Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета

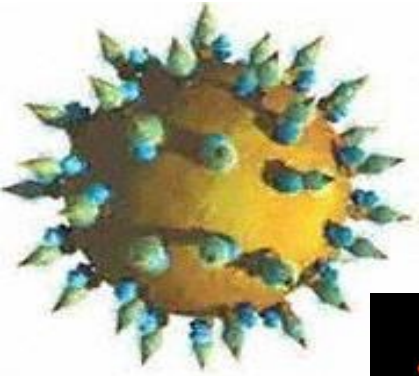
Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
им. М.П. Чумакова
Отдел вирусных гепатитов

Цирроз печени и его осложнения

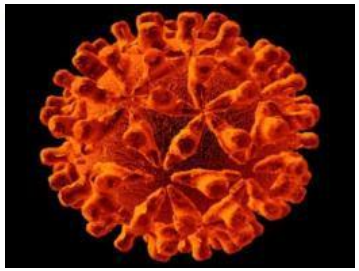
Людмила Юрьевна Ильченко

27 ноября 2015

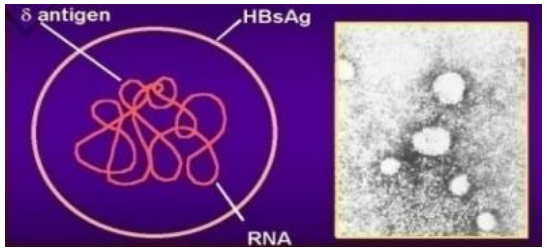
Основные этиологические факторы прогрессирующих заболеваний печени…



HCV



HBV

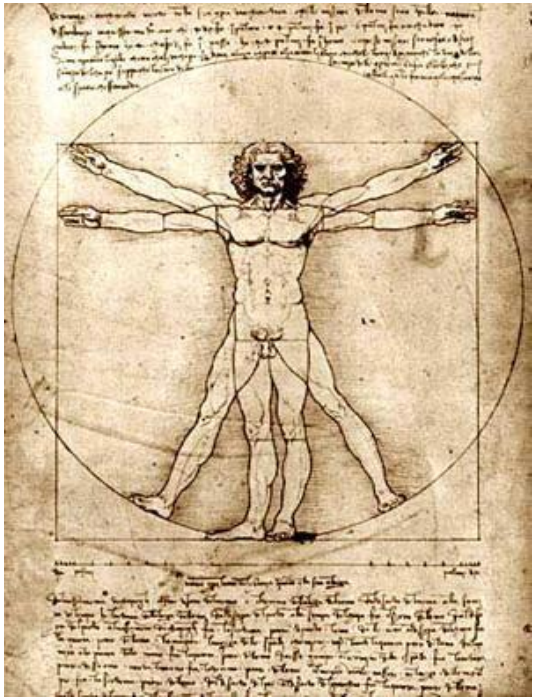


HDV

Алкоголь

НАЖБП

ЛИПП

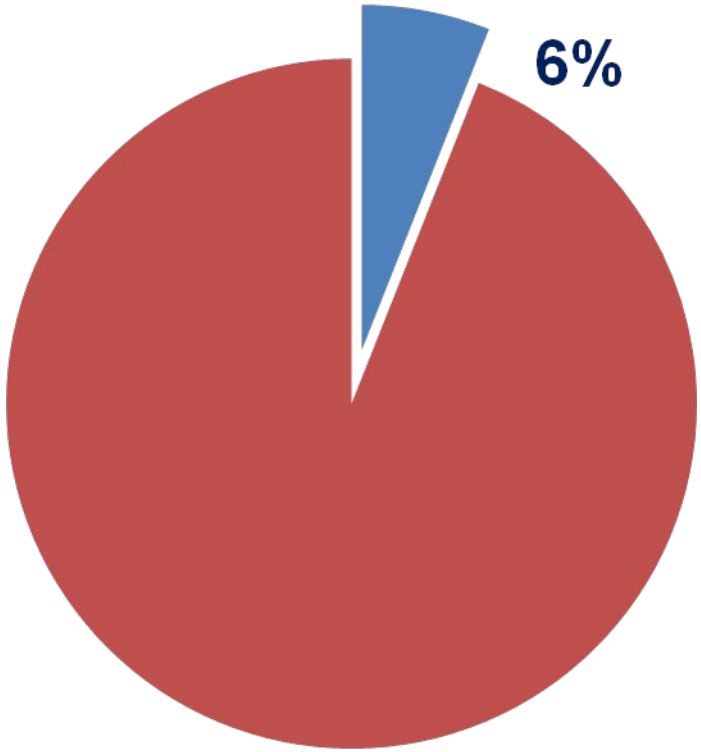


Генетические

Распространенность цирроза печени в странах Евросоюза (n= 507,4 млн.)

