действия, таких как эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, силимарин, а также урсодезоксихолевой кислоты.

На стадии декомпенсированного цирроза (класс С по Чайлд-Пью) показано включение больного в лист ожидания трансплантации печени. В большинстве трансплантационных центров в качестве обязательного условия предусмотрена 6-месячная абстиненция.

Генетически детерминированные заболевания печени

Болезнь Вильсона-Коновалова

Установление диагноза болезни Вильсона - Коновалова является показанием к немедленному началу лечения на любой стадии заболевания.

Схема терапии. Препарат выбора - D-пеницилламин. Начальная доза обычно составляет 500 мг в сутки с постепенным повышением 1500-2000 мг в сутки и более при условии хорошей переносимости... Доза делится на три приема, препарат принимают до еды. Уровень свободной меди на фоне лечения не должен превышать 20мкг/дл, суточная экскреция меди с мочой не должна превышать 0,5 мг/сутки. В дальнейшем, через 3 - 5 месяцев от начала лечения поддерживающая доза препарата обычно составляет 20 мг на килограмм веса пациента в сутки. Поскольку D-пеницилламин является специфическим антагонистом пиридоксина, больному ежедневно назначают 25 мг витамина B6. Побочные эффекты терапии: геморрагический дерматит, панцитопения, миопатия. Терапия пожизненная.

Идиопатический гемохроматоз

Лечение гомозиготных больных проводится до развития осложнений, связанных с перенасыщением железом различных органов.

Схема лечения. Еженедельные кровопускания в объеме не менее 500 мл до нормализации ферритина в сыворотке крови. После чего кровопускания проводятся в индивидуальном режиме, обычно это 4 - 6 кровопусканий в год в объеме 500 мл каждое. Для контроля за эффективностью терапии обычно используют не уровень сывороточного железа, а содержание ферритина (приемлемый уровень 30 - 45 мкг/мл).

Использование хелатообразующих препаратов (деферроксамин) в настоящее время признано нецелесообразным, так как даже при однократном кровопускании выводится железа приблизительно в 10 раз больше, чем при использовании данного препарата в сутки в стандартной дозировке. Сочетание дефероксамина и кровопусканий также не рекомендуется. Применение этого лекарства показано лишь тогда, когда вторичная тяжелая анемия или гипопропротеинемия (на далеко зашедших стадиях цирроза печени) делают невозможным проведения кровопусканий и ретрансфузии плазмы.

Дефицит альфа1-антитрипсина

Специфической терапии печеночных проявлений данной формы заболевания не существует. Лечение обычно симптоматическое, при необходимости решается вопрос о проведении трансплантации печени.

Портальная гипертензия

Портальная гипертензия (ПГ)- симптомокомплекс, связанный с затруднением тока крови в портальной системе.

Проявления ПГ

варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка,
ректальных сплетений

асцит

спленомегалия

Классификация ПГ

1. Внепеченочная (врожденные дефекты развития воротной вены, компрессия воротной вены в результате патологического процесса в гепатопанкреатодуоденальной области, сегментарный тромбоз селезеночной вены, тромбоз системы воротной вены при заболеваниях крови)







2. Внутривенечная (цирроз, первичные и вторичные очаговые поражения печени, паразитарные заболевания печени)

3. Надпеченечная (Болезнь Киари, синдром Бадда-Киари, врожденные пороки развития нижней полой вены).

Смешанная

Варикозное расширение вен пищевода и желудка

Классификация степени расширения вен пищевода (по А.К. Ерамишанцеву):

1ст- диаметр вен < 3мм

2ст- от 3 до 5мм

3ст- > 5мм

Dagradi выделяет и 4ст- диаметром более 1,0 см.

По Sherlock:

F1- при надавливании эндоскопом размер вен уменьшается,

F2- при надавливании эндоскопом размер вен не уменьшается ,

F3- при надавливании эндоскопом вены сливаются по окружности пищевода .

Наиболее грозным осложнением ВРВ является кровотечение, сопровождающееся высокой летальностью.

Цели лечения:

Снижение давления в системе воротной вены.

Профилактика кровотечения из ВРВ.

Устранение причины портальной гипертензии.

Методы лечения синдрома портальной гипертензии

Консервативные

Эндоскопические

Эндоваскулярные

Оперативные (паллиативные, радикальные)

Консервативная терапия больных с кровотечением из ВРВ

Баллонная тампонада зондами Сенгстейкена - Блейкмора, Линтона - Нахласса.

Методика постановки зонда Сенгстейкена - Блейкмора.

Премедикация - 1мл 2% раствора промедола.

Зонд смазывают вазелином, после чего проводят через носовой ход в желудок.

Желудочный баллон с интервалом 3-5 мин постепенно раздувают до 100-120 см³. Затем зонд подтягивают до упора, фиксируют и опорожняют содержимое желудка. После этого надувают пищеводный баллон. Воздух также вводят порциями по 30-40 см³ затем по 10-15 см³ с интервалом 3-5 мин. Общий объем вводимого воздуха в пищеводный баллон не должен превышать 100-150 см³. Каждый час следует проверять натяжение зонда и давление в пищеводном баллоне. Через 4-6ч пищеводный баллон распускают и при отсутствии кровотечения манжетку оставляют спущенной. Желудочную манжетку распускают спустя 1,5-2 часа.

У больных с циррозом печени класса А и В по Чайлд-Пью зонд должен находиться в желудке до 12 часов для контроля. При рецидиве кровотечения зонд обтуратор должен быть введен вновь, а больному предложена операция. У больных с циррозом класса С по Чайлд-Пью тампонада зондом-обтуратором в сочетании с медикаментозной терапией является единственной надеждой на гемостаз. Операция в 90-95% непереносима.

При безуспешности консервативных мероприятий, рецидиве кровотечения после распускания манжеты или удаления зонда-обтуратора больных циррозом (классы А и В) и больных с внепеченочной портальной гипертензией следует оперировать.

Медикаментозная терапия (проводится одновременно с постановкой зонда Сенгстейкена - Блейкмора)

А. Уменьшение кровотока в системе воротной вены

Перлинганит 40мг на 400мл раствора Рингера в/в капельно по 10-15 капель в мин - 48-72 часа.

1% спиртовой раствор нитроглицерина - 10мг на 400мл раствора Рингера в/в капельно по 10-15 капель в минуту 48-72 часа (суточная доза 0.43мг/кг) .

Соматостатин 50мкг/ч -48ч непрерывно

Триглицил-вазопрессин-болюсно 2мг, затем с интервалом 6 часов вводят 1мг препарата.

Вазопрессин вводится в течение 20 мин вводят в дозе 20 МЕ на 100мл изотонического раствора NaCl, после чего препарат вводят со скоростью 20 МЕ/ч. При прекращении кровотечения дозу снижают до 10 МЕ/ч, а затем до 5 МЕ/ч. Продолжительность лечения 48 часов (в комбинации с нитроглицерином).

Б. Для нормализации свертывания:

свежезамороженная плазма

1% раствор викасола в/в по 6 мл/сут.

10% раствор CaCl 10мл на протяжении 5 дней

дицинон в/в 4мл ,а затем по 2мл каждые 4-6 часа, или 4мл 12,5% раствора
этамзилата, а затем по 2 мл каждые 6 часов в течение 3-5 дней .

5% аминокaproновая кислота в/в по 100 мл через каждые 6 ч.

ингибиторы протеаз - контрикал 20 тыс ЕД разовая доза , суточная доза 60 тыс ЕД
антигистаминные препараты для нейтрализации действия гистамина на
проницаемость капилляров.

В. Замещающая терапия:

Эритроцитарная масса (хранившаяся не более 48 часов) в зависимости от степени
кровопотери

Г. Профилактика и лечение печеночной энцефалопатии:

лактолоза, орнитин-аспартат в стандартных дозах (см. "лечение циррозов")

селективная деконтаминация кишечника (все антибиотики принимаются per os):

неомицин 1 г 4 раза, паромомицин 1г 4 раза, метронидазол 200мг 4 раза,

ванкомицин 0,5 г 4 раза в сутки.

