

Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования «Донецкий национальный
медицинский университет им. М. Горького»

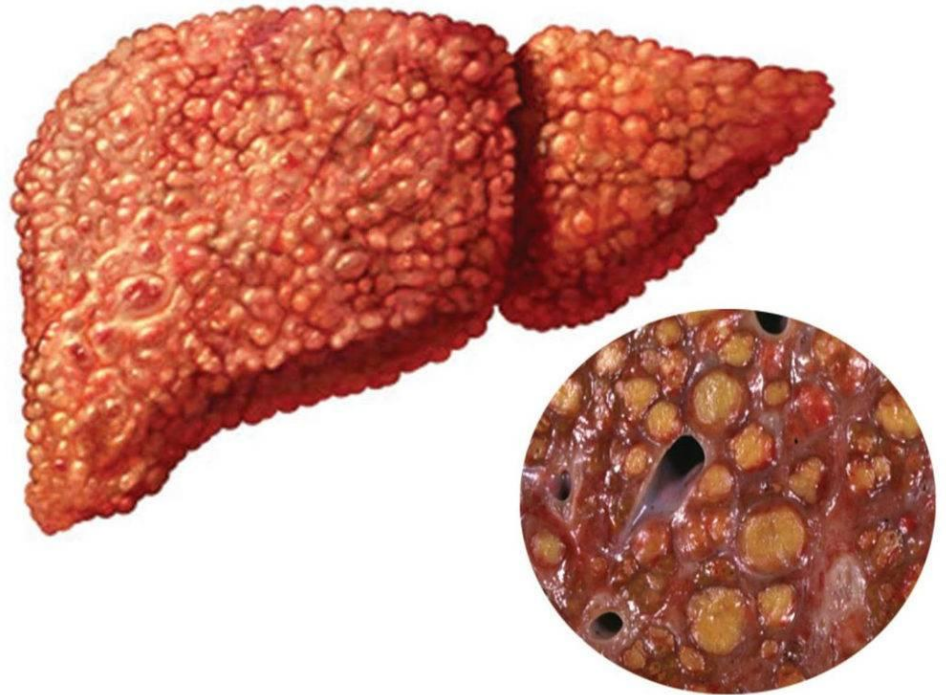
Студенческое научное общество
кафедры внутренних болезней №1

Доклад на тему: «Цирроз печени: актуальность, патогенез, синдромы, пути терапии»

Подготовила:
студентка 6 курса,
лечебного факультета №1
Стефано Екатерина Андреевна

Актуальность темы

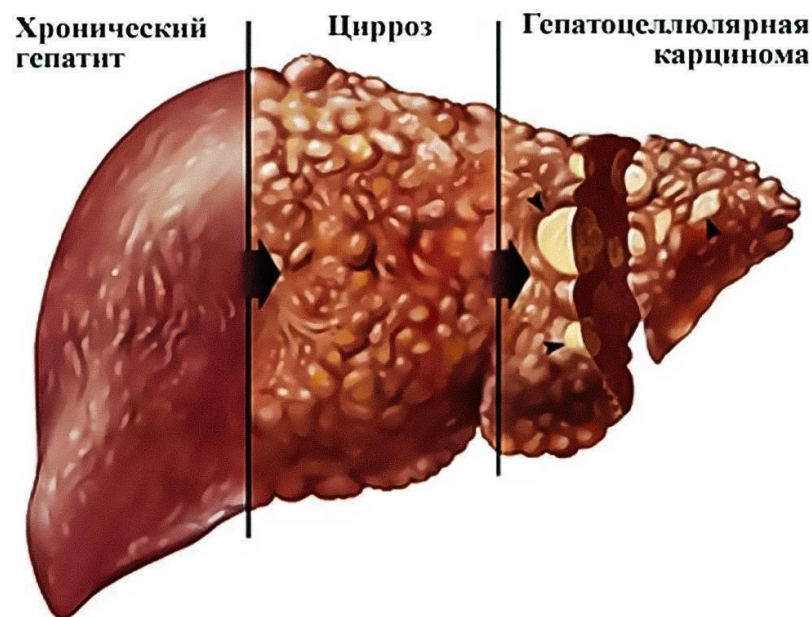
- * болезни печени занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности населения и входят в десятку наиболее частых причин смерти. При этом в возрастной группе 20—40 лет летальность от цирроза печени (ЦП) превосходит таковую от ишемической болезни сердца;
- * уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким, и ВОЗ прогнозирует, что в течение последующих 10-20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза. В настоящее время в мире насчитывается примерно 200 миллионов больных хроническими заболеваниями печени, около 30% из них составляет цирроз печени.



Актуальность темы

* по данным крупного международного исследования распространения цирроза печени в 195 странах мира за 1990–2017 годы цирроз в 2017 году стал причиной более 1,32 миллиона случаев смерти в мире (из них 440 тысяч приходится на женщин и 883 тысячи — на мужчин), или 2,4% от общего числа смертей (The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2020, V. 5, P. 245-26).

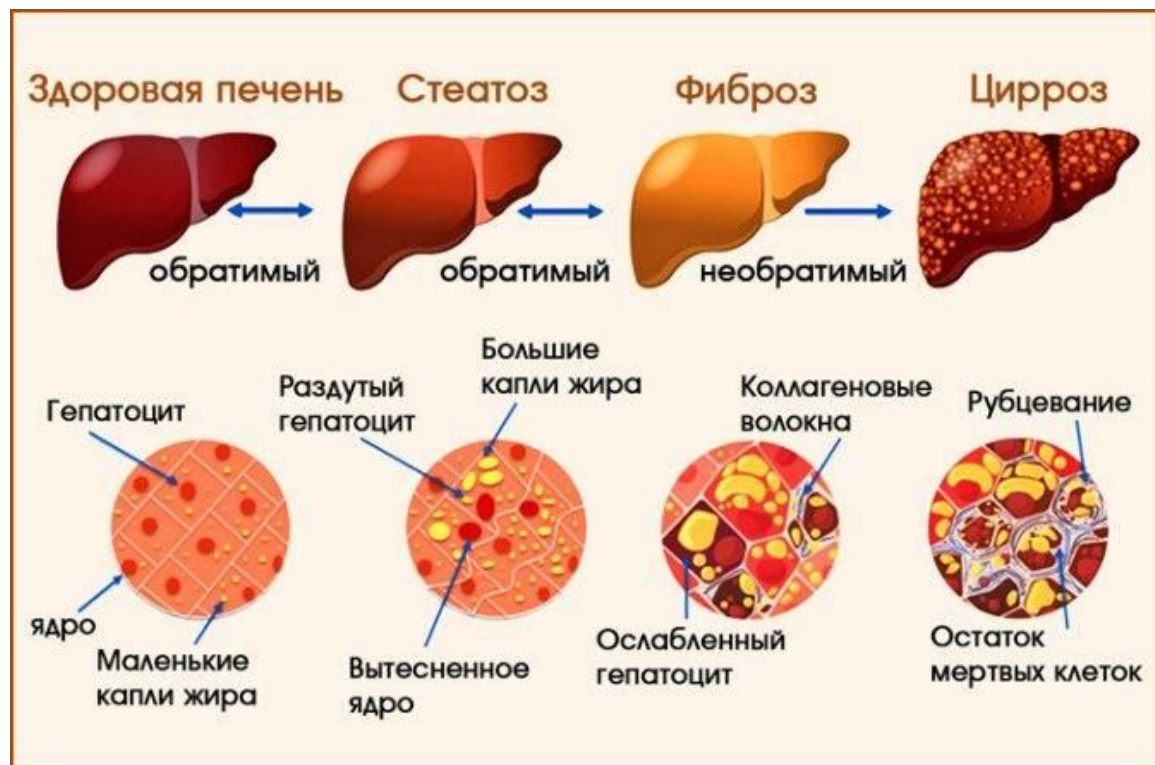
* качестве причин цирроза рассматриваются: гепатиты В и С, алкоголизм, неалкогольный стеатогепатит и группа иных факторов. Основными причинами развития цирроза в мире, особенно в странах с низким уровнем дохода, являются гепатиты В и С. Однако с течением времени происходит и динамичный рост доли циррозов, обусловленных неалкогольным стеатогепатитом. Ученые отмечают, что цирроз в наше время стал своего рода индикатором социального благополучия в стране.