Микронодулярный ЦП

Характерна ранняя портальная гипертензия



Макронодулярный ЦП

Характерна ранняя печеночно-клеточная недостаточность

EASL Facts and figures.
http://www.easl.eu/assets/application/files/19d80b59a26a03c_file.pdf

Рейтинг стран мира по уровню потребления алкоголя (n=188)

World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health, 2014

№	СТРАНА	ПОТРЕБЛЕНИЕ, Л
1	Молдова	18.22
2	Чехия	16.45
3	Венгрия	16.27
4	Россия	15.76
……	……	
	Великобритания	13,5
	Франция	13,5
	Германия	13,5
……	……	

Данные 2011 г. URL: http: //www.who.int

В мире
14 -40 случаев ЦП на 100000 населения

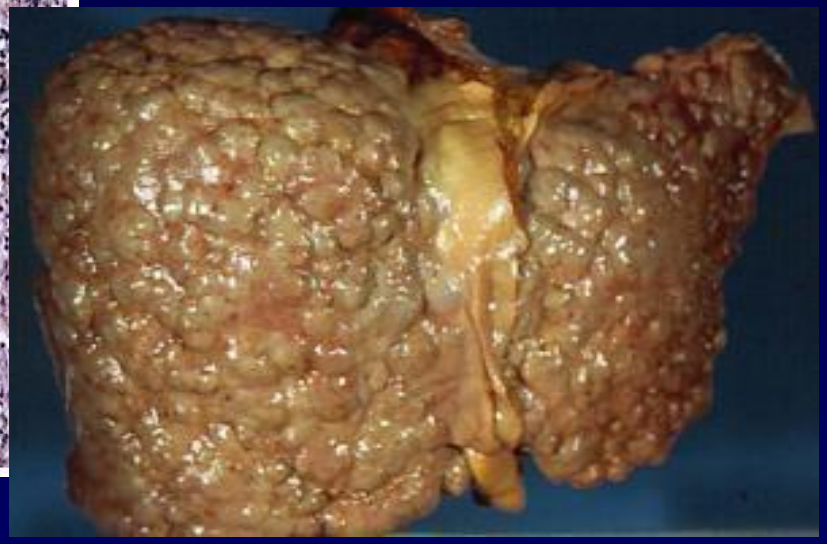
В России
26,2 случав ЦП на 100000 населения

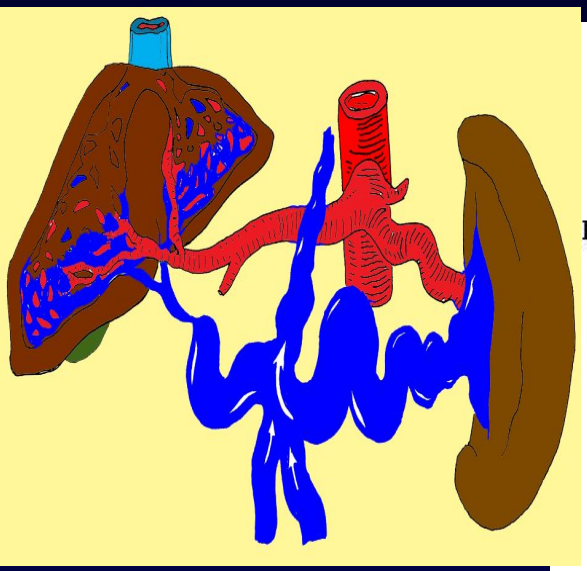
8-е место среди самых распространенный причин смертности в США,
9-е – в странах ЕС,
6-е – в РФ

Цирроз печени (ЦП) – kirros (янтарный, рыжий)

Р. Лаэннек, 1819 г.

хроническое диффузное заболевание, характеризующееся фиброзом (IV) и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов (ВОЗ)





