

- **Хронические гепатиты и циррозы печени**

- **Лектор : к.м.н, доц. Каф.
Зинчук Людмила Ивановна**

- **Хронический гепатит –
диффузное воспаление
печени,
продолжающееся 6 и
более месяцев без
улучшения**

Этиология гепатитов

- Вирусы гепатитов В, С, Д, G
- Алкоголь
- Лекарства
- Аутоиммунные
- Промышленные и бытовые яды
- Растительные яды

Морфология гепатитов

- Хронический гепатит индекс гистологической активности (ИГА) « индекс Кноделя»

ИГА (баллы)	Диагноз (морфологический)
1-3	«Минимальный» хр. Гепатит («мини»гепатит)
4-8	Слабо выраженный (мягкий) хр. Гепатит
9-12	Умеренный хр. Гепатит
13-18	Тяжелый хр. гепатит

Морфология гепатитов

- Воспаление инфильтрата в портальных трактах (компонент активности) – оценивается от 0 до 4 баллов
- Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов – от 0-4 баллов
- Перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные от 0-10 баллов

- Основными клиническими проявлениями хр. гепатита являются синдромы **ЦИТОЛИЗА** (повреждение гепатоцитов от увеличения проницаемости клеточной мембраны до гибели клеток) и **МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ** определяющий активность процесса в печени (инфильтрация и некроз)

Клинические проявления цитоллиза

1. Астенический синдром
2. Диспептический синдром
3. Болевой синдром
4. Синдром ПЧН :
 - Снижение синтеза альбуминов, факторов свертывания, витаминов, мочевины и глутамина
 - Снижение метаболизма половых гормонов, билирубина, пирогенных веществ

Лабораторные маркеры цитолиза

I « Прямые признаки» :

- Повышение АЛТ и АСТ
 1. до 3 норм- легкая степень
 2. 3-10 норм- средняя степень
 3. Более 10 норм – тяжелый цитолиз
- Повышение гамма –
глутамилтранспептидазы
- Повышение билирубина за счет обеих
фракций, больше связанного
- Повышение сывороточного железа

Лабораторные маркеры цитоллиза

- II маркеры ПКН
- Снижение альбуминов
- Снижение ПТИ, фибриногена
- Снижение холестерина, активности холинестеразы
- Снижение выделения антипирина

Мезенхимально-воспалительный синдром

- **Выражение процессов сенсibilизации иммунокомпетентных клеток и активации ретикулоэндотелиальной системы в ответ на антигенную стимуляцию**

Морфология МВС

- Активация и пролиферация ретикулоэндотелиальных лимфоидных и др. клеток
- Инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами
- Некрозы (фокальные, ступенчатые, мостовидные, субмассивные и массивные)

Клиника МВС

- Повышение температуры
- Суставной синдром (от артралгий до артритов)
- Кожные проявления(сыпи, рецидивирующая пурпура, лишай и др.)
- Генерализованная лимфоаденопатия
- Спленомегалия

Клиника МВС

- Поражение других органов (внепеченочные проявления : гломерулонефрит, тиреоидит, пери – и миокардит, фиброзирующий альвеолит, иридоциклит, синдром Шегрена, аутоиммунная гемолитическая анемия)

Лабораторные маркеры МВС

- Ускорение СОЭ
- Повышение альфа 2 и гамма –глобулинов
- Повышение тимоловой пробы
- Снижение сулемового титра
- Повышение содержания классов Ig в сыворотке крови
- Наличие и диагностический титр антител к субклеточным структурам гепатоцитов

Серологические маркеры вирусных гепатитов

HBV	HBsAg, HBsAb, HbeAg , HbeAb, HbcAb, Ig G, HbcAb Ig M, HBV ДНК
HCV	HCV Ab Ig G, HCV Ab Ig M, HCV РНК
HDV	HDV Ab Ig G, HDV Ab Ig M, HDV РНК

- ***Цирроз печени*** – синдром, которым заканчиваются многие заболевания печени, основным морфологическим признаком которого является утрата дольковой структуры.

Морфологические признаки ЦП

- Облитерация центральной вены, или сужение, или сближение центральных вен нескольких долей
- Облитерация как минимум 3-х портальных полей
- Исчезновение радиально расположенных печеночных балок вследствие некроза гепатоцитов
- Облитерация синусоидов с формированием не идентифицированных внутрипеченочных портопортальных и портокавальных анастомозов
- Отсутствие упорядоченного кровотока в печеночных дольках

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

характеризуется

- Развитием соединительной ткани – СЕПТ
 - активных – развиваются первично
 - пассивных – развиваются на месте некрозов
- Формированием узлов регенерации – псевдодолек: в функциональном отношении псевдодольки не выполняют основные функции печени: обезвреживание и отведение в систему НПВ очищенной в гепатоцитах портальной крови

Движущим механизмом

ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

является

некроз гепатоцитов

- Прогрессирующее течение и плохой прогноз *ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ* обусловлены развитием *гепатоцеллюлярной недостаточности и портальной гипертензии.*
- Это два взаимоотноотягощающих фактора

- Различают два основных вида цирроза:
- Микронодулярный-соединительно тканые септы толщиной до 2 мм, расположены симметрично, захватывают большую часть долек, узлы регенерации, размерами 0,5-1 см, расположены так же регулярно

Микронодулярный цирроз

- Причиной микронодулярного цирроза является в первую очередь алкоголь, промышленные и бытовые яды, некоторые лекарства, наследственные факторы.
- Клинически : Цирроз проявляется портальной гипертензией и прогрессирующей ПЖН

Макронодулярный цирроз

- Формируется на фоне чаще всего вирусных гепатитов (умеренно –активный, высоко-активный); причиной м.б. лекарства,токсические вещества, острое алкогольное поражение, наследственные факторы.
- Соединительно – тканые септы размерами более 2 мм,расположены соответственно зонам некроза (иногда это грубые деформирующие печень шварты);узлы регенерации более 1 см(до 5 см и более) расположены не регулярно

Макронодулярный цирроз

- Поскольку формирование макронодулярного цирроза идет на фоне гепатита, различают активную и неактивную фазу.
- Активность такого ЦП определяется синдромом мезенхимального воспаления и цитолиза.
- Клинические проявления этих синдромов при ЦП характеризуются скудной картиной и умеренными лабораторными отклонениями. В активную фазу может отсутствовать температура или быть не постоянный субфебрилитет, отсутствовать поражение суставов, кожи и др. органов.

Макронодулярный цирроз

- Лабораторные маркеры цитолиза выражены умеренно(увеличение в 2-3 раза) при активном воспалительном процессе в печени. Эту ситуацию можно объяснить уменьшением функционирующей печеночной ткани, поэтому степень цитолиза при циррозе печени не отражает степень активности
- Показатели МВС также не равнозначны степени воспалительной реакции в печени (СОЭ, альфа -2 , гамма – глобулины, Тимоловая проба)Определение активности цирроза печени требует гистологической верификации.