Этиология заболевания

* термин «цирроз» впервые был введен в 1826 году Лаэннеком, произошел от греческого schirrus, что означает «оранжевый» или «цвет загара» – цвет печени при циррозе во время аутопсии.

* **цирроз печени** - хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.



Этиология заболевания

Согласно эпидемиологическим данным Европейского общества по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver – EASL, 2013), среди всех первичных причин трансплантации печени в 1988–2009 гг. ЦП занимал лидирующую позицию – 59% всех хронических заболеваний печени, при этом превалировали вирусные, алкогольные и аутоиммунные причины.

Прогноз при ЦП зависит от развития осложнений.

Таблица 1

Этиология циррозов печени

Частые	Нечастые	Очень редкие
- Хронические вирусные гепатиты (В, С) - Алкогольные - Криптогенные	- Первичный билиарный цирроз (холангит) - Аутоиммунный гепатит	- Гемохроматоз (перегрузка железом) - Болезнь Вильсона-Коновалова (перегрузка медью) - Недостаточность α1-антитрипсина - Вторичный билиарный цирроз - Кардиальный цирроз (хроническая правожелудочковая недостаточность) - Синдром Бадда-Киари - Лекарственные средства

Патогенез заболевания

Основными патогенетическими факторами в развитии ЦП являются **некроз паренхимы, регенерация гепатоцитов, прогрессирующий фиброз и изменения сосудистого русла печени.**

* Этиологический фактор + иммунный ответ



гибель гепатоцитов, массивные некрозы паренхимы

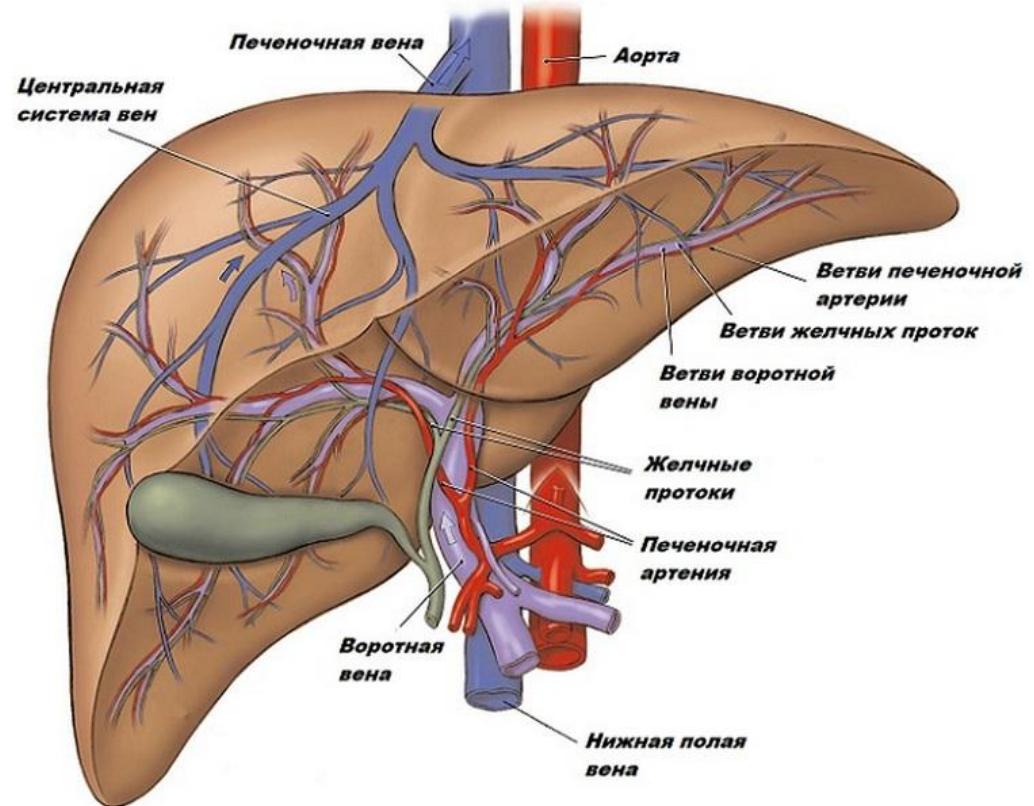


выделение веществ (цитокинов, хемокинов и факторов роста), стимулирующих регенерацию клеток и процесс фиброза. При этом регенерация гепатоцитов протекает без должной координации, формируются участки избыточной регенерации печеночных клеток - **узлы регенерации**, которые сдавливают кровеносные сосуды и желчные протоки, способствуя нарушению микроциркуляции, портальной гипертензии и холестазу.

Вместе с тем узлы регенерации служат основой для формирования регенеративных аденом печени, которые со временем могут трансформироваться в аденокарциномы.