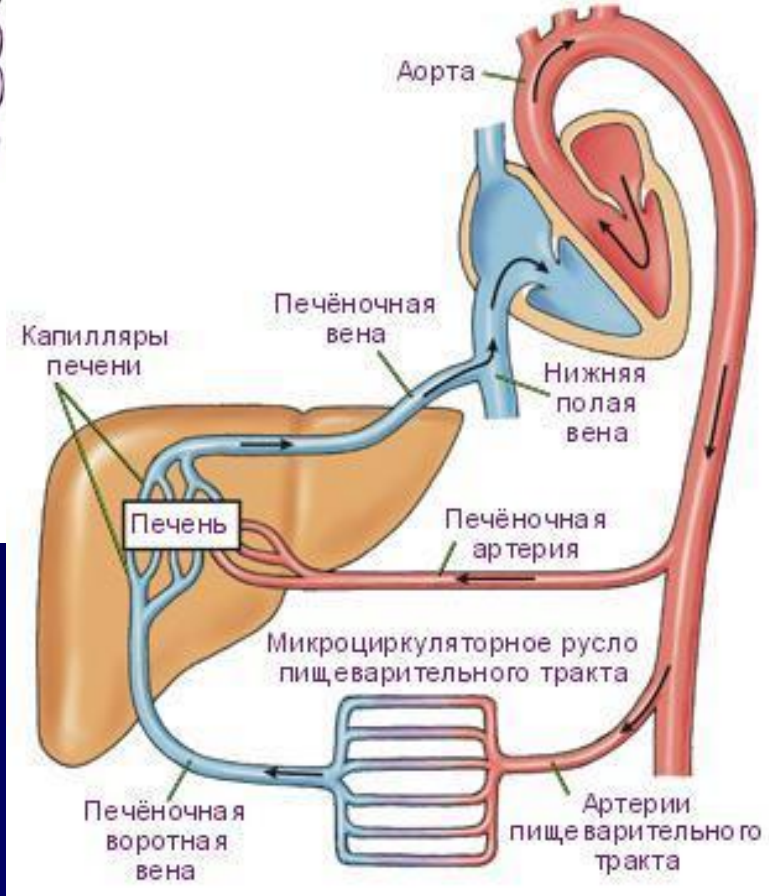
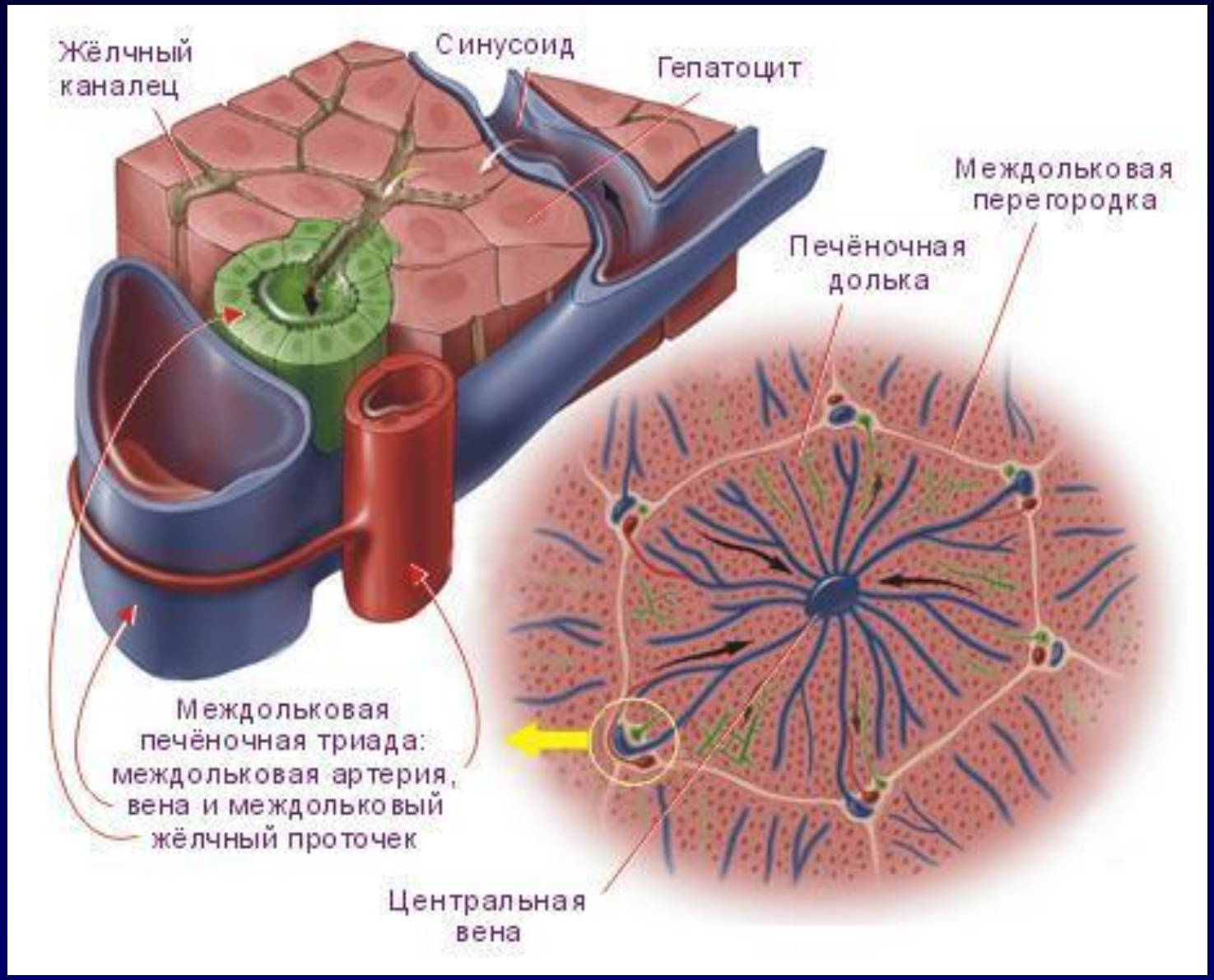