ПЕЧЕНОЧНО- КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- Снижение синтеза альбуминов (снижение трофического статуса, отеки, асцит)

Общий белок 65-85г/л

Альбумины больше 55%

$$\frac{65 \times 55}{100} = 35,75$$

100

35 г/л – минимальное количество альбуминов, обеспечивающее метаболические процессы

ПЕЧЕНОЧНО- КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- Снижение синтеза факторов свертывания – *геморрагический синдром*: беспричинная синяковость, кровоточивость десен, кровотечения носовые, маточные, прямокишечные, пищеводные
- ПТИ менее 80%
- Фибриноген менее 2г/л

ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

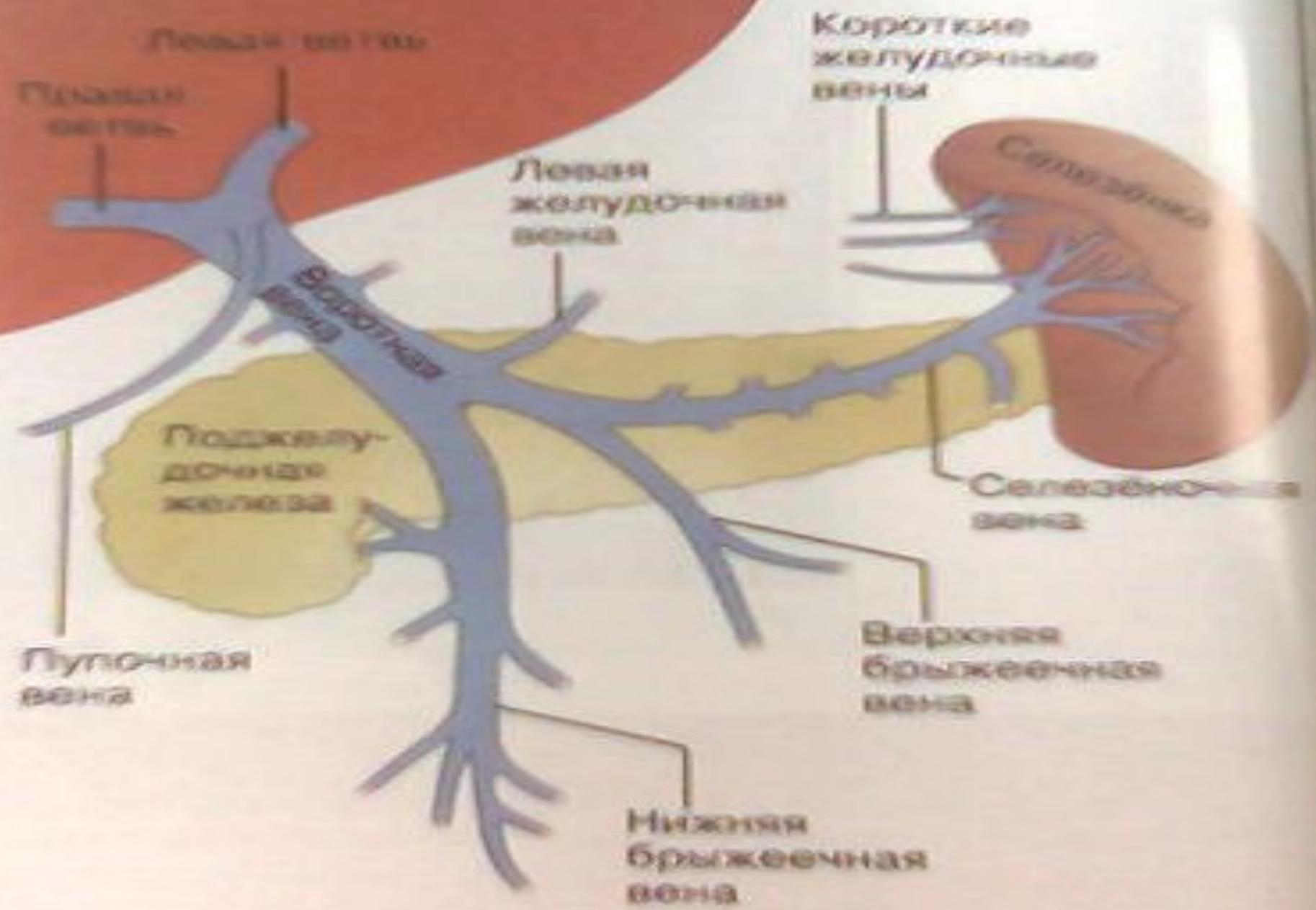
- Снижение метаболизма половых гормонов: снижение либидо, потенции, гинекомастия, атрофия яичек, нарушение МЦ, сосудистые звездочки
- Нарушение обмена билирубина – постмикросомальная желтуха, обусловленная некрозом гепатоцитов или повышением проницаемости мембраны гепатоцитов
- Нарушение метаболизма пирогенных веществ

ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- Снижение синтеза холестерина – самый поздний признак ПЖН. Прогрессирующее снижение холестерина – плохой прогностический признак
- Содержание холестерина менее 3 ммоль/л

ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

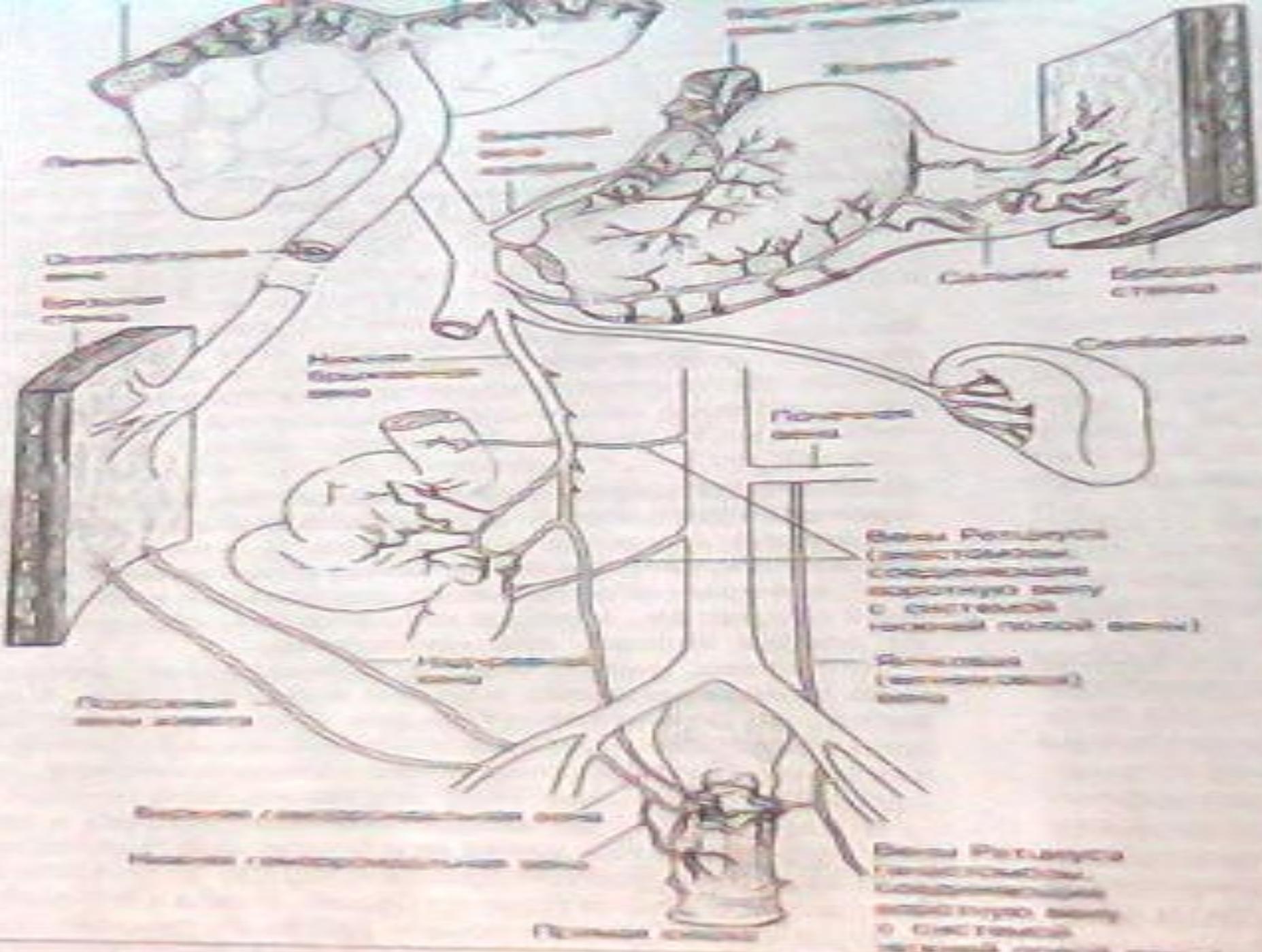
- Снижение обезвреживания аммиака с накоплением его в крови, проникновением через ГЭБ и развитием печеночной энцефалопатии
- Аммиак крови более 72 мкмоль/л



ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

При ЦП нарушение оттока на уровне
центральной вены и более крупных вен
печени –

*ПОСТСИНУСОИДАЛЬНЫЙ
ПОРТАЛЬНЫЙ БЛОК*



ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

- Асцит
- Спленомегалия
- Раскрытие портокавальных анастомозов:
 - варикоз вен пищевода и кардиального отдела желудка
 - варикоз вен передней брюшной стенки
 - варикоз вен прямой кишки

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

- Нормальное давление в портальной вене и ее ветвях – 5-10 мм.рт. ст.
- При давлении более 10 мм.рт.ст. расширяется воротная, селезеночная, верхняя и нижняя брыжжеечная вены, при дальнейшем нарастании давления кровь сбрасывается в анастомозы минуя печень, что вызывает развитие *ЭНДОТОКСЕМИИ*

ДИАГНОСТИКА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- Осмотр: расширение подкожных вен передней брюшной стенки, асцит
- Пальпация: увеличение селезенки, асцит
- Перкуссия: асцит
- Пальцевое исследование прямой кишки – варикоз вен

Размеры печени при ПГ могут быть различными: увеличенными, нормальными или уменьшенными, поэтому размеры печени не являются критериями портальной гипертензии

ДИАГНОСТИКА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- ЭГДФС, рентгеноскопия и графия пищевода и желудка: варикоз вен пищевода и кардиального отдела желудка
- УЗИ: наличие асцита, спленомегалия (более 50 см²), расширение калибра воротной (более 13 мм) и селезеночной (более 8 мм) вен.
- Допплеровское УЗИ: определяет степень кровотока через печень и объем крови, сбрасываемой через анастомозы

Основные причины, утяжеляющие течение ЦП

- Энцефалопатия (кома)
- Кровотечения
- Инфекции (СБП, пневмонии, пиелонефрит, сепсис)
- Гепаторенальный синдром

Критерии ЦП (по Чайлд-Пью)

	билирубин ммоль/л	альбумин г/л	ЭП	асцит	питание
■ 1 балл	меньше 25	больше 35	-----	-----	норма
■ 2 балла	25-50	30-35	латентная	умер.	атрофия
■ 3 балла	больше 50	меньше 30	1-4 стадия (кома)	резист.	истощение

Лечение ЦП

- Радикальное – пересадка печени
- Симптоматическое :
 - лечение печеночных синдромов
 - снижение нагрузки на больную печень
 - улучшение функционального состояния гепатоцитов

Лечении ПЖН

- Устранение ПЖН путем замещения недостающих факторов вырабатываемых печенью.
- Восполнение альбуминов
Лечебные специализированные питательные смеси :Нутриэн-гепа, Гепатен, Гепамен, содержат аминокислоты, которым не требуются ферментная обработка в просвете кишечника, а так же среднецепочные ЖК которые всасываются без формирования хиломикронов и присутствия ферментов.

Лечение

- Растворы А\К с разветвленной боковой цепью (валин, лейцин, изолейцин)- аминостерил-гепа, гепастерил вводятся в\в капельно
- Бессолевым человеческий альбумин 100-200 мл через 2-3 дня в\в капельно.

- **Важно добиться повышения альбуминов хотя бы до 27-29г\л, тогда прекращается выпотевание плазмы через сосудистую стенку, уменьшаются отеки и асцит.**

Лечение ПЖН

- Восполнение факторов свертывания:
 - свежезамороженная плазма – в\в
 - викасол 4-6-8 мл в\в струйно в течение 5 дней
 - средства улучшающие микроциркуляцию: *трентал, пентоксифиллин, эуфиллин, дицинон*
 - гепатопротекторы

ГЕПТРАЛ

Оригинальный адеметионин

10 ЛЕТ В РОССИИ



Единственный эффективный и безопасный гепатопротектор с антидепрессивной активностью.

Препарат имеет две точки приложения ЦНС и печень.

Abbott

ГЕПТРАЛ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ДОНОР

- Содержится во всех средах организма
- Синтезируется в печени из аденозина и метионина
- Ежедневно образуется 8 г эндогенного адеметионина

ГЕПТРАЛ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ДОНОР

- При всех заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом, имеет место дефицит адеметионина – чрезвычайно важного химически активного соединения, играющего ключевую роль во всех метаболических процессах организма
Волчкова Е.В.2002.

ГЕПТРАЛ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ДОНОР

- Гептрал восполняет дефицит адеметионина, выполняя «заместительную» роль, обладает «физиологическим» механизмом действия

ГЕПТРАЛ

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

■ Трансметилирование

Синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот,
фосфолипидов, нейромедиаторов

- Восстановление текучести и поляризации клеточной мембраны
- Обеспечение молекулярного транспорта
- Деление и дифференцировка клеток
- Восстановление активности ферментных систем
- Синтез желчи

ГЕПТРАЛ УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

■ Аминопропилирование

Синтез полиаминов:
путресцина, спермидина, спермина

- Формирование структуры рибосом
- Пролиферация гепатоцитов
- Регенерация печени
- Регенерация нервов и восстановление синаптической передачи

Инструкция по применению Гептрала в России 26.04.2004

Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В. Экспериментальная и клин. Гастроэнтерология, № 2, 2002

ГЕПТРАЛ УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

■ Транссульфурирование

Синтез Цистеина – предшественника Глутатиона, Таурина,
Сульфатов, Коэнзима-А

- Глутатион - антиоксидантная защита и детоксикация
- Таурин - увеличение растворимости желчных кислот и снижение их токсичности
- Синтез стероидов и мукополисахаридов
- Синтез ацетилхолина и желчных кислот

ГЕПТРАЛ ПОКАЗАНИЯ

- Внутрипеченочный холестаза:



Вирусные гепатиты



Хронические гепатиты и циррозы печени



Токсические поражения печени, в т.ч.
алкогольные



Лекарственные поражения печени (антибиотики,
онколитики, противотуберкулезные,
противовирусные препараты, трициклические
антидепрессанты, пероральные контрацептивы)

- Хронический бескаменный холецистит, холангит

ГЕПТРАЛ ПОКАЗАНИЯ

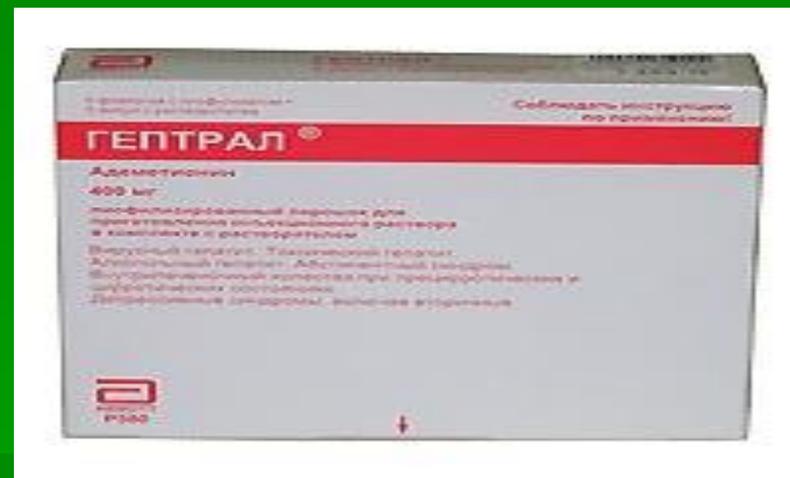
- **Энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.)**
- **Депрессии (в т.ч. вторичная)**
- **Абстинентный синдром (алкоголизм, опиоидная наркомания и др.)**

ГЕПТРАЛ

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамические Эффекты

- Детоксицирующий
- Антиоксидантный
- Холеретический
- Холекинетический
- Регенерирующий
- Антифиброзирующий
- Нейропротективный



ГЕПТРАЛ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Гиперчувствительность к препарату**
- **Беременность (1-2 триместр), период лактации**
- **Возраст до 18 лет**

ГЕПТРАЛ ДОЗИРОВАНИЕ

- **Внутри** 800 – 1600 мг/сут от 2-4 нед до 3-х и более мес
- **При необходимости интенсивной терапии**
 - 1 этап лечения:** в первые 2-3 недели лечения 400 мг – 800 мг в сутки в/в капельно или в/м. Порошок растворяют только в специально прилагаемом растворителе (р-р L-лизина).
 - 2 этап лечения:** поддерживающая терапия –800-1600 мг внутри между приемами пищи от 2-4 нед до 3-х и более мес
- Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая; желательно их принимать в первой половине дня

АНТИОКСИДАНТНОЕ И РЕГЕНИРИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕПТРАЛА

- **Гептрал, восстанавливая синтез глутатиона, снижает накопление коллагена в печени (соединительной ткани), и, как следствие, уменьшает возможность развития цирроза печени, способствует подавлению воспалительно-некротической реакции в печени, стимулирует процессы регенерации и снижает риск злокачественной трансформации гепатоцитов**

ГЕПТРАЛ ПОВЫШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ АБП

- На фоне применения адеметионина двухлетняя выживаемость больных алкогольным циррозом составила **90%** против 73% в контрольной группе ($p < 0.05$)

Mato J.M. et. al., 1996, 1997

УРСОСАН, УРСОФАЛЬК

- **Активное вещество:**

урсодеоксихолевая кислота

- **УДХК** – лекарственный препарат, применяемый для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей и позволяющее воздействовать сразу на несколько патогенетических механизмов

ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ

УРСОСАН, УРСОФАЛЬК

I. Антихолестатический блок

- Антихолестатический
- Литолитический
- Гипохолестеринемический

II. Гепатопротективный блок

- Гепатопротективный
- Цитопротективный
- Антифибротический
- Иммуномодулирующий
- Антиоксидантный
- Регуляция апоптоза

Антиапоптотический эффект в отношении клеток печени и желчевыводящих путей

Стимуляция апоптоза в слизистой толстого кишечника

ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ УДХК

Гепатопротективный блок (1)

1. Гепатопротективный эффект

Защищает клетки печени от
гепатотоксичных факторов

МЕХАНИЗМ

УДХК образует двойные молекулы, которые встраиваются в фосфолипидный биослой мембраны гепатоцитов

РЕЗУЛЬТАТ

стабилизация структуры мембраны гепатоцитов

ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ УДХК

Гепатопротективный блок (2)

2. Цитопротективный эффект

Защищает клетки желчных протоков и эпителиоциты слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов

МЕХАНИЗМЫ

- УДХК встраивается в клеточные мембраны холангиоцитов и эпителиоцитов → стабилизация структуры → повышение устойчивости к повреждающим факторам
- УДХК образует смешанные мицеллы с токсичными желчными кислотами (хенодеоксихолевой, литохолевой, деоксихолевой) и предупреждает их повреждающее действие на клетки

В центре такой мицеллы находятся аполярные токсичные желчные кислоты

снаружи – полярная УДХК



ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ УДХК

Гепатопротективный блок (6)

6. Регулирует процессы апоптоза

- I. Подавляет избыточный апоптоз клеток печени и желчных путей
- II. Стимулирует апоптоз в слизистой толстой кишки и предупреждает развитие колоректального рака

УРСОСАН, УРСОФАЛЬК

**Средняя терапевтическая доза
составляет**

10 – 15 мг/кг в сутки

ХОФИТОЛ

ХОФИТОЛ – ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ЯВЛЯЕТСЯ
ВЯТЯЖКОЙ ИЗ ВОДНОГО ЭКСТРАКТА СОКА
СВЕЖИХ ЛИСТЬЕВ АРТИШОКОВ

ХОФИТОЛ ШИРОКО ПРИМЕНЯЕТСЯ
В ЕВРОПЕ И ВО ВСЕМ МИРЕ С **1924** г.

В РОССИИ С **1960** г.

Основные клинические эффекты хофитола

- Выраженный гепатопротектор: обладает мощным антиоксидативным действием
- Увеличивает отток желчи: объем выделяемой желчи увеличивается на 30%
- Улучшает антитоксическую функцию печени , способствует выведению из организма токсинов (в т.ч. алкоголя, алколоидов, солей тяжелых металлов)
- Обладает гипоазотемическим действием, в результате улучшения клубочковой фильтрации почек
 - Снижает уровень холестерина, за счет нормализации внутриклеточного обмена фосфолипидов и увеличения холереза



Холеретическое действие Хофитола

Нормализует процессы желчеобразования и желчеотделения



Объем выделяемой желчи увеличивается на **30%** Секреция солей желчных кислот на **15%**



Нормализуется тонус желчного пузыря и желчных путей



Купирование воспалительных процессов в желчевыводящих путях



ДЕЙСТВИЕ ХОФИТОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВОГО И АЗОТИСТОГО ОБМЕНА

- ПОВЫШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО БЕЛКА ПЛАЗМЫ КРОВИ
- УВЕЛИЧИВАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ АЛЬБУМИНОВ, НОРМАЛИЗУЕТ А/Г (альбумино-глобулинового соотношения)
- УМЕНЬШАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ КРЕАТИНИНА И МОЧЕВИНЫ В РЕЗУЛЬТАТЕ УЛУЧШЕНИЯ БЕЛКОВО-СИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Показания

- острые и хронические гепатиты различной этиологии (в т.ч. инфекционные)

- жировой гепатоз

- холестаза

- цирроз печени



- алкогольная болезнь печени

- дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу

- хроническая подострая печеночная и почечная недостаточность

- нарушения липидного обмена

- токсикозы беременных

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ:

- ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УСТАНОВЛИВАЮТ ИНДИВИДУАЛЬНО, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАНИЙ
- ОБЫЧНО ВЗРОСЛЫМ НАЗНАЧАЮТ ПО **2-3** ТАБ. **3** РАЗА В СУТКИ ПЕРЕД ЕДОЙ /КУРС ЛЕЧЕНИЯ **10-20** дней/
- ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ НАЗНАЧАЮТ В/В ИЛИ В/М ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПО **5-10** МЛ В СУТКИ В ТЕЧЕНИЕ **8-15** ДНЕЙ
- ДЕТЯМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА НАЗНАЧАЮТ ПО **1-2** ТАБ. **3** РАЗА В СУТКИ ПЕРЕД ЕДОЙ, ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ В/В ИЛИ В/М ВВЕДЕНИЯ ХОФИТОЛ НАЗНАЧАЮТ ИЗ РАСЧЕТА ВОЗРАСТНЫХ ДОЗИРОВОК



Метаболические эффекты ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

2. Тиоктовая кислота является антиоксидантом, благодаря присутствию тиоловых групп;
- поддерживает другие звенья антиоксидантной защиты в активном состоянии, обеспечивает физиологическое равновесие в системе глутатиона и убихинона (Q-ЭНЗИМ)



Применение Тиоктовой кислоты в гастроэнтерологии

При:

- Жировом гепатозе
- Алкогольном стеатогепатите
- Гепатите (в т.ч. гепатит С)
- Циррозе печени
- Острой и хронической печеночной недостаточности

Достаточно 600 мг/сутки (1 ампула Тиоктацида) или 1800мг/сут per os (3 таблетки Тиоктацида БВ)



Применение Тиоктовой кислоты в гастроэнтерологии рекомендации Фреда Бартера

При острой печеночной недостаточности (отравлении грибами) ТИОКТАЦИД вводится в/в в дозе 600мг.

При вирусном гепатите (С) и циррозе печени рекомендован ТИОКТАЦИД в дозе 600мг/сут, силимарин 900мг/сут(по 300 мг на прием) и 400 мг. селенметионина /сут в 2 приема

Лечение ПГ

- Снижение внутрипортального давления:
 - неселективные В-блокаторы:
анаприлин, обзидан(назначаются с начальной дозы 10 мг, доза наращивается постепенно до максимальной 40 мг;обязательно контролируется пульс (не менее 60 уд.в мин) и АД (систолическое не менее 100мм.рт.ст)
 - нитраты: *нитросорбид, мономак применяются в стандартных дозах.Нередко применяется комбинация В-блокаторов (50% дозы) и нитратов (50% дозы). Такая комбинация особенно целесообразна у лиц пожилого возраста.*

Лечение ПГ

- Восполнение альбуминов
- Мочегонные: начинают с калийсберегающих :
Верошпирон начальная доза 100мг, эффективность препарата оценивается по соотношению всей потребленной жидкости за сутки и выделенной мочи ,последняя не должна превышать потребленную жидкость более чем на 500 мл,максимальная доза верошпирона 200мг в сутки, при неэффективности этой дозы переходят или присоединяют петлевые диуретики:триампур, урегит, фуросемид.

Возможные осложнения диуретической терапии

- Спиронолактоны:
 - гиперкалиемия и метаболический ацидоз *часто*
 - гинекомастия *часто*
 - азотемия *редко*
- Петлевые диуретики:
 - гипокалиемия и метаболич. ацидоз *часто*
 - ототоксичность *часто*
 - азотемия *часто*

Печеночная энцефалопатия

- ПЭ – обратимое нарушение деятельности ЦНС, в основе которого лежит печеночно-клеточная недостаточность (некроз или шунт крови)

Печеночная энцефалопатия

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
(массивный некроз
гепатоцитов)

ВИРУСНЫЕ,
ТОКСИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

ХРОНИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ
и/или
ПОРЦИОННОЕ
ПОРАЖЕНИЕ

ЦИРРОЗЫ
ПЕЧЕНИ

Причины печеночной энцефалопатии

2.Хроническая прогрессирующая печеночная недостаточность

Цирроз печени и факторы, усугубляющие его течение (Выживаемость – 70-80%)

- Кровотечения
 - Варикозно расширенные вены пищевода и желудка
 - Гастродуоденальные язвы
 - Разрывы при с-ме Мэллори-Вейса
- Нарушение водно-электролитного баланса
 - Форсированный диурез
 - Рвота
 - Диарея
 - Парацентез

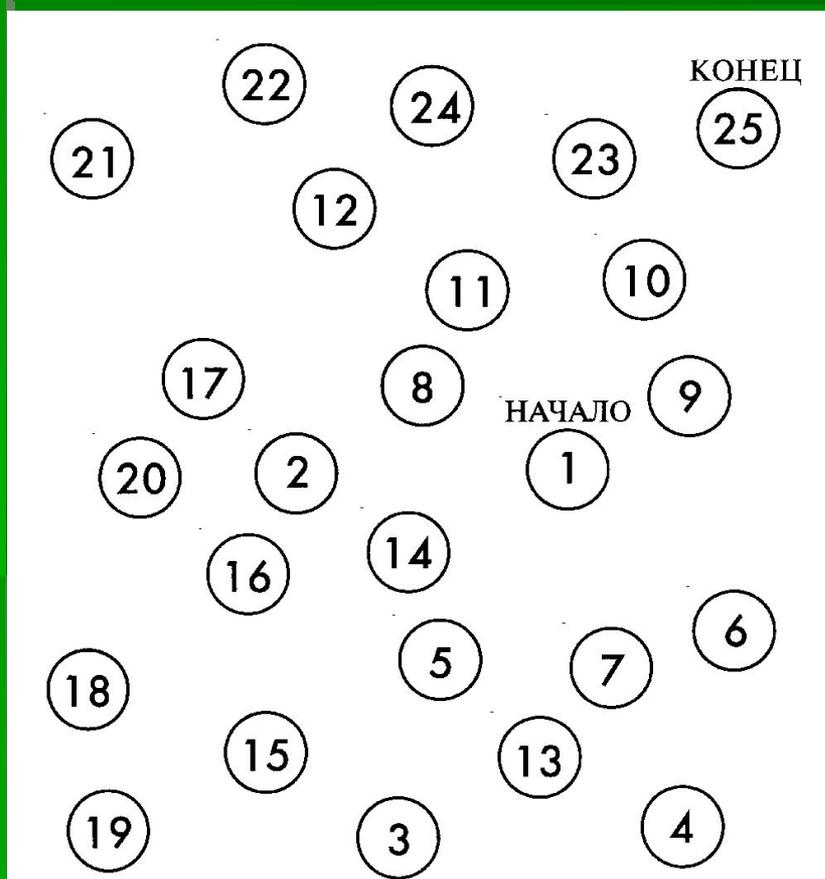
Причины печеночной энцефалопатии

- Инфекции
 - Спонтанный бактериальный перитонит
 - Инфекция мочевыводящих путей
 - Бронхолегочная инфекция
- Воспалительные заболевания кишечника
- Алкогольные эксцессы
- Хирургические операции
- Лекарства: опиаты, бензодиазепины, барбитураты