Д. Профилактика повторного кровотечения
постоянный прием бета-блокаторов (анаприлин 10-20 мг 2 раза в сутки)

Эндоскопические методы лечения

Эндоскопическая склеротерапия

Используемые склерозанты: 1% раствор тетрадецилсульфата натрия, 5% раствор этаноламина олеата, 5% раствор морруата натрия, 1% раствор этосисклерола, 1-3% раствор тромбовара, тканевой клей цианоакрилат для узлов фундального отдела желудка.

На каждый варикозный узел используют 1-4мл препарата. При отсутствии склерозанта возможно использование 20% раствора глюкозы (10-20 мл вводится паравазально).

Склерозирование ВРВ проводится в 3 этапа: первый сеанс склеротерапии предполагает проведение 2-й серии инъекций через 3 дня, 3-й серии - через 6 дней . Склеротерапию проводят еженедельно до полного исчезновения ВРВ. Контроль осуществляется через 3 и 6 месяцев.

Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных узлов пищевода и кардии. Для процедуры используют специальный набор для эндоскопического накидывания, затягивания и снятия петель на основание ВРВ.

Эндоваскулярные методы лечения

ТВПШ (TIPS) - трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование представляет собой шунт бок в бок, который обеспечивает сообщение между основной ветвью воротной вены и печеночной веной.

Процедуру проводят под местной анестезией. Под контролем УЗИ выявляют бифуркацию воротной вены. Через яремную вену катетеризируют среднюю печеночную вену и через этот катетер проводят иглу в ветвь воротной вены .

Через иглу устанавливают проводник и по нему вводят катетер. Иглу извлекают и определяют градиент давления в воротной вене. Пункционный канал расширяют

баллоном , после чего выполняют ангиографию. Затем вводят саморасправляющийся металлический стент, имеющий диаметр 8-12мм. Диаметр стента подбирают таким образом, чтобы градиент портального давления оказался ниже 12мм рт. ст. Если портальная гипертензия сохраняется , параллельно первому можно установить второй стент. Вся процедура проводится под контролем УЗИ. ТВПШ не мешает в дальнейшем трансплантации печени.

Чрезкожная чрезпеченочная эмболизация вен пищевода. В 9-м межреберье справа специальной иглой пунктируется одна из ветвей портальной вены, проводится управляемый катетер, который последовательно проводят в левую желудочную вену и в вены пищевода . На обратном токе в сосуды вводится эмболизирующее средство; тем самым уменьшается приток портальной крови к варикозным венам гастроэзофагеальной зоны. Процедура проводится в ангиографическом кабинете.

Оперативное лечение

Лечебная тактика при кровотечении из ВРВ пищевода при циррозах печени (по Bismuth, 1990):

цирроз класса А по Чайлд-Пью - шунтирование

цирроз класса В по Чайлд-Пью - шунтирование или склеротерапия и включение в лист ожидания трансплантации печени

цирроз класса С по Чайлд-Пью - склеротерапия и включение в лист ожидания трансплантации печени

Паллиативные операции при ВРВ

Прошивание ВРВ кардии (операция Пациоры)

Шунтирующие операции (дистальный спленоренальный анастомоз, мезентерикокавальный анастомоз, атрио-портальное шунтирование при синдроме Бадда-Киари).

Радикальная операция - трансплантация печени.

Асцит

Основные патогенетические факторы, ведущие к развитию асцита - портальная гипертензия, гипоальбуминемия и вторичный гиперальдостеронизм. Консервативное лечение асцита рассмотрено при описании методов лечения цирроза. При отсутствии эффекта от вышеизложенной терапии показано проведение парацентеза в сочетании с заместительной терапией альбумином (6-10 г на 1 л эвакуированной асцитической жидкости). Асцит, не поддающийся массивной диуретической (до 400 мг спиронолактона и до 160 мг фуросемида в сутки) и белковозамещающей терапии, считается резистентным.

Осложнения асцита. Спонтанный бактериальный перитонит развивается вследствие инфицирования асцитической жидкости бактериями кишечного происхождения. Основным методом диагностики - подсчет нейтрофильных лейкоцитов в асцитической жидкости (более 250 клеток в 1 мм³). **Гепаторенальный синдром** проявляется прогрессирующим снижением фильтрационной функции почек у больных циррозом с наличием, как правило, резистентного асцита при отсутствии первичного почечного заболевания.

Лечение резистентного асцита

Перитонеовенозный шунт

Портосистемный шунт

Трансплантация печени

Лечение осложнений асцита

Спонтанный бактериальный перитонит: цефотаксим 1г

2 раза в сутки в/м 10-14 дней; при наличии противопоказаний или неэффективности применяются антибиотики резерва (амоксциллин/клавуланат, триметоприм/сульфометоксазол и др.)

Гепаторенальный синдром: увеличение объема вводимой жидкости, инфузия допамина, орнипрессина, TIPS, пересадка печени.

Трансплантация печени

Трансплантация печени в настоящее время является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными заболеваниями печени различного генеза. Только в США ежегодно выполняется до 5000 тыс. трансплантаций печени. Необходимость выполнения трансплантации печени возникает ежегодно у 10-20 человек на 1 миллион населения. С учетом этой цифры несложно высчитать потребности различных стран в этой операции.

Показания

Необратимое заболевание печени с прогнозом жизни менее 12 мес.

Хроническое заболевание печени, значительно снижающее качество жизни и трудоспособность

Прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации печени (в течение 1 года после трансплантации печени живет 85% реципиентов, в течение 5 лет- 70%, в течение 20 лет- 40%).

Противопоказания

Активная ВИЧ-инфекция

Внепеченочное распространение злокачественных опухолей

Внутрипеченочная холангиокарцинома

Сепсис (кроме билиарного)

Тяжелое кардиореспираторное заболевание

Активный алкоголизм

Фульминантная печеночная недостаточность(ФПН)

ФПН развивается в результате острого некроза большей части гепатоцитов, или резкого ухудшения функции печени у пациентов, не имеющих предшествующего заболевания печени. Одним из облигатных проявлений ФПН является печеночная энцефалопатия. О ФПН можно говорить только в том случае, если энцефалопатия развивается в пределах 8 недель от появления первых симптомов острой печеночно-клеточной недостаточности. Если острая печеночная энцефалопатия развивается в сроки от 8 до 24 недель от появления первых симптомов поражения печени, то следует говорить о подострой (субфульминантной) печеночной недостаточности. Летальность при ФПН достигает 50-90%.

Причиной ФПН в 30-80% являются вирусные гепатиты, в 30-50% - химические реагенты и лекарства, в 5% - яды, в 5% - ишемия и гипоксия печени, в 5-10%- метаболические аномалии.

Трансплантация печени в связи с ФПН у взрослых выполняется в 5,4%, у детей- в 10,5% случаев

Нехолестатические циррозы печени

Нехолестатические циррозы печени составляют большую группу заболеваний, которые приводят к необходимости трансплантации печени. Так, по поводу алкогольного цирроза печени выполняется 21,6% всех трансплантаций у взрослого населения, цирроза печени, обусловленного HCV - 19,5%, HBV - 6,1%, криптогенного цирроза - 12%, аутоиммунного цирроза - 5%.

Холестатические циррозы печени

Другую большую группу составляют холестатические циррозы печени (первичный билиарный цирроз, вторичный билиарный цирроз, нередко возникающий на фоне болезни Кароли или кисты холедоха, первичный склерозирующий холангит). Так, по поводу первичного билиарного цирроза выполняется 10,9% трансплантаций у взрослых, первичного склерозирующего холангита - 9,9%. 55% детских трансплантаций печени выполняется по поводу билиарной атрезии.

Метаболические заболевания

15,4% детских трансплантаций и 3,3% взрослых выполняется по поводу врожденных дефектов метаболизма печени. К таким заболеваниям относятся недостаточность альфа1-антирипсина, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, тирозинемия, гипероксалурия, гликогенозы I и II типа, гиперлипидемия II типа.