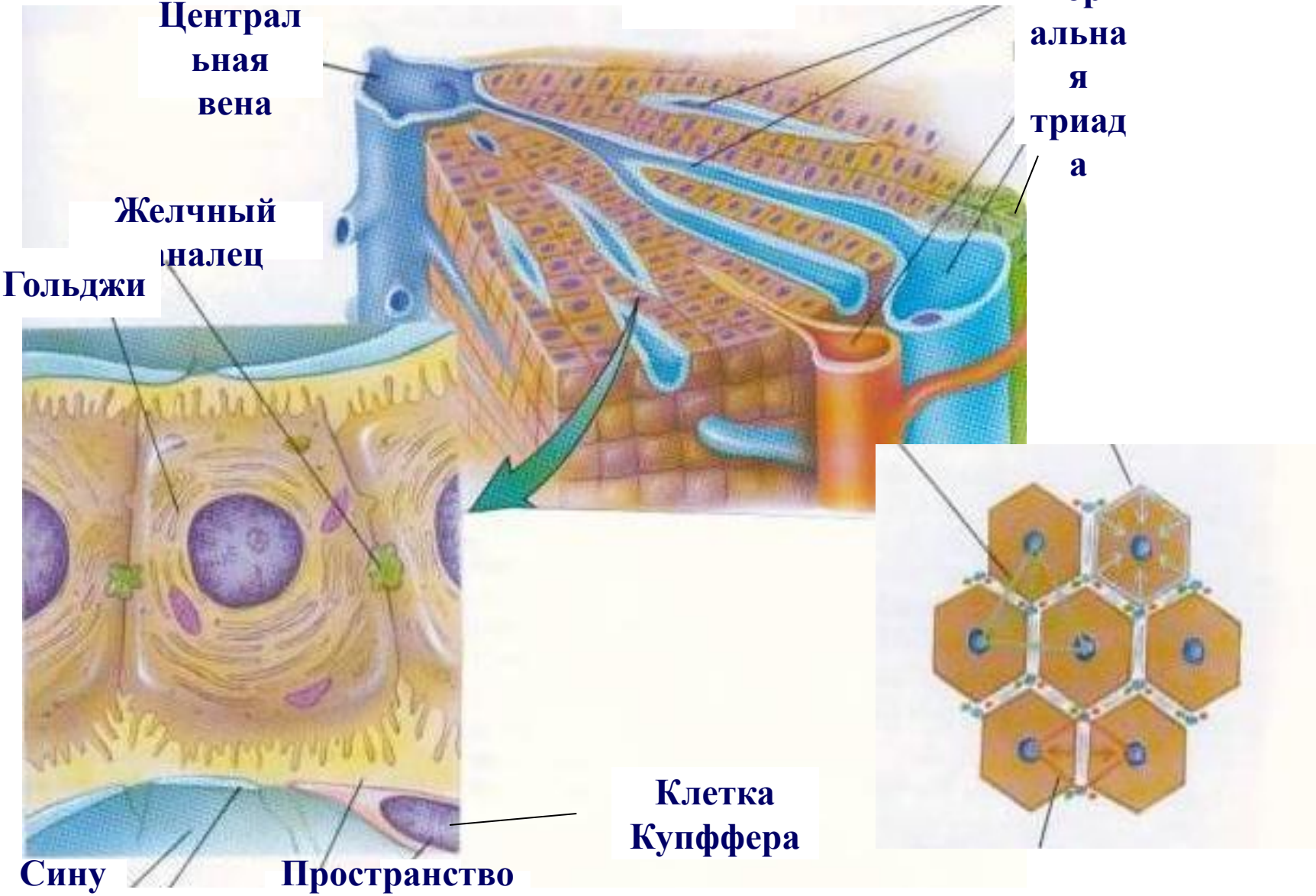
Схема оттока венозной крови от органов ЖКТ в портальную систему

http://cwx.prenhall.com/bookbind/pubbooks

Строение печени



Строение печени



Критерии диагностики хронических заболеваний печени (ХЗП)

- Этиологический фактор
- Степень активности
- Стадия печеночного процесса

IWP. WCG – 1994
J.G. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagele et al. Hepat; 1994; 14:1513-1520

- Спектр внепеченочных проявлений

Этиология цирроза печени (I)

- Вирусные гепатиты (B, C, D)
- Алкоголь (и его суррогаты)
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Генетические заболевания

- наследственный гемохроматоз
- болезнь Вильсона
- недостаточность α1-антитрипсина
- муковисцидоз
- галактоземия
- гликогенозы
- наследственная тирозинемия
- болезнь Гоше
- наследственная непереносимость фруктозы
- наследственная геморрагическая телеангиэктазия
- абеталипопротеинемия
- Порфирии
- Детский индийский цирроз

- Заболевания желчных путей

- внепеченочная обструкция желчных путей
- внутрипеченочная обструкция желчных путей (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит
- холангиопатии у детей (болезнь Байлера, синдром Алажиля…)

Наследственные заболевания, протекающие с поражением печени (II)

Заболевание	Распространенность	Ген	Генетически обусловленный дефект
Болезнь Вильсона-Коновалова	1 : 30 000	ATP78	Нарушение внутриклеточного транспорта меди
Наследственный гемохроматоз	1 :250	HFE, HJV, TIR2, HAMP, FPN	Нарушение метаболизма железа
Дефицит альфа-1 антитрипсина	1 : 2 000	A-1AT	Накопление мутантного гликопротеина в печени
Муковисцидоз	1 : 3 000	CFTR	Нарушение транспорта ионов хлора через апикальную мембрану эпителиальных клеток
Гликогенозы 0, I (a,b), III (a,b), VI, IX	1 : 25 000	Несколько генов	Нарушение метаболизма гликогена
Болезнь Гоше I, II	1 : 60 000 1 тип – 1 : 90 000	ПИФ	Нарушение метаболизма глюкоцереброзида
Синдром Жильбера	1 : 10 – 1 : 30	UGT1A1	Нарушение метаболизма билирубина
Семейный прогрессирующий внутрипеченочный холестаз I, II, III (синдром Байлера I, II, III)	1 : 100 000 орфанное заболевание	ATP88 1 (FIC1) ABCB11 (BCEP) ABCB4 (MD3)	Встраивание аминофосфолипидов в мембрану? Нарушение секреции желчных кислот Нарушение секреции фосфолипидов
Доброкачественный рецидивирующий холестаз I, II (синдром Саммерскила-Уолша)	1 : 100 000 орфанное заболевание	ATP88 1 (FIC1) ABCB11 (BCEP)	Нарушение всасывания желчных кислот в терминальном отделе подвздошной кишки