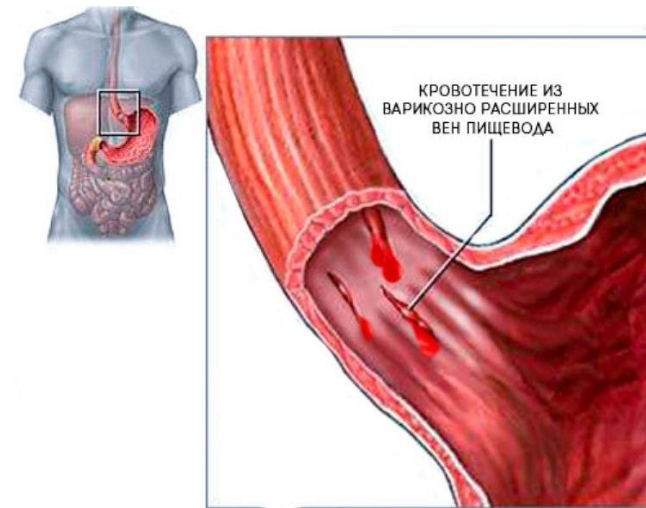
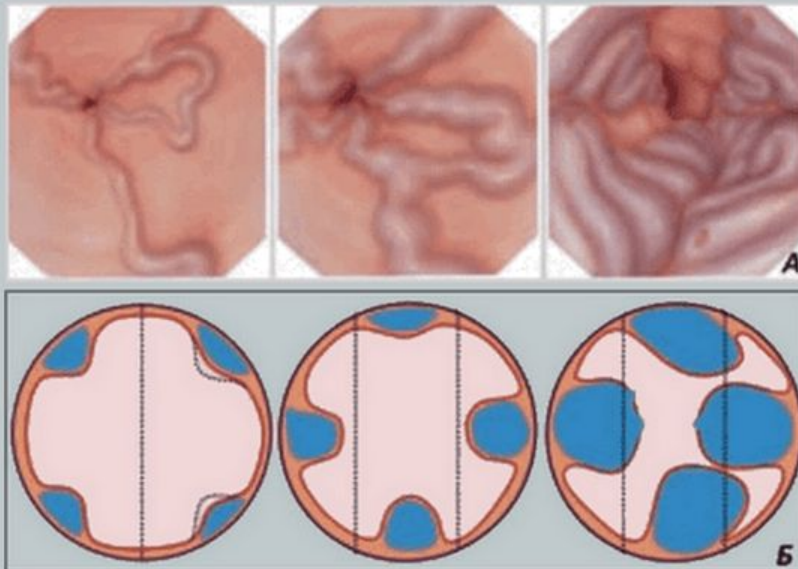
Патогенез заболевания

- * **Источник соединительной ткани** при хроническом поражении печени - **звездчатые клетки печени** (липоциты или клетки Ито). Клетки Ито, активированные фактором роста TGF β , синтезируют коллаген и другие белки, которые откладываются в пространстве Диссе и нарушают обменные процессы между гепатоцитами и кровью.
- * Портальное кровообращение представляет собой область кровообращения печени, желудка, кишечника, поджелудочной железы и селезенки.
- * Перестройка сосудистого русла проявляется в появлении многочисленных анастомозов между артериальными и венозными сосудами, их капилляризации и исчезновении в ряде случаев центральных вен в дольках печени. Нарушение нормальной сосудистой архитектоники печени приводит к повышению давления в системе воротной вены, которое в норме у человека не превышает 3-7 мм рт. ст.



Патогенез заболевания

- * Обязательный признак ЦП - **портальная гипертензия (ПГ)**, характеризуется постоянным повышением уровня давления в системе воротной вены более 12 мм рт. ст. и/или повышением портального градиента давления (разница между давлением в портальной вене и нижней полой вене) более 7 мм рт. ст. Давление, превышающее 20 мм рт. ст., сопровождается развитием коллатералей. Значительная часть крови при этом проходит через печень, минуя ее паренхиму, что резко снижает снабжение гепатоцитов кислородом и питательными веществами, вызывая гипоксию и голодание клеток.
- * Клинически ПГ включает **увеличение размеров селезенки, варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка, асцит.**



Портальная гипертензия

* **ПГ** - это клинический симптомокомплекс, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления (разность давления в воротной и нижней полой вене), что сопровождается формированием портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени. В норме портальный градиент составляет 1–5 мм рт.ст. Клинически значимой ПГ становится при повышении портального градиента давления >10 мм рт.ст.

ПГ включает следующие признаки:

- * расширение диаметра воротной вены более 13 мм, селезеночной вены – более 7 мм;
- * спленомегалия (площадь селезенки более 55 см²) за счет увеличения объёмного кровотока по селезеночной артерии и затруднения оттока по селезеночной вене;
- * асцит;
- * варикозное расширение гастроэзофагиальных, аноректальных вен и вен передней брюшной стенки.

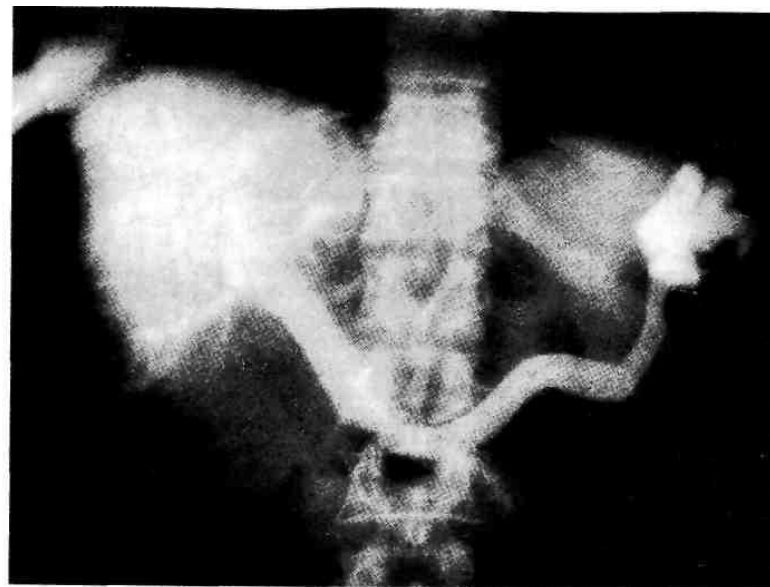
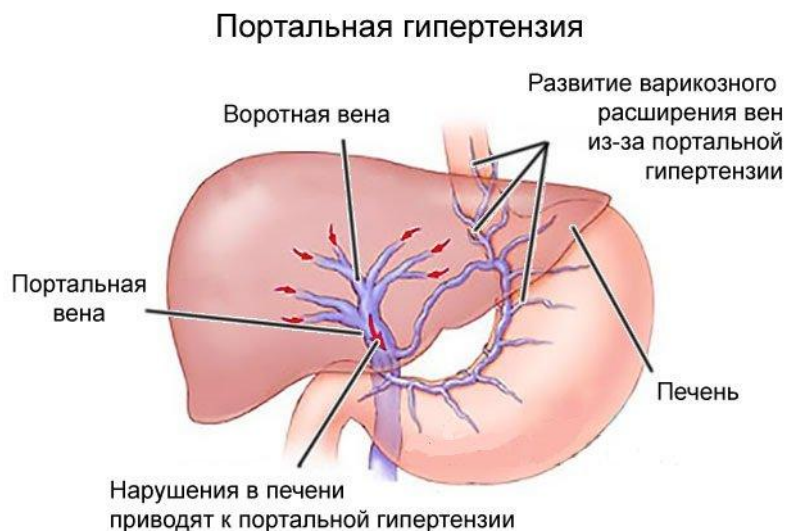