Cirrhosis represents the final common histologic pathway for a wide variety of chronic liver diseases. The term cirrhosis was first introduced by Laennec in 1826. It is derived from the Greek term *scirrhus* and is used to describe the orange or tawny surface of the liver seen at autopsy.

Many forms of liver injury are marked by fibrosis. Fibrosis is defined as an excess deposition of the components of extracellular matrix (ie, collagens, glycoproteins, proteoglycans) within the liver. This response to liver injury potentially is reversible. In contrast, in most patients, cirrhosis is not a reversible process.

Cirrhosis is defined histologically as a diffuse hepatic process characterized by fibrosis and the conversion of normal liver architecture into structurally abnormal nodules. The progression of liver injury to cirrhosis may occur over weeks to years. Indeed, patients with hepatitis C may have chronic hepatitis for as long as 40 years before progressing to cirrhosis.

Often a poor correlation exists between histologic findings and the clinical picture. Some patients with cirrhosis are completely asymptomatic and have a reasonably normal life expectancy. Other individuals have a multitude of the most severe symptoms of end-stage liver disease and have a limited chance for survival. Common signs and symptoms may stem from decreased hepatic synthetic function (eg, coagulopathy), decreased detoxification capabilities of the liver (eg, hepatic encephalopathy), or portal hypertension (eg, variceal bleeding).

Etiology

Alcoholic liver disease once was considered to be the predominant cause of cirrhosis in the United States. Hepatitis C has emerged as the nation's leading cause of both chronic hepatitis and cirrhosis.

Many cases of cryptogenic cirrhosis appear to have resulted from nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). When cases of cryptogenic cirrhosis are reviewed, many patients have one or more of the classical risk factors for NAFLD: obesity, diabetes, and hypertriglyceridemia. It is postulated that steatosis may regress in some patients as hepatic fibrosis progresses, making the histologic diagnosis of NAFLD difficult.

Up to one third of Americans have NAFLD. About 2-3% of Americans have nonalcoholic steatohepatitis (NASH), where fat deposition in the hepatocyte is complicated by liver inflammation and fibrosis. It is estimated that 10% of patients with NASH will ultimately develop cirrhosis. NAFLD and NASH are anticipated to have a major impact on the United States' public health infrastructure over the next decade.

Most common causes of cirrhosis in the United States

Hepatitis C (26%)

Alcoholic liver disease (21%)

Hepatitis C plus alcoholic liver disease (15%)

Cryptogenic causes (18%)

Hepatitis B, which may be coincident with hepatitis D (15%)

Miscellaneous (5%)

Miscellaneous causes of chronic liver disease and cirrhosis

Autoimmune hepatitis

Primary biliary cirrhosis

Secondary biliary cirrhosis (associated with chronic extrahepatic bile duct obstruction)

Primary sclerosing cholangitis

Hemochromatosis

Wilson disease

Alpha-1 antitrypsin deficiency

Granulomatous disease (eg, sarcoidosis)

Type IV glycogen storage disease

Drug-induced liver disease (eg, methotrexate, alpha methyl dopa, amiodarone)

Venous outflow obstruction (eg, Budd-Chiari syndrome, veno-occlusive disease)

Chronic right-sided heart failure

Tricuspid regurgitation

PATHOPHYSIOLOGY OF HEPATIC FIBROSIS

The development of hepatic fibrosis reflects an alteration in the normally balanced processes of extracellular matrix production and degradation. Extracellular matrix, the normal scaffolding for hepatocytes, is composed of collagens (especially types I, III, and V), glycoproteins, and proteoglycans. Stellate cells, located in the perisinusoidal space, are essential for the production of extracellular matrix. Stellate cells, which were once known as Ito cells, lipocytes, or perisinusoidal cells, may become activated into collagen-forming cells by a variety of paracrine factors. Such factors may be released by hepatocytes, Kupffer cells, and sinusoidal endothelium following liver injury. As an example, increased levels of the cytokine transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) are observed in patients with chronic hepatitis C and those with cirrhosis. TGF-beta1, in turn, stimulates activated stellate cells to produce type I collagen.

Increased collagen deposition in the space of Disse (the space between hepatocytes and sinusoids) and the diminution of the size of endothelial fenestrae lead to the capillarization of sinusoids. Activated stellate cells also have contractile properties. Both capillarization and constriction of sinusoids by stellate cells contribute to the development of portal hypertension.

Future drug strategies to prevent fibrosis may focus on reducing hepatic inflammation, inhibiting stellate cell activation, inhibiting the fibrogenic activities of stellate cells, and stimulating matrix degradation.

PORTAL HYPERTENSION

Causes

The normal liver has the ability to accommodate large changes in portal blood flow without appreciable alterations in portal pressure. Portal hypertension results from a combination of increased portal venous inflow and increased resistance to portal blood flow.

Patients with cirrhosis demonstrate increased splanchnic arterial flow and, accordingly, increased splanchnic venous inflow into the liver. Increased splanchnic arterial flow is explained partly by decreased peripheral vascular resistance and increased cardiac output in the patient with cirrhosis. Nitric oxide appears to be the major driving force for this phenomenon. Furthermore, evidence for splanchnic vasodilation exists. Putative splanchnic vasodilators include glucagon, vasoactive intestinal peptide, substance P, prostacyclin, bile acids, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), and nitric oxide.

Increased resistance across the sinusoidal vascular bed of the liver is caused by both fixed factors and dynamic factors. Two thirds of intrahepatic vascular resistance is explained by fixed changes in the hepatic architecture. Such changes include the formation of regenerating nodules and the production of collagen by activated stellate cells. Collagen, in turn, is deposited within the space of Disse.

Dynamic factors account for one third of intrahepatic vascular resistance. Stellate cells serve as contractile cells for adjacent hepatic endothelial cells. The nitric oxide produced by the endothelial cells, in turn, controls the relative degree of vasodilation or vasoconstriction produced by the stellate cells. In cirrhosis, decreased local production of nitric oxide by endothelial cells permits stellate cell contraction, with resulting vasoconstriction of the hepatic sinusoid. (This contrasts with the peripheral circulation where there are high circulating levels of nitric oxide in cirrhosis.) Increased local levels of vasoconstricting chemicals, like endothelin, may also contribute to sinusoidal vasoconstriction.

The portal hypertension of cirrhosis is caused by the disruption of hepatic sinusoids. However, portal hypertension may be observed in a variety of noncirrhotic conditions. Prehepatic causes include splenic vein thrombosis and portal vein thrombosis. These conditions commonly are associated with hypercoagulable states and with malignancy (eg, pancreatic cancer).

Intrahepatic causes of portal hypertension are divided into presinusoidal, sinusoidal, and postsinusoidal conditions.

The classic form of presinusoidal disease is caused by the deposition of *Schistosoma* oocytes in presinusoidal portal venules, with the subsequent development of granulomata and portal fibrosis.

Schistosomiasis is the most common noncirrhotic cause of variceal bleeding worldwide. *Schistosoma mansoni* infection is described in Puerto Rico, Central and South America, the Middle East, and Africa. *Schistosoma japonicum* is described in the Far East. *Schistosoma hematobium*, observed in the Middle East and Africa, can produce portal fibrosis but more commonly is associated with urinary tract deposition of eggs.

The classic sinusoidal cause of portal hypertension is cirrhosis.

The classic postsinusoidal condition is an entity known as veno-occlusive disease. Obliteration of the terminal hepatic venules may result from ingestion of pyrrolizidine alkaloids in Comfrey tea or Jamaican bush tea and following the high-dose chemotherapy that precedes bone marrow transplantation.

Posthepatic causes of portal hypertension may include chronic right-sided heart failure and tricuspid regurgitation and obstructing lesions of the hepatic veins and inferior vena cava. These latter conditions, and the symptoms they produce, are termed Budd-Chiari syndrome. Predisposing conditions include hypercoagulable states, tumor invasion into the hepatic vein or inferior vena cava, and membranous obstruction of the inferior vena cava. Inferior vena cava webs are observed most commonly in South and East Asia and are postulated to be due to nutritional factors.