Стадии печеночной энцефалопатии

	ПСИХИЧЕСКИЙ СТАТУС	ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ
СК	Возможны нарушения при выполнении обычной работы, снижение способности к вождению	Нарушение выполнения стандартизированных психомоторных тестов (тест линий и тест чисел)
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, нарушение ритма сна	Легкий тремор, нарушения координации, утомляемость, астериксис
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексy (сосательный, хоботковый), атаксическая паратония
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь	Гиперрефлексия, патологические рефлексy (Гордона, Жуковского), миоклонии, гипервентиляция
IV	Кома	Децеребрационная ригидность, окулоцефалический феномен, отсутствие ответа на все раздражители

Диагностика скрытой стадии ЭП



 фамилия, имя, отчество

 год рождения

« _____ » _____ 200__ г.

 время выполнения теста (сек.) и
 последняя цифра

 образец почерка (имя, отчество)

ТЕСТ НА ЦИФРОВУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

Время, сек	Стадия энцефалопатии
< 40	нет энцефалопатии
40-60	латентная энцефалопатия
61-90	I, I-II
91-120	II
121-150	II-III
>150	III

Профилактика ЭП

- При появлении ПЖН: снижение альбуминов менее 35 г/л, снижение факторов свертывания
 - *ЛАКТУЛОЗА*
 - антибиотики при наличии инфекции
 - гепатопротекторы



Эффекты Лактулозы дюфалак, нормазе, порталак

- Лактулоза в толстой кишке частично расщепляется нормальной микрофлорой с образованием КЖК
- КЖК используются колоноцитами для питания и регенерации.



Эффекты Лактулозы дюфалак, нормазе, порталак

- сорбция аммиака, фенолов, меркаптанов и др. веществ, вызывающих токсемию.
- дезинтоксикационное воздействие



Эффекты Лактулозы дюфалак, нормазе, порталак

- Снижение РН в просвете кишечника ниже 4,0
- Угнетение размножения протеолитической (патогенной флоры) за счет образования отрицательно—заряженных молекул : пропионовой, уксусной, масляной, молочной кислот (КЖК).



Эффекты Лактулозы дюфалак, нормазе, порталак

**Лактулоза – осмолярное
вещество, чем объясняется
ее слабительный эффект**



Способы применения лактолозы при печеночной

1. Внутрь:

Суточная доза 30-120 мл. в день, разделенная на 2-3 приема.

Доза подбирается индивидуально до достижения жидкого стула.

2. В клизмах:

150 - 300мл лактулозы разводят 700мл воды.

Необходимо заполнение всех отделов толстой кишки (до слепой кишки).

Частота применения устанавливается индивидуально.

энцефалопатии

Показания к профилактическому применению Лактулозы

- Первые признаки ГЦН:
 - снижение альбуминов (ниже 35 г/л)
 - снижение факторов свертывания крови (ПТИ, фибриноген)
 - снижение свертываемости крови и длительности кровотечения
 - упорные запоры при имеющемся заболевании печени



Профилактика печеночной энцефалопатии

✓ Лактулоза (Дюфалак)
15,0-60,0 г/сутки (добиваться
2-3-кратного опорожнения
кишечника без натуживания,
стул должен быть
кашицеобразный)

Иногда дозы Лактулозы
требуется до 90,0- 120,0 г/сутки



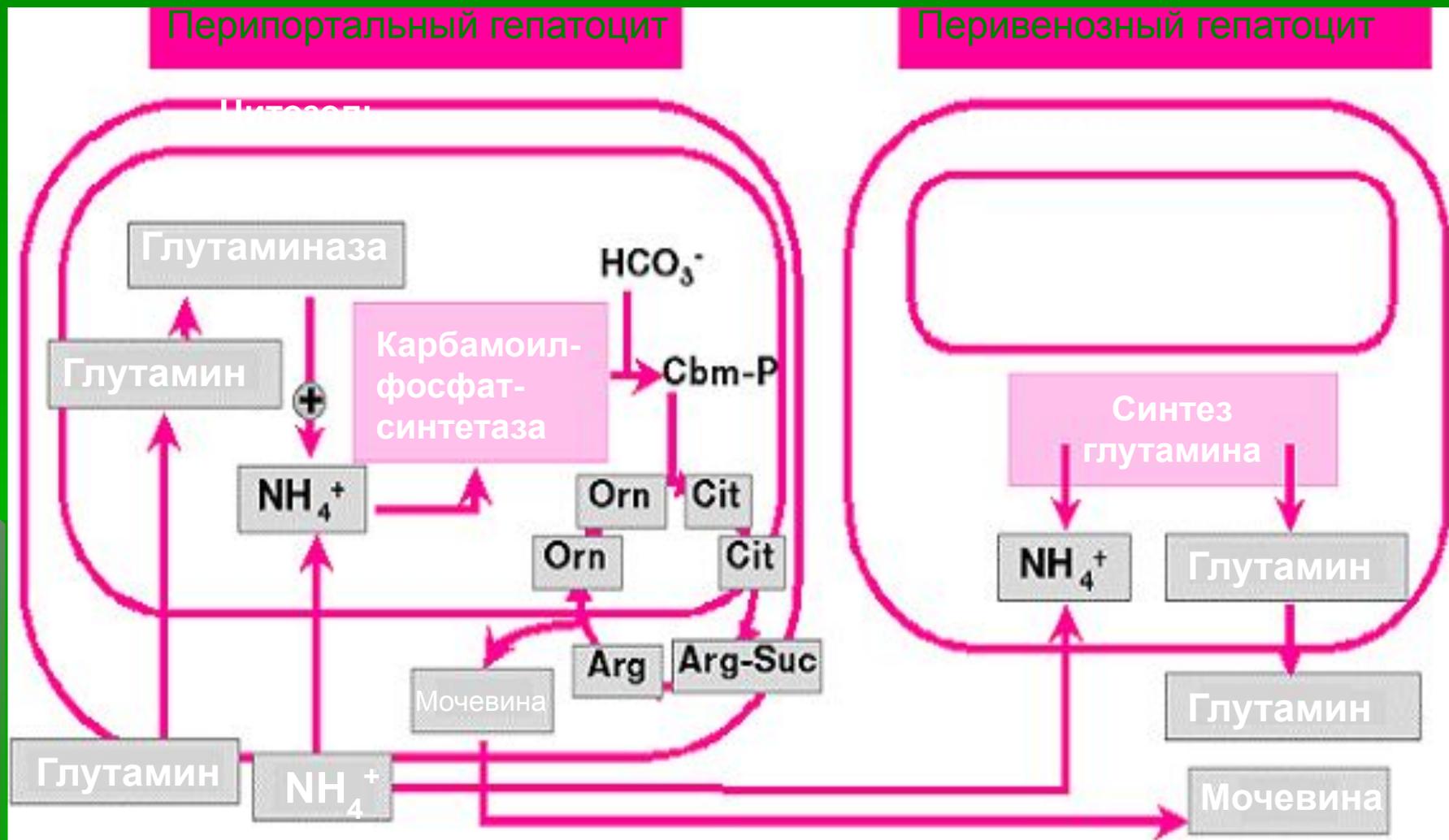
Профилактика печеночной энцефалопатии

- При хорошем эффекте доза Лактулозы уменьшается до минимально – эффективной, обеспечивающей 2-3х кратный мягкий стул
- Препарат принимается пациентом постоянно, допускаются перерывы 2-3 недели