Этиология цирроза печени (III)

- Вирусные гепатиты (B, C, D)
- Алкоголь
- Метаболические нарушения

- наследственный гемохроматоз
- болезнь Вильсона
- детский индийский цирроз
- недостаточность α1-антитрипсина
- муковисцидоз
- галактоземия
- гликогенозы
- наследственная тирозинемия
- болезнь Гоше
- наследственная непереносимость фруктозы
- наследственная геморрагическая телеангиэктазия
- абеталипопротеинемия
- порфирии

- **Заболевания желчных путей**

- **внутрипеченочная обструкция желчных путей (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит**
- **внепеченочная обструкция желчных путей**
- **холангиопатии у детей (болезнь Байлера, синдром Алажиля…)**

Врожденная патология билиарной системы у новорожденных и детей раннего возраста (IV)

Атрезия внепеченочных желчных протоков (МКБ: Q 44.2)

- на ограниченном участке
- на всем протяжении с развитием фиброзного процесса

Тригерный механизм – перинатальная инфекция (HSV, CMV, вирус краснухи, токсоплазмоз и др.) с последующим развитием деструктивно-воспалительного процесса, приводящего к облитерации протоков

Симптомы: желтуха, гепато- и спленомегалия

Исходы: летальность к двум годам - 98%, развитие вторичного билиарного цирроза

Внутрипеченочная билиарная гипоплазия (МКБ: Q 44.3)

Врожденный стеноз и стриктура желчных протоков (резкое уменьшение их количества и размеров)

Этиология не известна

Симптомы: желтуха, кожный зуд

Исходы: развитие вторичного билиарного цирроза к 6-18 мес.

Врожденная патология билиарной системы у новорожденных и детей раннего возраста (V)

Киста общего желчного протока (МКБ: Q 44.4)

Этиология не известна

Симптомы: боль в правом подреберье, желтуха, лихорадка, кожный зуд, слабость

Исходы: панкреатит, холелитиаз, карцинома, вторичный билиарный цирроз

Болезнь Кароли (МКБ: Q 44.7)

Этиология не известна

Симптомы: боль в правом подреберье, желтуха, лихорадка, кожный зуд, слабость, симптом нарушенного всасывания

Исходы: холангит, холелитиаз, септицемия, вторичный билиарный цирроз

Болезнь Кароли

Общие симптомы

- желтуха, ахолия стула
- высокий уровень активности ГГТП
- отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ

Этиология цирроза печени (VI)

- **Нарушение венозного оттока от печени**
- **синдром Бадда-Киари**
- **венооккклюзионная болезнь**
- **тяжелая правожелудочковая сердечная недостаточность**
- **констриктивный перикардит**
- **Лекарства, токсины, химикаты (метилдофа, метотрексат, амиодарон изониазид, пергексилена малеат, оксифенизатин, мышьяковистые соединения, алколоиды пирролидизина, пероральные контрацептивы)**
- **Иммунные нарушения**
- **аутоиммунный гепатит**
- ***Заболевания, ассоциированные с иммуноглобулином G 4 типа (IgG 4)***
- **болезнь «трансплантат против хозяина»**
- **Разные причины**
- **другие инфекции (сифилис, шистосоматоз, цитомегаловирус, токсоплазмоз, эхинококкоз, бруцеллез)**
- **саркоидоз**
- **неалкогольная жировая болезнь печени**
- **еюноилеальное шунтирование при ожирении**
- **гипервитаминоз А**
- **криптогенный цирроз**

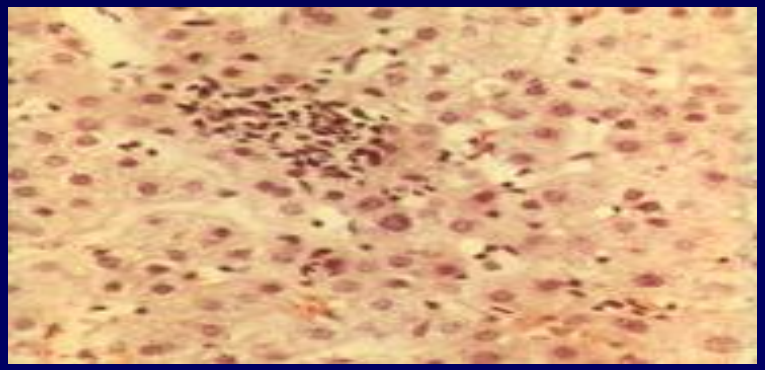
КЛАССИФИКАЦИЯ ХЗП
(IWP. WCG – 1994)