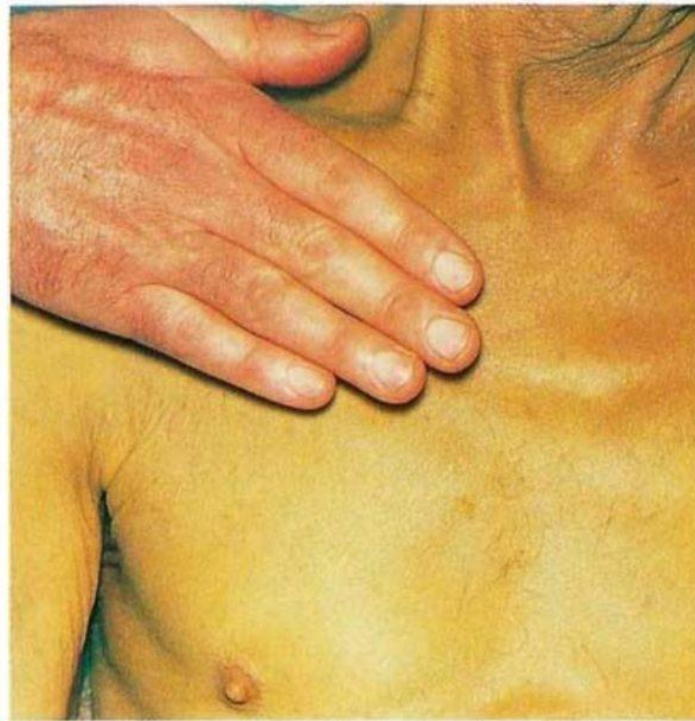
Рис. 12.7. Портальная гипертензия. Видна расширенная, изогнутая под углом воротная вена (один из признаков портальной гипертензии). Спленопортограмма.

Клинические синдромы при ЦП

- * ЦП характеризуются разнообразием специфических симптомов, зависящих от этиологии, стадии ПГ и активности воспалительного процесса.
- * Яркая клиническая картина ЦП отмечается в 60% случаев. ЦП протекает латентно или под маской другого гастроэнтерологического заболевания в 20%, обнаруживается на аутопсии - в 20% случаев.



- * 1. **Астеновегетативный синдром:** слабость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности, нервозность, ипохондрия.
- * 2. **Цитолитический синдром:** лихорадка, желтуха, снижение массы тела, печеночный запах изо рта, внепеченочные знаки («печеночные ладони», «печеночный язык», сосудистые звездочки, изменение ногтей, оволосения, гинекомастия и т. д).
- * 3. **Иммуновоспалительный синдром:** лихорадка, артралгии, васкулиты (кожа, легкие), спленомегалия, лимфаденопатия, боли в мышцах, васкулиты (кожа, легкие).
- * 4. **Холестатический синдром:** упорный кожный зуд, желтуха, пигментация кожи, ксантелазмы, лихорадка (при воспалении), потемнение мочи, посветление кала (редко).



- * 5. **Диспептический синдром:** упорное вздутие живота, тяжесть в эпигастрии, отрыжка, тошнота, снижение аппетита, анорексия, запоры.
- * 6. **Геморрагический синдром:** носовые кровотечения, кровоточивость десен, кожные геморрагии, геморроидальные кровотечения как следствие снижения синтеза факторов свертывания.
- * 7. **Синдром портальной гипертензии:** клиническая триада - асцит, спленомегалия, ~~открытие портокавальных анастомозов в стенке пищевода, желудка, прямой кишки,~~ передней брюшной стенки («голова медузы») с возможными кровотечениями. Гиперспленизм - анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
- * 8. **Синдром печеночно-клеточной недостаточности:** желтуха, онкотические отеки (вследствие дефицита альбумина), лихорадка, пальмарная эритема, гинекомастия, сосудистые звездочки, энцефалопатия, «печеночный» запах изо рта).
- * 9. **Гепаторенальный синдром:** жажда, апатия, слабость, олигурия, анурия, нарастание асцита, артериальная гипотензия.



- * **«Малые печеночные признаки»:** телеангиоэктазии, «лакированный язык», пальмарная эритема, гинекомастия и уменьшение оволосенения у мужчин, атрофия половых органов; сладковатый печеночный запах изо рта, обусловленный нарушением обмена аминокислот и ароматических соединений, в частности, накоплением продукта превращения метионина — метилмеркаптана.
- * **Контрактура Дююитрена (ладонный фиброматоз)** - избыточное развитие соединительной ткани в области сухожилий сгибателей одного или нескольких пальцев. Процесс локализуется на ладони, развивается постепенно. Приводит к ограничению разгибания и формированию сгибательной контрактуры одного или нескольких пальцев.
- * **Ранние симптомы портальной гипертензии** (до появления асцита) – это метеоризм («ветер предшествует дождю») и диспептические расстройства (снижение аппетита, тошнота).



- * В начальной (компенсированной) стадии ЦП, нередко протекающей латентно, без признаков печеночной недостаточности, портальная гипертензия не выражена. Внепеченочные признаки болезни выражены слабо или отсутствуют, лабораторные показатели изменены незначительно или находятся в пределах нормы. Вместе с тем при морфологическом исследовании биоптатов печени обнаруживается характерная для цирроза печени картина. Клинически начальная стадия компенсированного цирроза печени - это **гепатомегалия и спленомегалия, расширение диаметра v. portae при УЗИ**. В стадии декомпенсации внепеченочные признаки выражены ярко, что сочетается с отчетливыми изменениями лабораторных исследований и явными признаками портальной гипертензии.
- * Больные приобретают «типичный» вид: пониженного питания, атрофия мышц, телеангиэктазии, пальмарная эритема, увеличенная бугристая или сморщенная печень, спленомегалия, асцит, «голова медузы», желтуха, геморрагии, отеки. В этой стадии (декомпенсированной), наряду с портальной гипертензией, выраженными внепеченочными признаками являются клинико-лабораторные проявления печеночной недостаточности и гиперспленизма.