Лечение скрытой ЭП

- Уменьшение в пище белка до 1г на 1кг не менее 60 г в сутки
- *Лактулоза*
- *Гепта-мерц* при скрытой стадии- внутрь, при явной – в/в
- *Антибиотики*
- *Гепасол в/в*
- *Гепатопротекторы*

Детоксикация аммиака



Гепа- мерц



Показания

- Жировая дистрофия
- Гепатиты
- Циррозы
- Токсические (лекарственные) поражения печени

Механизм действия

Гепа-Мерц нормализует
дезинтоксикационную
функцию печени

Действующее вещество : L-орнитин-L-аспартат

ГЕПА-МЕРЦ

Схема применения

Гранулят

Жировая дистрофия, хронический гепатит
-при выраженной неврологической симптоматике:

3 раза по 2 пакетика гранулята в день

-при средне-выраженных симптомах:

2-3 раза по 1 пакетик гранулята в день

Цирроз с выраженной симптоматикой
(печеночная энцефалопатия):

3 раза по 1-2 пакетика гранулята в день
в зависимости от тяжести заболевания

Концентрат для инфузий

Жировая дистрофия, хронический гепатит
-при выраженной симптоматике
(высокая дозировка):
до 4 ампул в день

Цирроз со средне-выраженной симптоматикой:

1-4 ампулы в день

Цирроз с выраженной симптоматикой
(печеночная энцефалопатия) с
расстройствами сознания (пре-кома)
или коматозное состояние:
до 8 ампул в день

Гепамерц



Противопоказания

Выраженная почечная недостаточность
(концентрация креатинина более
3 мг\100мл)

Побочное действие

(тошнота, рвота) скорость в\в введения не
более 40 капель в мин.

**СЕЛЕКТИВНЫЙ КИШЕЧНЫЙ АНТИБИОТИК
ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ**

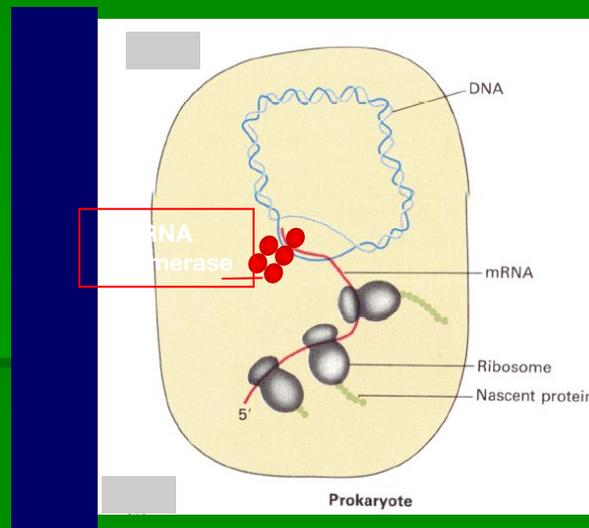


РИФАКСИМИН

механизм действия

Ингибирует синтез бактериальной РНК

Необратимо связываясь с бактериальной ДНК-зависимой РНК
полимеразой



Рифаксимин оказывает бактерицидное действие

РИФАКСИМИН:

основные свойства

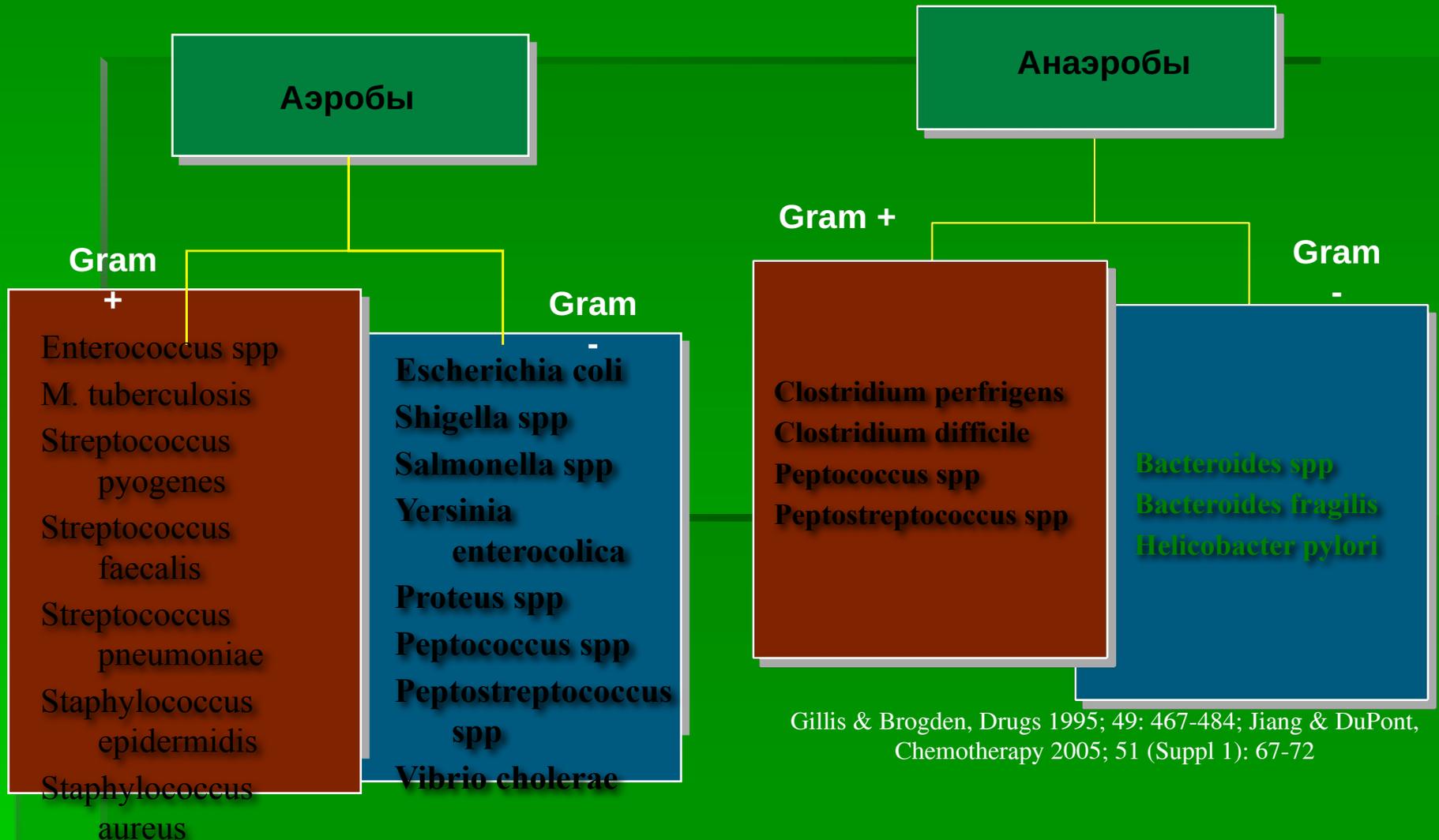
Практически не всасывается в кровь при пероральном приеме внутрь (<1%), достигает высокого уровня концентрации в слизистой оболочке ЖКТ (> 8,000 мкг/г)