Symptoms of Budd-Chiari syndrome are attributed to decreased outflow of blood from the liver, with resulting hepatic congestion and portal hypertension. These symptoms include hepatomegaly, abdominal pain, and ascites. Cirrhosis only ensues later in the course of disease. Differentiating Budd-Chiari syndrome from cirrhosis by history or physical examination may be difficult. Thus, Budd-Chiari syndrome must be included in the differential diagnosis of conditions that produce ascites and varices. Hepatic vein patency is checked most readily by performing an abdominal ultrasound with Doppler examination of the hepatic vessels. Abdominal CT scan with intravenous contrast, abdominal MRI, and visceral angiography also may provide information regarding the patency of hepatic vessels.

ASCITES

Ascites is defined as an accumulation of excessive fluid within the peritoneal cavity and may be a complication of both hepatic and nonhepatic diseases. The 4 most common causes of ascites in North America and Europe are cirrhosis, neoplasm, congestive heart failure, and tuberculous peritonitis.

In the past, ascites was classified as being a transudate or an exudate. In transudative ascites, fluid was said to cross the liver capsule because of an imbalance in Starling forces. In general, ascites protein was less than 2.5 g/dL.

Classic causes of transudative ascites are portal hypertension secondary to cirrhosis and congestive heart failure.

Table 1. Nonperitoneal Causes of Ascites

<ul style="list-style-type: none">• Cause of Nonperitoneal Ascites	<ul style="list-style-type: none">• Examples
<ul style="list-style-type: none">• Intrahepatic portal hypertension	<ul style="list-style-type: none">• Cirrhosis• Fulminant hepatic failure• Veno-occlusive disease
<ul style="list-style-type: none">• Extrahepatic portal hypertension	<ul style="list-style-type: none">• Hepatic vein obstruction (ie, Budd-Chiari syndrome)

<ul style="list-style-type: none">• Hypoalbuminemia	<ul style="list-style-type: none">• Nephrotic syndrome• Protein-losing enteropathy• Malnutrition
<ul style="list-style-type: none">• Miscellaneous disorders	<ul style="list-style-type: none">• Myxedema• Ovarian tumors• Pancreatic ascites• Biliary ascites
<ul style="list-style-type: none">• Chylous	<ul style="list-style-type: none">• Secondary to malignancy• Secondary to trauma• Secondary to portal hypertension

In exudative ascites, fluid was said to weep from an inflamed or tumor-laden peritoneum. In general, ascites protein was greater than 2.5 g/dL. Examples included peritoneal carcinomatosis and tuberculous peritonitis.

Table 2. Peritoneal Causes of Ascites

<ul style="list-style-type: none"> • Causes of Peritoneal Ascites 	<ul style="list-style-type: none"> • Examples
<ul style="list-style-type: none"> • Malignant ascites 	<ul style="list-style-type: none"> • Primary peritoneal mesothelioma • Secondary peritoneal carcinomatosis
<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatous peritonitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculous peritonitis • Fungal and parasitic infections (eg, <i>Candida</i>, <i>Histoplasma</i>, <i>Cryptococcus</i>, <i>Schistosoma mansoni</i>, <i>Strongyloides</i>, <i>Entamoeba histolytica</i>) • Sarcoidosis • Foreign bodies (ie, talc, cotton and wood fibers, starch, barium)

- Vasculitis

- Systemic lupus erythematosus
Henoch-Schönlein purpura

- Miscellaneous disorders

- Eosinophilic gastroenteritis
Whipple disease
Endometriosis

Attributing ascites to diseases of nonperitoneal or peritoneal origin is more useful. Thanks to the work of Bruce Runyon, the serum-ascites albumin gradient (SAAG) has come into common clinical use for differentiating these conditions. Nonperitoneal diseases produce ascites with a SAAG greater than 1.1 g/dL (see [Table 1](#)).

Chylous ascites, caused by obstruction of the thoracic duct or cisterna chyli, most often is due to malignancy (eg, lymphoma) but occasionally is observed postoperatively and following radiation injury. Chylous ascites also may be observed in the setting of cirrhosis. The ascites triglyceride concentration is greater than 110 mg/dL. In addition, ascites triglyceride concentrations are greater than those observed in plasma. Patients should be placed on a low-fat diet, which is supplemented by medium-chain triglycerides. Treatment with diuretics and large-volume paracentesis may be required.

Peritoneal diseases produce ascites with a SAAG of less than 1.1 g/dL (see [Table 2](#)).

The role of portal hypertension in the pathogenesis of cirrhotic ascites

The formation of ascites in cirrhosis depends on the presence of unfavorable Starling forces within the hepatic sinusoid and on some degree of renal dysfunction. Patients with cirrhosis are observed to have increased hepatic lymphatic flow.

Fluid and plasma proteins diffuse freely across the highly permeable sinusoidal endothelium into the space of Disse. Fluid in the space of Disse, in turn, enters the lymphatic channels that run within the portal and central venous areas of the liver.

Because the transsinusoidal oncotic gradient is approximately zero, the increased sinusoidal pressure that develops in portal hypertension increases the amount of fluid entering the space of Disse. When the increased hepatic lymph production observed in portal hypertension exceeds the ability of the cisterna chyli and thoracic duct to clear the lymph, fluid crosses into the liver interstitium. Fluid may then extravasate across the liver capsule into the peritoneal cavity.

The role of renal dysfunction in the pathogenesis of cirrhotic ascites

Patients with cirrhosis experience sodium retention, impaired free water excretion, and intravascular volume overload. These abnormalities may occur even in the setting of a normal glomerular filtration rate. To some extent, these abnormalities are due to increased levels of renin and aldosterone.

The peripheral arterial vasodilation hypothesis states that splanchnic arterial vasodilation, driven by high nitric oxide levels, leads to intravascular underfilling. This leads to stimulation of the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system and to antidiuretic hormone release. These events are followed by an increase in sodium and water retention, by an increase in plasma volume, and by the overflow of ascites into the peritoneal cavity.

Hepatorenal syndrome

This syndrome represents a continuum of renal dysfunction that may be observed in patients with cirrhosis and is caused by the vasoconstriction of large and small renal arteries and the impaired renal perfusion that results. The syndrome may represent an imbalance between renal vasoconstrictors and vasodilators. Plasma levels of a number of vasoconstricting substances are elevated in patients with cirrhosis and include angiotensin, antidiuretic hormone, and norepinephrine. Renal perfusion appears to be protected by vasodilators, including prostaglandins E₂ and I₂ and atrial natriuretic factor.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) inhibit prostaglandin synthesis. They may potentiate renal vasoconstriction, with a resulting drop in glomerular filtration. Thus, the use of NSAIDs is contraindicated in patients with decompensated cirrhosis.

Most patients with hepatorenal syndrome are noted to have minimal histological changes in the kidneys. Kidney function usually recovers when patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome undergo liver transplantation. In fact, a kidney donated by a patient dying from hepatorenal syndrome functions normally when transplanted into a renal transplant recipient. Hepatorenal syndrome progression may be slow (type II) or rapid (type I). Type I disease frequently is accompanied by rapidly progressive liver failure. Hemodialysis offers temporary support for such patients. These individuals are salvaged only by performance of liver transplantation. Exceptions to this rule are the patients with FHF or severe alcoholic hepatitis who spontaneously recover both liver and kidney function. In type II hepatorenal syndrome, patients may have stable or slowly progressive renal insufficiency. Many such patients develop ascites that is resistant to management with diuretics.

Hepatorenal syndrome is diagnosed when a creatinine clearance less than 40 mL/min is present or when a serum creatinine greater than 1.5 mg/dL, urine volume less than 500 mL/d, and a urine sodium less than 10 mEq/L is present. Urine osmolality is greater than plasma osmolality. In hepatorenal syndrome, renal dysfunction cannot be explained by preexisting kidney disease, prerenal azotemia, the use of diuretics, or exposure to nephrotoxins. Clinically, the diagnosis may be reached if central venous pressure is determined to be normal or if no improvement of renal function occurs following the infusion of at least 1.5 L of a plasma expander.