II. Степень активности патологического процесса

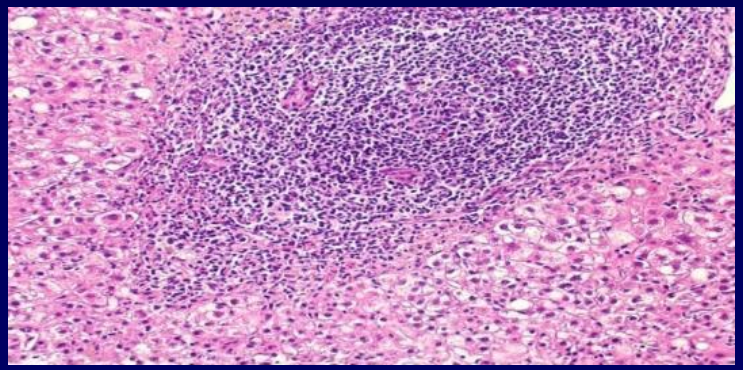
- **минимальная** (1-3 балла)
- **слабо выраженная** (4-8 баллов)
- **умеренно выраженная** (9-12 баллов)
- **резко выраженная** (13-18 баллов)

АЛТ - 1-5 N – минимальная активность
АЛТ – от 5 N до 10 N – умеренная активность
АЛТ > 10 N – высокая активность

Индекс гистологической активности (ИГА), R. G. Knodell и соавт., 1981



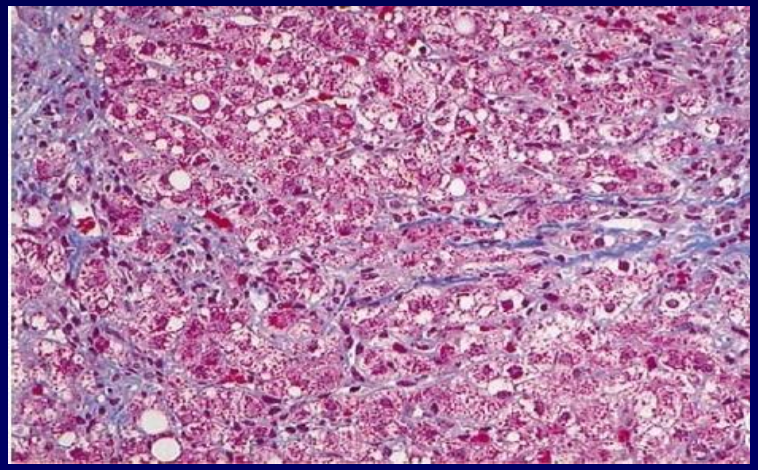
A1
A2
A3
METAVIR

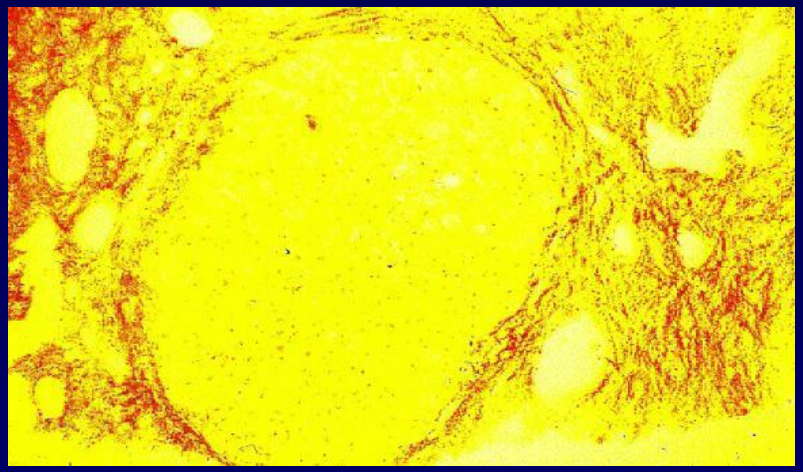


КЛАССИФИКАЦИЯ ХЗП (IWP. WCG – 1994)

III. Морфологические стадии патологического процесса

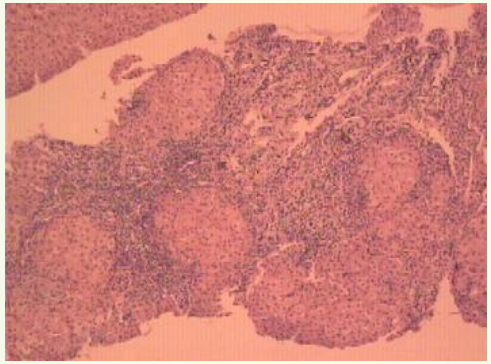
- **0 – фиброз отсутствует**
- **I – слабо выраженный (портальный) фиброз**
- **II – умеренно выраженный фиброз (порто-портальные септы)**
- **III- выраженный фиброз (портально-центральные септы)**
- **IV – цирроз печени**