Тяжёлая холестатическая желтуха у больного билиарным циррозом



9.5 Severe cholestatic jaundice in a patient with

УЗ-диагностика портальной гипертензии



Декомпенсированная портальная гипертензия при циррозе печени. Расширение воротной вены.

Расширение селезеночной вены.
Косое сканирование в эпигастральной области.

Порто-кавальные анастомозы в воротах печени.
Косое сканирование вдоль реберной дуги.

Лабораторные синдромы при ЦП

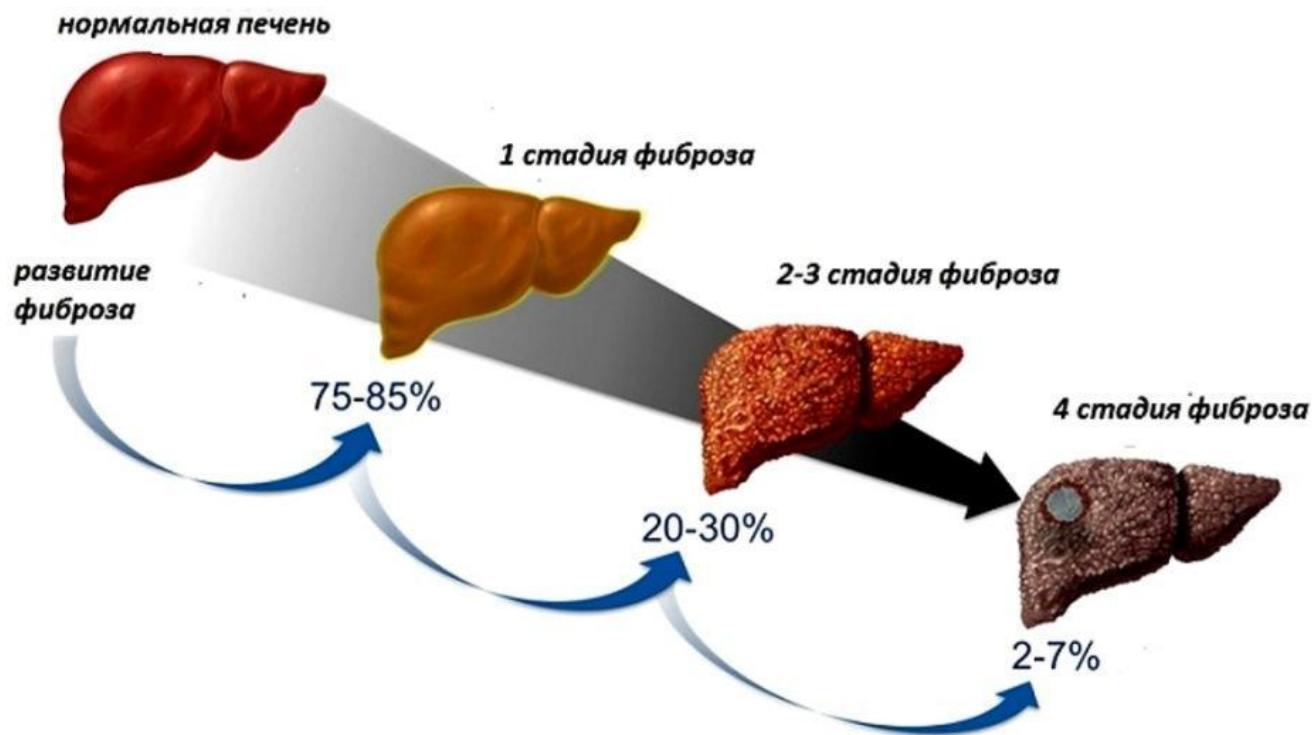
Основные клинико-биохимические синдромы при заболеваниях печени

Синдром	Изменение биохимических показателей сыворотки крови
Синдром цитолиза	Повышение аланиновой трансаминазы , аспарагиновой трансаминаз , лактатдегидрогеназы и изоэнзима ЛДГ5, гаммаглутамилтранспептидазы, концентрации ферритина и железа сыворотки
Синдром холестаза	Увеличение уровня щелочной фосфатазы , гаммаглутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы, прямого билирубина, холестерина, желчных кислот
Мезенхимально(иммунно)-воспалительный синдром	Ускорение СОЭ, диспротеинемия (гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия), увеличение уровня IgA, M, G, циркулирующих иммунных комплексов, фибриногена, С-реактивного белка, показателей тимоловой пробы
Синдром печеночноклеточной недостаточности	Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, снижение синтеза факторов свертывания крови (проконвертин, проакцелерин и др.), трансферрина, холестерина, увеличение содержания аммиака и фенолов сыворотки крови.

Диагностика ЦП

- 1) общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов (выявление гиперспленизма);
- 2) биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, холестерин, креатинин, мочеви́на, глюкоза);
- 3) коагулограмма (ПТИ, МНО);
- 4) альфа-фетопротеин (АФП) в крови (маркер гепатоцеллюлярной карциномы);
- 5) HBs антиген (HBsAg) (маркер вирусного гепатита В);
- 6) антитела к HCV (маркер вирусного гепатита С); \
- 7) иммуноглобулины крови, специфические аутоантитела (antinuclear (ANA), антигладкомышечные (SMA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела р-типа (pANCA), антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM), к печеночно-цитозольному антигену (anti-LC), к печеночнопанкреатическому антигену (anti-LP), к растворимому печеночному антигену (anti-SLA) (маркер аутоиммунного гепатита);
- 8) антимитохондриальные антитела (AMA) (маркер первичного билиарного цирроза);
- 9) уровень железа сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, содержание ферритина, трансферрина сыворотки (маркер гемохроматоза),
- 0) содержание церулоплазмина и меди в сыворотке крови, суточная экскреция меди с мочей (маркер болезни Вильсона-Коновалова);
- 1) уровень α 1-антитрипсина (маркер дефицита α 1-антитрипсина).

- * 1) прямые маркеры фиброза – характеризуют фиброгенез и фибринолиз: гиалуроновая кислота, проколлагеновые пептиды, коллагены IV и VI и другие.
- * 2) не прямые маркеры фиброза в настоящее время объединены в комплексные тесты (фиброакти-тест, фибромакс-тест, стеатоскрин и др.)