Nephrotoxic medications, including aminoglycoside antibiotics, should be avoided in patients with cirrhosis. Patients with early hepatorenal syndrome may be salvaged by aggressive expansion of intravascular volume with albumin and fresh frozen plasma and by avoidance of diuretics. Administration of oral prostaglandins may be beneficial, but this point is controversial. Use of renal-dose dopamine is not effective.

Recently, a number of investigators have employed systemic vasoconstrictors in an attempt to reverse the effects of nitric oxide on peripheral arterial vasodilation. In Europe, administration of intravenous terlipressin (an analog of vasopressin not available in the United States) improved the renal dysfunction of patients with hepatorenal syndrome. A combination of midodrine (an oral alpha agonist), subcutaneous octreotide, and albumin infusion also improved renal function in a small series of patients with hepatorenal syndrome.

Clinical features of ascites

Ascites is suggested by the presence of a number of findings upon physical examination, which are abdominal distention, bulging flanks, shifting dullness, and elicitation of a "puddle sign" in patients in the knee-elbow position. A fluid wave may be elicited in patients with massive tense ascites. However, physical examination findings are much less sensitive than performing abdominal ultrasonography, which can detect as little as 30 mL of fluid. Furthermore, ultrasound with Doppler can help assess the patency of hepatic vessels. Factors associated with worsening of ascites include excess fluid or salt intake, malignancy, venous occlusion (eg, Budd-Chiari syndrome), progressive liver disease, and spontaneous bacterial peritonitis (SBP).

Spontaneous bacterial peritonitis

SBP is observed in 15-26% of patients hospitalized with ascites. The syndrome arises most commonly in patients whose low-protein ascites (<1 g/dL) contains low levels of complement, resulting in decreased opsonic activity. SBP appears to be caused by the translocation of GI tract bacteria across the gut wall and also by the hematogenous spread of bacteria. The most common causative organisms are *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella* species, and other gram-negative enteric organisms.

Classic SBP is diagnosed by the presence of neutrocytosis, which is defined as greater than 250 polymorphonuclear (PMN) cells per mm³ of ascites, in the setting of a positive ascites culture. Culture-negative neutrocytic ascites is observed more commonly. Both conditions represent serious infections that carry a 20-30% mortality rate.

The most commonly used regimen in the treatment of SBP is a 5-day course of cefotaxime at 1-2 g intravenously every 8 hours. Alternatives include oral ofloxacin and other intravenous antibiotics with activity against gram-negative enteric organisms. Many authorities advise repeat paracentesis in 48-72 hours in order to document a decrease in the ascites PMN count to less than 250 cells/mm³ and to assure the efficacy of therapy.

Once SBP develops, patients have a 70% chance of redeveloping the condition within 1 year. Prophylactic antibiotic therapy can reduce the recurrence rate of SBP to 20%. Some of the regimens used in the prophylaxis of SBP include norfloxacin at 400 mg orally every day and trimethoprim-sulfamethoxazole at 1 double-strength tablet 5 days per week.

Therapy with norfloxacin at 400 mg orally twice per day for 7 days can reduce serious bacterial infection in patients with cirrhosis who have GI bleeding. One study noted that the 37% incidence of serious bacterial infection was reduced to 10% when treatment with norfloxacin was instituted.

Furthermore, it can be argued that all patients with low-protein ascites should undergo prophylactic therapy (eg, with norfloxacin 400 mg/d PO) at the time of hospital admission, given the high incidence of hospital-acquired SBP.

Other complications of massive ascites

Patients with massive ascites may experience abdominal discomfort, depressed appetite, and decreased oral intake. Diaphragmatic elevation may lead to symptoms of dyspnea. Pleural effusions may result from the passage of ascitic fluid across channels in the diaphragm.

Umbilical and inguinal hernias are common in patients with moderate and massive ascites. The use of an elastic abdominal binder may protect the skin overlying a protruding umbilical hernia from maceration and may help prevent rupture and subsequent infection. Timely large-volume paracentesis also may help to prevent this disastrous complication. Umbilical hernias should not undergo elective repair unless patients are significantly symptomatic or their hernias are irreducible. As with all other surgeries in patients with cirrhosis, herniorrhaphy carries multiple potential risks such as intraoperative bleeding, postoperative infection, and liver failure because of anesthesia-induced reductions in hepatic blood flow. However, these risks become acceptable in patients with severe symptoms from their hernia. Urgent surgery is necessary in the patient whose hernia has been complicated by bowel incarceration.

Paracentesis in the diagnosis of ascites

Paracentesis is essential in determining whether ascites is caused by portal hypertension or by another process. Ascites studies also are used to rule out infection and malignancy. Paracentesis should be performed in all patients with either new onset of ascites or worsening ascites. Paracentesis also should be performed when SBP is suggested by the presence of abdominal pain, fever, leukocytosis, or worsening hepatic encephalopathy. Some argue that paracentesis should be performed in all patients with cirrhosis who have ascites at the time of hospitalization, given the significant possibility of asymptomatic SBP.

Table 3. Ascites Tests

• Routine	• Optional	• Special
• Cell count	• Total protein	• Cytology
• Albumin	• Glucose	• TB smear and culture
• Lactic dehydrogenase	• Lactic dehydrogenase	• Triglycerides

• Gram stain

• Bilirubin

• Amylase

Ascitic fluid with more than 250 PMNs/mm³ defines neutrocytic ascites and SBP. Many cases of ascites fluid with more than 1000 PMNs/mm³ (and certainly >5000 PMNs/mm³) are associated with appendicitis or a perforated viscus with resulting bacterial peritonitis. Appropriate radiologic studies must be performed in such patients to rule out surgical causes of peritonitis. Lymphocyte-predominant ascites raises concerns about the possibility of underlying malignancy or tuberculosis. Similarly, grossly bloody ascites may be observed in malignancy and tuberculosis. Bloody ascites is seen infrequently in uncomplicated cirrhosis. A common clinical dilemma is how to interpret the ascites PMN count in the setting of bloody ascites. This author recommends subtraction of 1 PMN for every 250 RBCs in ascites in order to ascertain a corrected PMN count.

The yield of ascites culture studies may be increased by directly inoculating 10 mL of ascites into aerobic and anaerobic culture bottles at the patient's bedside.

Medical treatment of ascites

Therapy for ascites should be tailored to the patient's needs. Some patients with mild ascites respond to sodium restriction or diuretics taken once or twice per week. Other patients require aggressive diuretic therapy, careful monitoring of electrolytes, and occasional hospitalization to facilitate even more intensive diuresis.

Sodium restriction

Salt restriction is the first line of therapy. In general, patients begin with a diet containing less than 2000 mg sodium per day. Some patients with refractory ascites require a diet containing less than 500 mg sodium per day. However, ensuring that patients do not construct diets that might place them at risk for calorie and protein malnutrition is important. Indeed, the benefit of commercially available liquid nutritional supplements (which often contain moderate amounts of sodium) often exceeds the risk of slightly increasing the patient's salt intake.

Diuretics

Diuretics should be considered the second line of therapy. Spironolactone (Aldactone) blocks the aldosterone receptor at the distal tubule. It is dosed at 50-300 mg once per day. Although the drug has a relatively short half-life, its blockade of the aldosterone receptor lasts for at least 24 hours. Adverse effects of spironolactone include hyperkalemia, gynecomastia, and lactation. Other potassium-sparing diuretics, including amiloride and triamterene, may be used as alternative agents, especially in patients complaining of gynecomastia.

Furosemide (Lasix) may be used as a solo agent or in combination with spironolactone. The drug blocks sodium reuptake in the loop of Henle. It is dosed at 40-240 mg per day in 1-2 divided doses. Patients infrequently need potassium repletion when furosemide is dosed in combination with spironolactone.