Превосходный профиль безопасности благодаря незначительному всасыванию в кишечнике

Широкий антибактериальный спектр действия *большинство грам+ и грам- бактерий*, как аэробных, так и анаэробных

Селективное действие только на органы ЖКТ

Рифаксимин: спектр антибактериальной активности



Gillis & Brogden, Drugs 1995; 49: 467-484; Jiang & DuPont, Chemotherapy 2005; 51 (Suppl 1): 67-72

Печеночная энцефалопатия

Применение антибиотиков

Препарат	Антибактериальная активность	Доза г/день	Побочные эффекты	Эффективность
Neomycin	аэробы	4-6	нефро/ототоксичность	высокая
Ampicillin	широкий	4	резистентность	высокая
Metronidazole	анаэробы	0,8	Нефротоксичность	Высокая
Paromomycin	широкий	4	нефро/ототоксичность	высокая
Rifaximin	широкий	1,2	Не сообщалось	высокая

Печеночная Энцефалопатия.

- Настоящие терапевтические стратегии для лечения ПЭ направлены на снижение образования и абсорбции образовавшихся в кишечнике нейротоксинов, особенно аммиака.
- Антибиотики ингибируют активность толстокишечных бактерий, и таким образом снижают уровень солей аммония у пациентов с ПЭ.
- Исследовалась эффективность и безопасность рифаксимины 600 мг, 1200 мг и 2400 мг в сутки у пациентов с ЦП и ПЭ в диапазоне от легкой до выраженной степени.
- Изменения индекса портосистемной ЭП (изменение сознания, тест связывания чисел, астериक्सис, средняя частота цикла ЭЭГ, концентрация солей аммония в крови) использовались как основной параметр эффективности.

Williams и соавторы
F. Miglio

Печеночная Энцефалопатия.

- Рифаксимин во всех дозах снижал среднее значение индекса ПСЭП, однако статистически значимое снижение наблюдалось у пациентов, леченных дозой 1200мг и 2400 мг рифаксимины.
- Абсорбция препарата была незначительна, и таким образом, маловероятно, чтобы он имел какие-либо системные эффекты.
- Рифаксимин хорошо переносился, доза 1200 мг является эффективной для лечения ПЭ.

Williams и соавторы
F. Miglio

Печеночная Энцефалопатия.

- Рифаксимин применяется при осложнениях ЦП: спонтанный бактериальный перитонит – Рифаксимин 1200 мг в сутки в течении недели, при необходимости 7-14 дней каждого месяца.
- Гепаторенальный синдром – 1200 мг Рифаксимины.
- Для профилактики – 7-14 дней каждого месяца.
- Острые кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода – 800-1200 мг Рифаксимины в течении недели.

Печеночная Энцефалопатия.

- Рифаксимин назначается при всех формах ПЭ – 1200 мг 7-14 дней, для профилактики – 7-14 дней каждого месяца.
- Кроме того, Рифаксимин назначается для лечения и профилактики осложнений ЦП.

ГЕПАСОЛ А

L-аргинин	28,90 г
L-яблочная кислота	14,70 г
сорбитол	50,00 г
Na ⁺	37,00 ммоль
K ⁺	40,00 ммоль
Cl ⁻	40,00 ммоль
аспарагинат	10,00 ммоль
рибофлавин-натрия фосфат	0,012 г
никотинамид	0,100 г
D-пантенол	0,020 г
пиридоксина гидрохлорид	0,080 г

ГЕПАСОЛ А

✓ Применение

- Индивидуально
- 500 мл ГЕПАСОЛА **А** внутривенно, медленно, со скоростью 40 кап/мин. Повторное введение - через каждые 12 час до исчезновения неврологических СИМПТОМОВ
- Максимально 1,5 г сорбита/кг веса тела/сутки

Эрозивно-язвенные кровотечения при ЦП

- Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, желудка и прямой кишки объясняются двумя факторами: 1. портальной гипертензией (узлы формируются в подслизистом слое, слизистая оболочка отекает и постепенно истончается и разрушается); 2. ПКН – снижение синтеза факторов свертывания
- Кроме того эрозивно-язвенные процессы формируются за счет изменения слизистой и подслизистого слоя вызванных портальной гипертензией (портальная гастропатия, дуоденопатия, энтеропатия)

Эрозивно-язвенные кровотечения при ЦП

- Важным моментом является обнаружение при эндоскопическом исследовании «красных маркеров» -участков гиперемии и отеков над варикозными узлами.Указанные маркеры свидетельствуют о вероятном кровотечении в ближайшее время.
- Кроме того имеет значение снижение фибриногена, ПТИ, удлинение времени свертываемости крови и продолжительности кровотечения.

Профилактика кровотечений

- Снижение внутрипортального давления: *V* блокаторы, нитраты
- Восполнение альбуминов
- Восполнение факторов свертывания
- Контроль состояния слизистой пищевода, желудка, ДПК
- **Назначение ИПП**, антацидов при эрозивно-язвенных процессах
- Эрадикация при наличии НР

Профилактика кровотечений

- Склерозирование варикозно-расширенных узлов (введение вокруг узла этоксисклерола, который вызывает быстрое развитие соединительной ткани и узел постепенно исчезает)
- Лигирование варикозно-расширенных узлов(наложение лигатуры на шейку варикозного узла)
- И в той и другом случае назначение ИПП

Лечение кровотечений

- Продолжающиеся кровотечения:
- нитроглицерин в\в кап. на весь период кровотечения
- А\к кислота 100-200 мл в\в капельно
- Эдоскопическая или оперативное прошивание варикозно-расширенных улов
- Зонд Блекмора
- При необходимости переливание крови.

Профилактика инфекций

- Любое повышение температуры у больного с ЦП – показание к назначению антибиотиков.
- Выбор антибиотика определяется преимущественным местом его действия: плохо всасываемые или выделяющиеся с желчью при необходимости действия в кишечнике (ципрофлоксацин, рифаксимин) или создающие высокую концентрацию в крови при поражении других органов и систем (цефалоспорины 3-4 поколений, фторхинолоны, в т.ч. и резерва, метронидазол парентерально)
- При наличии грибковой инфекции – флуконазол – парентерально.

Коррективы в питании больных с ЦП

- При наличии ВРВП – пища в полупротертом и протертом виде комнатной температуры или холодная
- При наличиии асцита:
 - ограничение соли
 - исключение продуктов, содержащих соду
 - молоко до 250 г. в сутки
 - овощи, фрукты - свежие, отварные, запеченные без ограничения
- Источники белка – мясо, лучше птица, кролик, рыба – 100 г. в день, одно яйцо в день, творог – 100-150 г. в день, молоко, сливки, нежирный сыр.

Спасибо за Внимание!
В медицине скорость
имеет значение