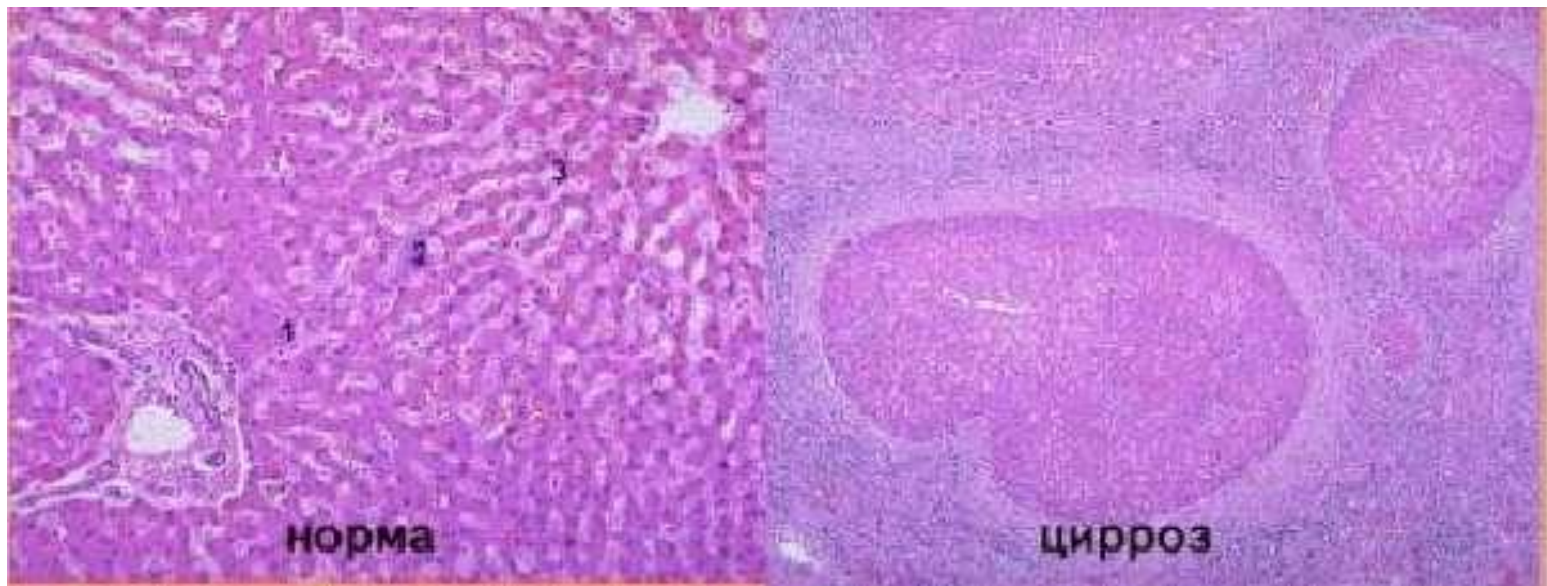
Инструментальные методы диагностики

УЗИ органов брюшной полости позволяет диагностировать гепатомегалию, спленомегалию, узлы-регенераты и неоднородность паренхимы печени, характерные для ЦП, расширение селезеночной и воротной вены как косвенный признак синдрома ПГ, наличие асцита и его размеры, оценить проходимость сосудов портальной системы, а также провести доплерографию воротной, печёночных и нижней полой вен.

- * **2. Эластография печени.** Косвенная инструментальная оценка выраженности фиброза посредством измерения эластичности печени с помощью аппарата «ФиброСкан» основана на генерации низкочастотных колебаний, передающихся на ткань печени.
- * **3. Компьютерная томография (КТ) или магнитнорезонансная томография (МРТ) органов брюшной полости** дает более точные данные о размерах и состоянии органов, выявляет или исключает опухоли, в том числе первичный рак печени, который может возникнуть при любой форме цирроза печени.
- * Малоинвазивным и перспективным в плане оценки венозной ангиоархитектоники портального бассейна является метод **мультиспиральная КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением и последующей 3D-реконструкцией сосудов.**
- * **4. ЭГДС** позволяет выявить наличие ВРВ в пищеводе и желудке, оценить риск кровотечения из них. ВРВ при инсуффляции воздуха спадаются (не напряжены) – давление в портальной системе невысокое и риск развития кровотечения мал, ВРВ не спадаются (напряжены) – высок риск развития кровотечения. Отсутствие ВРВ требует проведения ЭГДС не реже 1 раза в 2 года, при наличии ВРВ - ежегодно.
- * **5. Сцинтиграфия печени** при ЦП выявляет диффузное снижение поглощения изотопа в печени и повышение его захвата костным мозгом и селезенкой.
- * **6. Ангиографические исследования (целиакография и спленопорто-графия)** позволяют выявить наличие и характер ПГ, выполняются по специальным показаниям при решении вопроса о тактике хирургического лечения.
- * **7. Биопсия печени** - «золотой стандарт» диагностики ЦП, проводится только в специализированных лечебных учреждениях. Оценка результатов биопсии печени проводится с применением полуколичественных шкал описания стадии фиброза ткани печени METAVIR, Knodell (IV), Ishak

Критерии диагностики

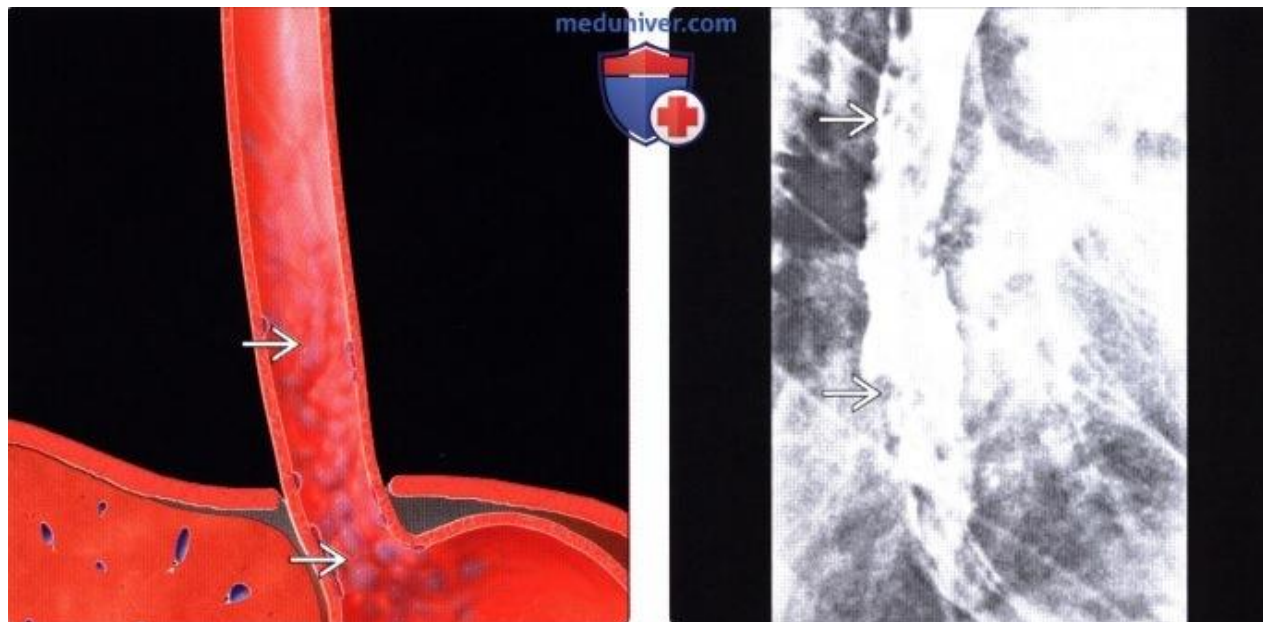
- * Признаки фиброза печени (плотный неровный край печени при пальпации, данные ультразвуковой эластографии, повышенные маркеры фиброза).
- * Признаки портальной гипертензии (варикозные изменения вен пищевода, желудка, вокруг пупка и в боковых отделах живота, асцит, увеличенная селезенка).
- * Симптомы печеночной недостаточности (энцефалопатия, истощение, гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, удлинение протромбинового времени и другие).
- * Данные биопсии печени (если возможна и показана).