Aggressive diuretic therapy in hospitalized patients with massive ascites can safely induce a 0.5- to 1-kg weight loss per day, providing that patients undergo careful monitoring of renal function. Diuretic therapy should be held in the event of electrolyte disturbances, azotemia, or induction of hepatic encephalopathy. Thus far, evidence-based medicine has not supported the use of albumin as an aid to diuresis in the patient with cirrhosis who is hospitalized. However, the author's anecdotal experience suggests that albumin may increase the efficacy and safety of diuretics. The author's practice in patients who are hypoalbuminemic is to administer intravenous furosemide following intravenous infusion of albumin at 25 g twice per day, in addition to ongoing therapy with spironolactone.

Large-volume paracentesis

Aggressive diuretic therapy is ineffective in controlling ascites in approximately 5-10% of patients. Such patients with massive ascites may need to undergo large-volume paracentesis in order to receive relief from symptoms of abdominal discomfort, anorexia, or dyspnea. The procedure also may help reduce the risk of umbilical hernia rupture.

Large-volume paracentesis was first used in ancient times. It fell out of favor from the 1950s through the 1980s with the advent of diuretic therapy and following a handful of case reports describing paracentesis-induced azotemia. In 1987, Gines and colleagues demonstrated that large-volume paracentesis could be performed with minimal or no impact on renal function. This and other studies showed that 5-15 L of ascites could be removed safely at one time. Large-volume paracentesis is thought to be safe in patients with peripheral edema and in patients not currently treated with diuretics. Debate exists whether colloid infusions (eg, with 5-10 g albumin per 1 L ascites removed) are necessary to prevent intravascular volume depletion in patients who are receiving ongoing diuretic therapy or in patients with mild or moderate underlying renal insufficiency.

Peritoneovenous shunts

LeVeen shunts and Denver shunts are devices that permit the return of ascites fluid and proteins to the intravascular space. Plastic tubing inserted subcutaneously under local anesthesia connects the peritoneal cavity to the internal jugular vein or subclavian vein via a pumping chamber. These devices are successful at relieving ascites and reversing protein loss in some patients. However, serious complications are observed in 10% of the recipients of these devices. Complications include peritoneal infection, sepsis, disseminated intravascular coagulation, and congestive heart failure. Shunts may clot and require replacement in an additional 30% of patients. However, peritoneovenous shunts may be a reasonable form of therapy for patients with refractory ascites who are not candidates for TIPS or liver transplantation.

Portosystemic shunts and transjugular intrahepatic portosystemic shunts

The prime indication for portocaval shunt surgery is the management of refractory variceal bleeding. However, since 1945, the medical field has recognized that portocaval shunts, by decompressing the hepatic sinusoid, may improve ascites. The performance of a side-to-side portocaval shunt for ascites management must be weighed against the approximate 5% mortality rate associated with this surgery and the chance (as high as 30%) of inducing hepatic encephalopathy.

TIPS is an effective tool in managing massive ascites in some patients. Ideally, TIPS placement produces a decrease in sinusoidal pressure and a decrease in plasma renin and aldosterone levels, with subsequent improved urinary sodium excretion. In one study, 74% of patients with refractory ascites achieved complete remission of ascites within 3 months of TIPS placement. However, patient selection for the procedure is important. Creation of TIPS has the potential to worsen preexisting hepatic encephalopathy and exacerbate liver dysfunction in patients with severe underlying liver failure.

In the author's opinion, TIPS use should be reserved for patients with Child class B cirrhosis or patients with Child class C cirrhosis without severe coagulopathy or encephalopathy. Previously, shunt stenosis was observed in one half of cases within 1 year of placement, necessitating angiographic revision. Although the advent of coated stents appears to be reducing the incidence of shunt stenosis, patients must still be willing to return to the hospital for Doppler and angiographic follow-up of TIPS patency.

Liver transplantation

Patients with massive ascites have a less than 50% 1-year survival rate. Liver transplantation should be considered as a potential means of salvaging the patient prior to the onset of intractable liver failure or hepatorenal syndrome.

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Definition

Hepatic encephalopathy is a syndrome observed in some patients with cirrhosis that is marked by personality changes, intellectual impairment, and a depressed level of consciousness. The diversion of portal blood into the systemic circulation appears to be a prerequisite for the syndrome. Indeed, hepatic encephalopathy may develop in patients who do not have cirrhosis who undergo portocaval shunt surgery.

Pathogenesis

A number of theories have been postulated to explain the pathogenesis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Patients may have altered brain energy metabolism and increased permeability of the blood-brain barrier. The latter may facilitate the passage of neurotoxins into the brain. Putative neurotoxins include short-chain fatty acids, mercaptans, false neurotransmitters (eg, tyramine, octopamine, and beta-phenylethanolamines), ammonia, and gamma-aminobutyric acid (GABA).

Clinical features of hepatic encephalopathy

The symptoms of hepatic encephalopathy may range from mild to severe and may be observed in as many as 70% of patients with cirrhosis. Symptoms are graded on the following scale:

Grade 0 - Subclinical; normal mental status, but minimal changes in memory, concentration, intellectual function, coordination

Grade 1 - Mild confusion, euphoria or depression, decreased attention, slowing of ability to perform mental tasks, irritability, disorder of sleep pattern (ie, inverted sleep cycle)

Grade 2 - Drowsiness, lethargy, gross deficits in ability to perform mental tasks, obvious personality changes, inappropriate behavior, intermittent disorientation (usually for time)

Grade 3 - Somnolent but arousable, unable to perform mental tasks, disorientation to time and place, marked confusion, amnesia, occasional fits of rage, speech is present but incomprehensible

Grade 4 - Coma, with or without response to painful stimuli

Patients with mild and moderate hepatic encephalopathy demonstrate decreased short-term memory and concentration on mental status testing. Findings upon physical examination include asterixis and fetor hepaticus.

Laboratory abnormalities in hepatic encephalopathy

An elevated arterial or free venous serum ammonia level is the classic laboratory abnormality reported in patients with hepatic encephalopathy. This finding may aid in the assignment of a correct diagnosis to a patient with cirrhosis who presents with altered mental status. However, serial ammonia measurements are inferior to clinical assessment in gauging improvement or deterioration in patients under therapy for hepatic encephalopathy. No utility exists for checking the ammonia level in a patient with cirrhosis who does not have hepatic encephalopathy.

Some patients with hepatic encephalopathy have the classic but nonspecific electroencephalogram (EEG) changes of high-amplitude low-frequency waves and triphasic waves. EEG may be helpful in the initial workup of a patient with cirrhosis and altered mental status when ruling out seizure activity may be necessary.

CT scan and MRI studies of the brain may be important in ruling out intracranial lesions when the diagnosis of hepatic encephalopathy is in question.

Management of hepatic encephalopathy

Nonhepatic causes of altered mental function must be excluded in patients with cirrhosis who have worsening mental function. A check of the blood ammonia level may be helpful in such patients. Medications that depress CNS function, especially benzodiazepines, should be avoided. Precipitants of hepatic encephalopathy should be corrected (eg, metabolic disturbances, GI bleeding, infection, constipation).

Lactulose is helpful in patients with the acute onset of severe encephalopathy symptoms and in patients with milder, chronic symptoms. This nonabsorbable disaccharide stimulates the passage of ammonia from tissues into the gut lumen and inhibits intestinal ammonia production. Initial lactulose dosing is 30 mL orally once or twice daily. Dosing is increased until the patient has 2-4 loose stools per day. Dosing should be reduced if the patient complains of diarrhea, abdominal cramping, or bloating. Higher doses of lactulose may be administered via either a nasogastric tube or rectal tube to hospitalized patients with severe encephalopathy. Other cathartics, including colonic lavage solutions that contain polyethylene glycol (PEG) (eg, Go-Lytely), also may be effective in patients with severe encephalopathy.