Стадии фиброза

Морфологические признаки ЦП

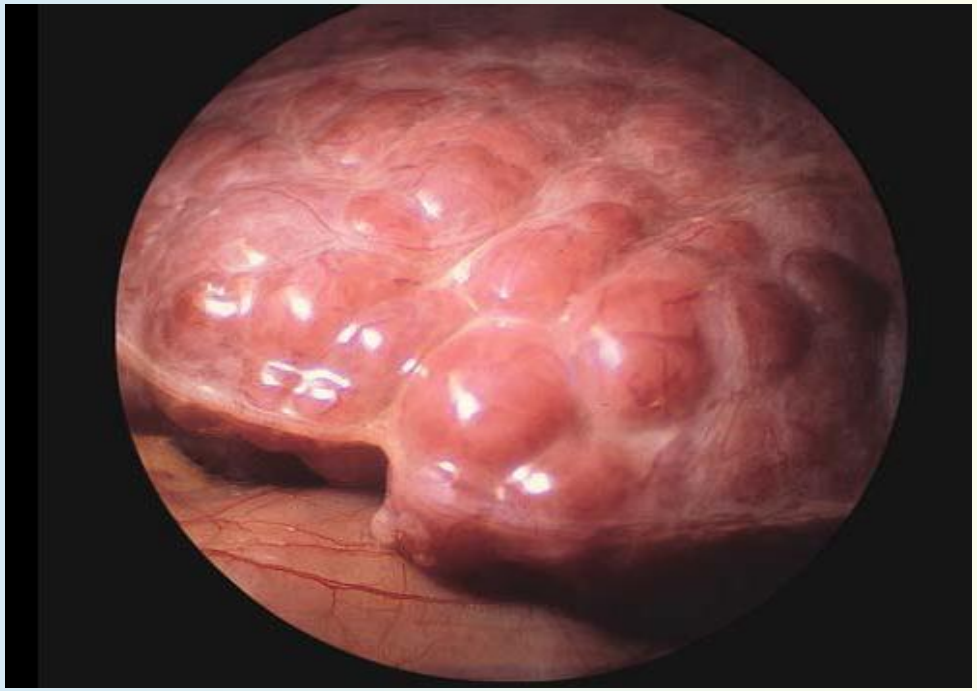


Макронодулярный ЦП

размер узелков превышает 3 мм, включают элементы двух и более псевдодолек

Микронодулярный ЦП

размер узелков не превышает 3 мм, они включают одну дольку



Смешанный -

микро-, макронодулярный ЦП

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦП (IWP. WCG – 1994)

V. Течение патологического процесса

- латентное
- медленно прогрессирующее
- быстро прогрессирующее
- непрерывно прогрессирующее

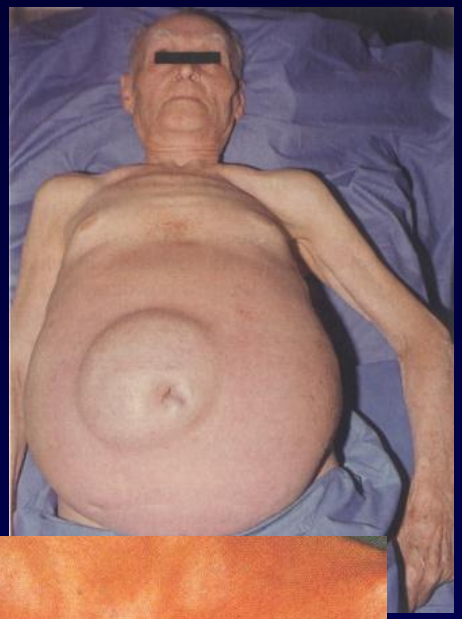
VI. Клинические стадии ЦП

- начальная (компенсированная) или группа А (по Child-Pugh)
- развернутая (декомпенсированная) или группа В
- терминальная или группа С (С+)

VII. Нарушение функции печени

- без нарушений
- незначительное
- умеренное
- значительное

Внешние признаки ЦП



Желтуха

Билирубин > 2 N

Желтушное окрашивание тканей (кожи, склер) и тканевой жидкости (плазмы) вследствие повышения уровня билирубина

Билирубин > 3 N

Нормальный уровень билирубина
5,1-17,0 мкмоль/л (СИ)
прямой билирубин < 15%
(до 1,7-5,1 мкмоль/л)

Клинические проявления ЦП (I)

Общие проявления (слабость, снижение аппетита, похудание, лихорадка)

Кожные (желтуха, телеангиэктазии, пальмарная эритема, изменения ногтей, контрактура Дюпюитрена)

Мышечно-скелетные (снижение мышечной массы, гипертрофическая остеоартропатия - синовит, «барабанные палочки», периостит; печеночная остеодистрофия, судороги, пупочная грыжа

Неврологические (печеночная энцефалопатия, периферическая полинейропатия)

Клинические проявления ЦП (II)

Желудочно-кишечные (увеличение околоушных слюнных желез, диарея, холелитиаз, желудочно-кишечные кровотечения, портальная гастро-, энтеро- и колопатия, пептическая язва и эрозии, гастрит)

Гематологические (цитопения, гемолитическая анемия, нарушение коагуляции, синдром дессиминированного внутрисосудистого свертывания, гемосидероз)

Легочные (гипоксемия, гипервентиляция, легочная гипертензия, уменьшение жизненной емкости легких, гидроторакс, гепатопульмональный синдром)

Сердечные (гиперкинетический тип кровообращения)

Клинические проявления ЦП (III)

Почечные

- вторичный гиперальдостеронизм
  (гломерулосклероз, печеночный канальцевый ацидоз)
- гепаторенальный синдром