Осложнения заболевания

Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся следующие:

- * печеночная энцефалопатия (ПЭ);
- * кровотечения из ВРВ пищевода и желудка;
- * асцит (с или без инфицирования асцитической жидкости);
- * гепаторенальный синдром (ГРС);
- * гипонатриемия разведения;
- * инфекционные осложнения.



Лечение ЦП

- * *Коррекция нутритивного статуса* (физиологическая норма белка для пациента с заболеванием печени, исключая эпизоды ПЭ, составляет 1–1,5 г/кг массы тела в сутки. У больных с нарушениями питания при отсутствии признаков энцефалопатии количество белка может быть увеличено до 1,8 г/кг. В случае развития ПЭ поступление его ограничивают до 20–40 г/сут.)
- * *Ограничение употребления соли.* Каждый грамм натрия, принятый сверх меры, задерживает примерно 250–300 мл воды.



Особенности терапии некоторых форм цирроза печени

Причина цирроза печени	Терапия
Вирусный гепатит	Противовирусные средства
Аутоиммунный гепатит	Преднизолон 60-20 мг/сутки (монотерапия) или 5-15 мг/сутки в качестве поддерживающей дозы в сочетании с азатиоприном 25-50 мг/сутки или делагиллом 0,25-0,5г/сутки
Алкогольный гепатит	S-аденозилметионин
Первичный билиарный цирроз	Урсодезоксихолевая кислота
Гемохроматоз	Дефероксамин (десферал, десферин) 500-1000 мг/сутки в/м. Кровопускания Инсулин с учетом выраженности сахарного диабета
Болезнь Вильсона-Коновалова	Пеницилламин (купренил) 1000 мг/сутки

Лечение асцита

Пациентам с асцитом рекомендовано **воздержаться от применения препаратов данных фармакологических групп:**

- * нестероидные противовоспалительные препараты;
- * ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- * антагонисты ангиотензина II;
- * альфа-1-адреноблокаторы;
- * аминогликозиды.

Адекватная диуретическая терапия. Начиная со 2-й степени асцита, в дополнение к диете назначается диуретическая терапия (рис. 1). Пациентам с выраженным асцитом в первые 4–7 дней лечения рекомендуется постельный режим. Цель диуретической терапии – купирование асцита на минимальной дозе диуретических препаратов.

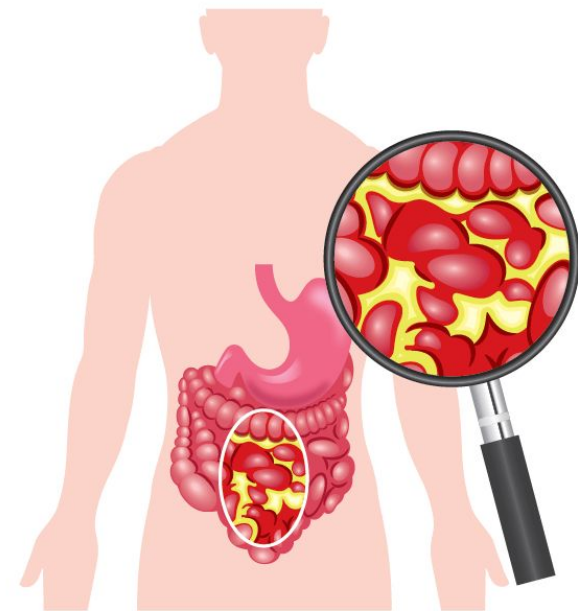
Адекватная антибиотикотерапия. В случае низкого содержания белка в АЖ (< 15 г/л) данное состояние расценивается как фактор риска развития СБП, что требует применения норфлоксацина 400 мг/сут.

Нормализация кишечной флоры. Назначаются препараты лактулозы (суспензия 10–15 мл три раза в сутки) и пробиотики.

Альбумин – основной препарат патогенетической терапии при асците. Показано применение инфузий альбумина при снижении показателя сывороточного альбумина ниже порогового значения (< 35 г/л). Режим дозировки инфузии альбумина зависит от сопутствующих факторов и осложнений.

Лечение спонтанного бактериального перитонита

- * *Антибактериальная терапия* назначается пациентам с собственно СБП и бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции. Препаратом выбора служит антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения цефотаксим, который принимается по 2 г каждые 8 часов в течение 5–7 дней. В зависимости от эпидемических данных возможен подбор эмпирической терапии.
- * *Назначение альбумина* в дозе 1,5 г/кг массы тела (но не более 100 г сухого вещества) в день постановки диагноза и 1 г/кг на 3-й день позволяет снизить смертность при СБП с 30 % до 10 %. Обязательно введение указанных доз альбумина больным с уровнем сывороточного креатинина более 1 мг/дл и билирубина более 4 мг/дл.
- * *Профилактика повторных эпизодов СБП* проводится препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин) постоянно до исчезновения асцита или пересадки печени.