Neomycin and other antibiotics (eg, metronidazole, oral vancomycin, paromomycin, oral quinolones) serve as second-line agents. They work by decreasing the colonic concentration of ammoniagenic bacteria. Neomycin dosing is 250-1000 mg orally 2-4 times daily.

Rifaximin (Xifaxan, Salix Pharmaceuticals, Inc, Morrisville, NC) is a nonabsorbable antibiotic that received approval by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2004 for the treatment of travelers' diarrhea. Experience in Europe over the last 2 decades suggests that rifaximin can decrease colonic levels of ammoniagenic bacteria, with resulting improvement in hepatic encephalopathy symptoms. Typical rifaximin dosing in European hepatic encephalopathy trials was two 200 mg tablets taken orally 3 times daily. Work is being done to determine if lower doses of the medication can effectively treat hepatic encephalopathy.

Other chemicals capable of decreasing blood ammonia levels are L-ornithine L-aspartate (available in Europe) and sodium benzoate.

Low-protein diets were recommended routinely in the past for patients with cirrhosis. High levels of aromatic amino acids contained in animal proteins were believed to lead to increased blood levels of the false neurotransmitters tyramine and octopamine, with resulting worsening of encephalopathy symptoms. In this author's experience, the vast majority of patients can tolerate a protein-rich diet (>1.2 g/kg/d) including well-cooked chicken, fish, vegetable protein, and, if needed, protein supplements. Although protein restriction may play a role in the management of the patient with an acute flare of hepatic encephalopathy, it rarely is necessary in patients with chronic encephalopathy symptoms. Furthermore, many patients with cirrhosis have protein-calorie malnutrition at baseline. The routine restriction of dietary protein intake increases their risk for worsening malnutrition.

OTHER MANIFESTATIONS OF CIRRHOSIS; ASSESSMENT OF SEVERITY OF CIRRHOSIS

All chronic liver diseases that progress to cirrhosis have in common the histologic features of hepatic fibrosis and nodular regeneration. However, patients' signs and symptoms may vary depending on the underlying etiology of liver disease. As an example, patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C might develop profound muscle wasting, marked ascites, and severe hepatic encephalopathy, with only mild jaundice. In contrast, patients with end-stage primary biliary cirrhosis might be deeply icteric, with no evidence of muscle wasting. These patients may complain of extreme fatigue and pruritus and have no complications of portal hypertension. In both cases, medical management is focused on the relief of symptoms. Liver transplantation should be considered as a potential therapeutic option, given the inexorable course of most cases of end-stage liver disease.

Many patients with cirrhosis experience fatigue, anorexia, weight loss, and muscle wasting. Cutaneous manifestations of cirrhosis include jaundice, spider angiomas, skin telangiectasias (termed “paper money skin” by Dame Sheila Sherlock), palmar erythema, white nails, disappearance of lunulae, and finger clubbing, especially in the setting of hepatopulmonary syndrome.

Patients with cirrhosis may experience increased conversion of androgenic steroids into estrogens in skin, adipose tissue, muscle, and bone. Males may develop gynecomastia and impotence. Loss of axillary and pubic hair is noted in both men and women. Hyperestrogenemia also may explain spider angiomata and palmar erythema.

Hematologic manifestations

Anemia may result from folate deficiency, hemolysis, or hypersplenism. Thrombocytopenia usually is secondary to hypersplenism and decreased levels of thrombopoietin. Coagulopathy results from decreased hepatic production of coagulation factors. If cholestasis is present, decreased micelle entry into the small intestine leads to decreased vitamin K absorption, with resulting reduction in hepatic production of factors II, VII, IX, and X. Patients with cirrhosis also may experience fibrinolysis and disseminated intravascular coagulation.

Pulmonary and cardiac manifestations

Patients with cirrhosis may have impaired pulmonary function. Pleural effusions and the diaphragmatic elevation caused by massive ascites may alter ventilation-perfusion relations. Interstitial edema or dilated precapillary pulmonary vessels may reduce pulmonary diffusing capacity.

Patients also may have hepatopulmonary syndrome (HPS). In this condition, pulmonary arteriovenous anastomoses result in arteriovenous shunting. Classic HPS is marked by the symptom of platypnea and the finding of orthodeoxia, but the syndrome must be considered in any patient with cirrhosis who has evidence of oxygen desaturation. HPS most readily is detected by echocardiographic visualization of late-appearing bubbles in the left atrium following the injection of agitated saline. Some cases of HPS may be corrected by liver transplantation. Pulmonary hypertension is observed in approximately 1% of patients with cirrhosis. Its etiology is unknown.

Hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) occurs in 10-25% of patients with cirrhosis in the United States and most often is associated with hemochromatosis, alpha-1 antitrypsin deficiency, hepatitis B, hepatitis C, and alcoholic cirrhosis. HCC is observed less commonly in primary biliary cirrhosis and is a rare complication of Wilson disease. Cholangiocarcinoma occurs in approximately 10% of patients with primary sclerosing cholangitis.

Other diseases associated with cirrhosis

Other conditions that appear with increased incidence in patients with cirrhosis include peptic ulcer disease, diabetes, and gallstones.

Assessment of the severity of cirrhosis

The most common tool for gauging prognosis in cirrhosis is the Child-Turcotte-Pugh (CTP) system. Child and Turcotte first introduced their scoring system in 1964 as a means of predicting the operative mortality associated with portocaval shunt surgery.

Pugh's revised system in 1973 substituted albumin for the less specific variable of nutritional status. More recent revisions use International Normalized Ratio (INR) in addition to prothrombin time.

Recent epidemiologic work shows that the CTP score may predict life expectancy in patients with advanced cirrhosis. A CTP score of 10 or greater is associated with a 50% chance of death within 1 year.

Table 4. Child-Turcotte-Pugh Scoring System for Cirrhosis (Child class A=5-6 points, Child class B=7-9 points, Child class C=10-15 points)

• Clinical variable	• 1 points	• 2 points	• 3 points
• Encephalopathy	• None	• Stage 1-2	• Stage 3-4
• Ascites	• Absent	• Slight	• Moderate
• Bilirubin (mg/dL)	• <2	• 2-3	• >3

<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin in PBC or PSC (mg/dL) 	<ul style="list-style-type: none"> • <4 	<ul style="list-style-type: none"> • 4-10 	<ul style="list-style-type: none"> • 10
<ul style="list-style-type: none"> • Albumin (g/dL) 	<ul style="list-style-type: none"> • >3.5 	<ul style="list-style-type: none"> • 2.8-3.5 	<ul style="list-style-type: none"> • <2.8
<ul style="list-style-type: none"> • Prothrombin time (seconds prolonged or INR) 	<ul style="list-style-type: none"> • <4 s or INR <1.7 	<ul style="list-style-type: none"> • 4-6 s or INR 1.7-2.3 	<ul style="list-style-type: none"> • >6 s or INR >2.3

TREATMENT OF CIRRHOSIS

Specific medical therapies may be applied to many liver diseases in an effort to diminish symptoms and prevent or forestall the development of cirrhosis. Examples include prednisone and azathioprine for autoimmune hepatitis, interferon and other antiviral agents for hepatitis B and C, phlebotomy for hemochromatosis, ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis, and zinc and penicillamine for Wilson disease. These therapies become progressively less effective if chronic liver disease evolves into cirrhosis. Once cirrhosis develops, treatment is aimed at the management of complications as they arise. Certainly variceal bleeding, ascites, and hepatic encephalopathy are among the most serious complications experienced by patients with cirrhosis. However, attention also must be paid to patients' chronic constitutional complaints.

Nutrition

Many patients complain of anorexia, which may be compounded by the direct compression of ascites on the GI tract. Care should be taken to assure that patients receive adequate calories and protein in their diets. Patients frequently benefit from the addition of commonly available liquid and powdered nutritional supplements to the diet. Only rarely can patients not tolerate proteins in the form of chicken, fish, vegetables, and nutritional supplements. Institution of a low-protein diet in the fear that hepatic encephalopathy might develop places the patient at risk for the development of profound muscle wasting.