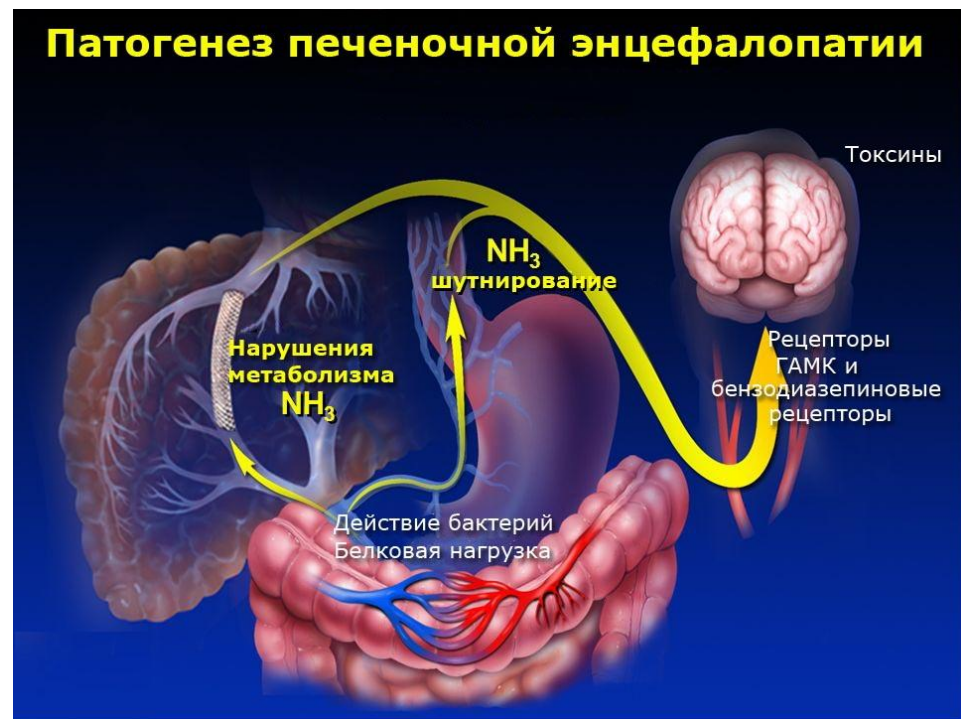


Лечение печеночной энцефалопатии

1. **Устранение этиологического фактора** (например, в случае алкогольного цирроза).

2. **Устранение триггерных и отягощающих факторов ПЭ:** остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции.

3. **Санация кишечника** необходима для удаления азотсодержащих субстанций, что особенно важно в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. В качестве растворов предпочтительнее применение лактулозы (300 мл на 700 мл воды).



Медикаментозная терапия ПЭ

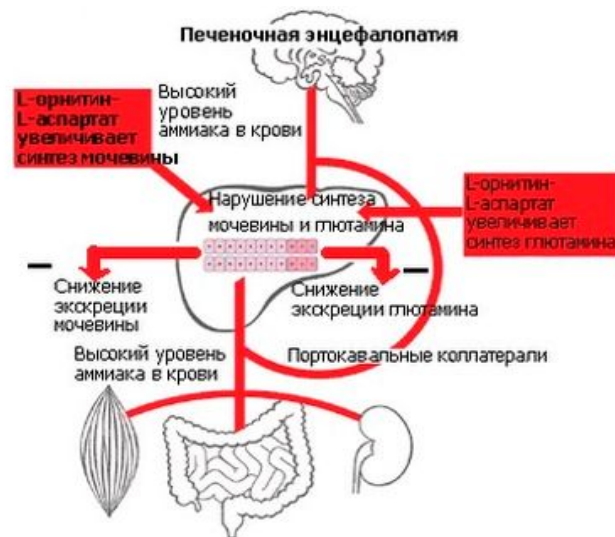
1) связывание аммиака:

а) лактулоза регулярный прием сиропа per os в небольших количествах, рассчитанных индивидуально (в среднем по 25 мл два раза в сутки), до достижения частоты стула 2-3 раз в сутки;

* б) L-орнитин-L-аспартат (Гепамерц) 20-30 г препарата в разведении раствором NaCl 0,9% 200,0–400,0 в течение 7-14 дней. в) комбинация Гепамерца и лактулозы способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови.

2) **подавление аммониепродуцирующей флоры:** антибиотики рифаксимин, неомицин, метронидазол. Предпочтение отдается более современному и безопасному рифаксими́ну-альфа (Альфа Нормикс) 1200 мг/сут (3 таблетки по 200 мг 2 р/день) в течение 7-10 дней, при необходимости постоянно - ежемесячно в течение длительного времени. При эффективности препарата возможно применение малых доз (400 мг/сут) на протяжении нескольких месяцев и даже лет.

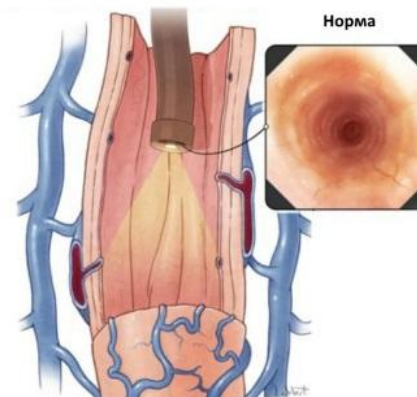
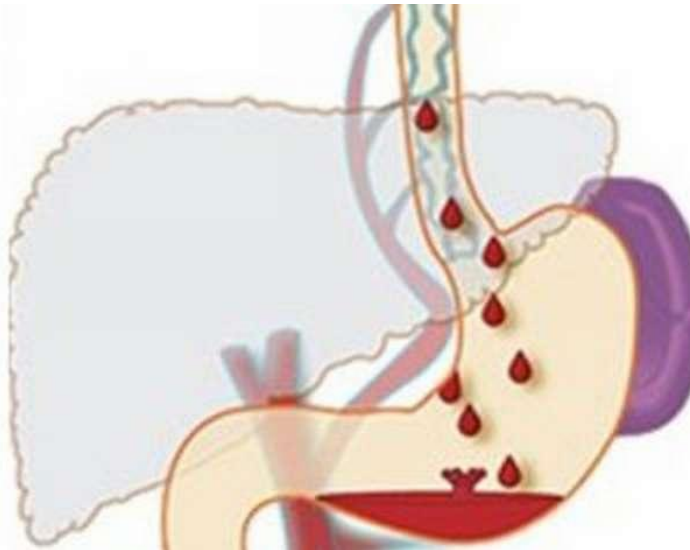
Эффективность терапии
ПЭ определяется по
обратному развитию
клинической симптоматики



Лечение острых варикозных кровотечений

Лечение кровотечения из ВРВ включает:

1. Восполнение объема циркулирующей крови введением свежесзамороженной плазмы.
2. Трансфузия эритромаcсы для поддержания гемоглобина на уровне 80 г/л.
3. Антибиотикотерапия для предупреждения СБП независимо от наличия или отсутствия асцита: норфлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в сутки per os или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в течение 7 дней.
4. Комбинация вазоактивных препаратов (как можно раньше, желательно еще во время транспортировки в клинику) и эндоскопических процедур.





Спасибо за внимание!