Adjunctive therapies

Zinc deficiency commonly is observed in patients with cirrhosis. Treatment with zinc sulfate at 220 mg orally twice daily may improve dysgeusia and can stimulate appetite. Furthermore, zinc is effective in the treatment of muscle cramps and is adjunctive therapy for hepatic encephalopathy.

Pruritus is a common complaint in both cholestatic liver diseases (eg, primary biliary cirrhosis) and in noncholestatic chronic liver diseases (eg, hepatitis C). Although increased serum bile acid levels once were thought to be the cause of pruritus, endogenous opioids are more likely to be the culprit pruritogens. Mild itching complaints may respond to treatment with antihistamines.

Cholestyramine is the mainstay of therapy for the pruritus of liver disease. Care should be taken to avoid coadministration of this organic anion binder with any other medication, to avoid compromising GI absorption. Other medications that may provide relief against pruritus include ursodeoxycholic acid, ammonium lactate 12% skin cream (Lac-Hydrin, Westwood-Squibb Pharmaceuticals, Inc, Princeton, NJ), naltrexone (an opioid antagonist), rifampin, gabapentin, and ondansetron.

Some male patients suffer from hypogonadism. Patients with severe symptoms may undergo therapy with topical testosterone preparations, although their safety and efficacy is not well studied. Similarly, the utility and safety of growth hormone therapy remains unclear.

Patients with cirrhosis may develop osteoporosis. Supplementation with calcium and vitamin D is important in patients at high risk for osteoporosis, especially patients with chronic cholestasis, patients with primary biliary cirrhosis, and patients receiving corticosteroids for autoimmune hepatitis. The discovery of decreased bone mineralization upon bone densitometry studies also may prompt institution of therapy with an aminobisphosphonate (eg, alendronate sodium).

Regular exercise, including walking and even swimming, should be encouraged in patients with cirrhosis, lest the patient slip into a vicious cycle of inactivity and muscle wasting. Debilitated patients frequently benefit from formal exercise programs supervised by a physical therapist. Patients with chronic liver disease should receive vaccination to protect them against hepatitis A. Other protective measures include vaccination against hepatitis B, pneumococci, and influenza.

Drug hepatotoxicity in the patient with cirrhosis

The institution of any new medical therapy warrants the performance of more frequent liver chemistries. Indeed, patients with liver disease can ill afford to have drug-induced liver disease superimposed on their condition. Medications frequently associated with drug-induced liver disease include NSAIDs, isoniazid, valproic acid, erythromycin, amoxicillin/clavulanate, ketoconazole, and chlorpromazine. NSAID use may predispose patients with cirrhosis to develop GI bleeding. Patients with decompensated cirrhosis are at risk for NSAID-induced renal insufficiency, presumably because of prostaglandin inhibition and worsening of renal blood flow. Other nephrotoxic agents such as aminoglycoside antibiotics also should be avoided.

Low-dose estrogens and progesterone appear to be safe in the setting of liver disease. Hepatic 3-methylglutaryl coenzyme A (HMG Co-A) reductase inhibitors frequently are associated with mild elevations of alanine aminotransferase (ALT). However, severe hepatotoxicity is reported infrequently. Their use should be monitored carefully in patients with liver disease.

Surgery in the patient with cirrhosis

Surgery and general anesthesia carry increased risks in the patient with cirrhosis. Anesthesia reduces cardiac output, induces splanchnic vasodilation, and causes a 30- to 50%-reduction in hepatic blood flow. This places the cirrhotic liver at additional risk for decompensation. Surgery is said to be safe in the setting of mild chronic hepatitis. Its risk in patients with severe chronic hepatitis is unknown. Patients with well-compensated cirrhosis have an increased but acceptable risk of morbidity and mortality. A study of nonshunt abdominal surgeries demonstrated a 10% mortality rate for patients with Child class A cirrhosis as opposed to a 30% mortality rate for patients with Child class B cirrhosis and a 75% mortality rate for patients with Child class C cirrhosis. Thus, unless absolutely necessary, surgery should be avoided in the patient with cirrhosis. Although cholecystectomy was among the riskier surgeries noted, several recent reports have described the successful performance of laparoscopic cholecystectomy in patients with Child class A and B cirrhosis.

Monitoring the patient with cirrhosis

Patients with cirrhosis should undergo routine follow-up monitoring of their complete blood count, renal and liver chemistries, and prothrombin time. The author's policy is to monitor stable patients 3-4 times per year. The author performs routine diagnostic endoscopy to determine whether the patient has asymptomatic esophageal varices. Follow-up endoscopy is performed in 2 years if varices are not present. If varices are present, treatment is initiated with a nonselective beta-blocker (eg, propranolol, nadolol), aiming for a 25% reduction in heart rate. Such therapy offers effective primary prophylaxis against the new onset of variceal bleeding.

This author encourages the screening of patients to rule out the interval development of HCC. The author's practice is to perform abdominal ultrasonography and alpha-fetoprotein testing twice yearly, although the clinical utility and cost-effectiveness of this strategy remains controversial. In the past, clinical suspicion for HCC mandated the performance of a confirmatory biopsy, by either ultrasound or CT guidance. However, guided biopsy is accompanied by a significant false-negative rate. Biopsy may be complicated either by hemorrhage or by the tracking of tumor cells in the needle tract. Increasingly, patients with clinical diagnoses of cirrhosis and HCC are monitored in the setting of liver transplant programs.

Many hepatologists and surgeons now rely on noninvasive testing when it comes to making a diagnosis of HCC. In many transplant programs, the presence of a suspicious lesion on both triple-phase CT scan and MRI or the combination of a suspicious finding on radiologic study and an alpha-fetoprotein (AFP) level of greater than 400 ng/mL is felt to have the same or an even greater diagnostic power than guided liver biopsy.

Patients with a diagnosis of HCC and no evidence of extrahepatic disease, as determined by chest and abdominal CT scans and by bone scan, should be offered curative therapy. Commonly, this therapy entails liver resection surgery for patients with Child Class A cirrhosis and an accelerated course to liver transplantation for patients with Child Class B and C cirrhosis. Patients who await liver transplantation are often offered minimally invasive therapies in an effort to keep tumors from spreading.

These therapies include percutaneous injection therapy with ethanol, radiofrequency thermal ablation, and chemoembolization.

LIVER TRANSPLANTATION

Liver transplantation has emerged as an important strategy in the management of patients with decompensated cirrhosis.

Patients should be referred for consideration of liver transplantation after the first signs of hepatic decompensation.

Advances in surgical technique, organ preservation, and immunosuppression have resulted in dramatic improvements in postoperative survival over the last 2 decades. In the early 1980s, the percentage of patients surviving 1 year and 5 years after liver transplant were only 70% and 15%, respectively. Now, patients can anticipate a 1-year survival rate of 85-90% and a 5-year survival rate of higher than 70%. Quality of life after liver transplant is good or excellent in most cases.

Contraindications for liver transplantation include severe cardiovascular or pulmonary disease, active drug or alcohol abuse, malignancy outside the liver, sepsis, or psychosocial problems that might jeopardize patients' abilities to follow their medical regimens after transplant. The presence of HIV in the bloodstream also is a contraindication to transplant. However, successful liver transplantations are now being performed in patients with no detectable HIV viral load due to antiretroviral therapy. Additional clinical study is required before liver transplantation can be offered routinely to such patients.

Organ allocation

Approximately 5000 liver transplants are performed in the United States each year. Although an increasing number of patients' lives are saved each year by transplant, the rising number of diagnosed cases of cirrhosis, fueled in part by the hepatitis C epidemic, has resulted in a dramatic increase in the number of patients listed as candidates for liver transplantation.

Approximately 12-15% of patients listed as candidates die while waiting because of the relatively static number of organ donations. Strategies to improve the current donor organ shortage include programs to increase public awareness of the importance of organ donation, increased use of living donor liver transplantation for pediatric and adult recipients, organ donation after cardiac death, and the use of extended criteria donors (ECD).