Эндокринные

- гипогонадизм
  - у мужчин (снижение либидо, атрофия яичек, импотенция)
  - у женщин (дисменорея, бесплодие, исчезновение вторичных половых признаков)
  - феминизация - эстрогенообусловленные признаки (телеангиэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия, выпадение волос)
- диабет
- гиповитаминоз D
- вторичный гиперпаратиреоидизм

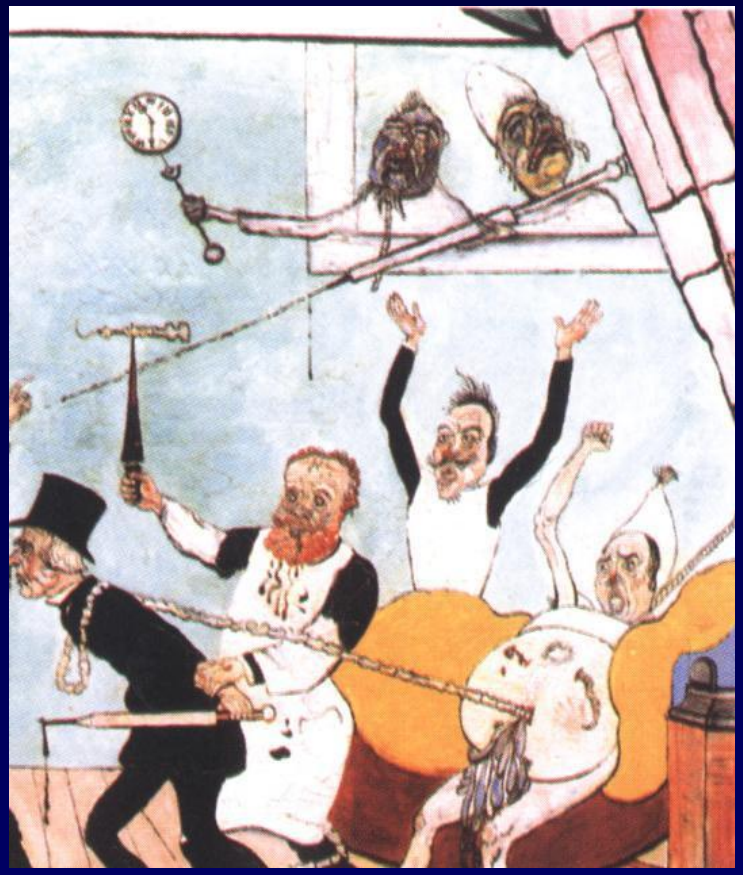
Методы диагностики ЦП

- **Клинический анализ крови и мочи**
- **Биохимические исследования**
  - маркеры цитолиза (АЛТ, АСТ, ЛДГ)
  - маркеры холестаза (билирубин, ЩФ, ГГТП, 5’НТ, липиды)
  - маркеры белково-синтетической функции (альбумин, ПИ)

- **Серологические исследования**
  - маркеры вирусных гепатитов (IFA, PCR)
  - аутоантитела (AMA, ANA, SMA, LKM и др.)
  - иммуноглобулины (IgM, IgG, IgA)
  - онкомаркеры

- Маркеры воспаления (СРБ, LAL …)

- **Обмен железа и меди (генет. исследования)**
- **Инструментальные исследования**
  - УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрия
  - Допплерография
  - Компьютерная томография
  - Магнитно-резонансная томография (или МРХТ)
  - Сцинтиграфия печени и селезенки
  - Рентгенологическое исследование пищевода
  - Эзофагогастродуоденоскопия, энтеро- и колоноскопия
- **Морфологическое исследование ткани печени**



Прогностическая шкала Child-Tucotte-Pugh

(классификация печеночно-клеточной функции при ЦП)

Критерий (1 балл (A), 2 балла (B), 3 балла (C))	Класс		
	A (5-6)	B (7-9)	C (≥10)
Билирубин, N до 21мкмоль/л	До 2 норм	2-3 нормы	Выше 3 норм
Альбумин, N - 35-40 г/л	Более 35	30-35	Менее 30
Протромбиновый индекс, 80-110%	80-110	60-79	Менее 60
МНО, 0,7-1,2	1,7	1,7-2,3	> 2,3
Асцит	Нет	Небольшой транзиторный	Большой торпидный
Энцефалопатия	Нет	Возникает периодически	Кома

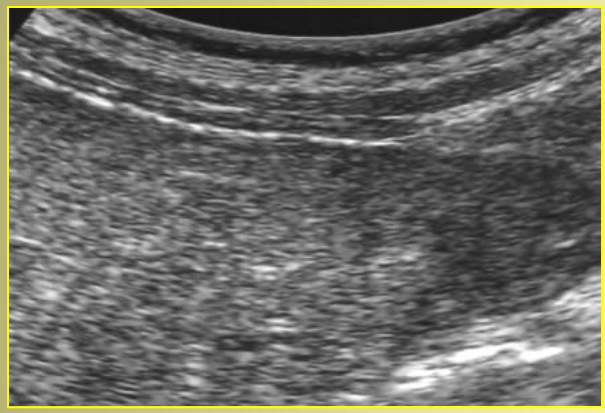
Pugh R.N. et al., Br. J. Durg. 1973; 60:646-649

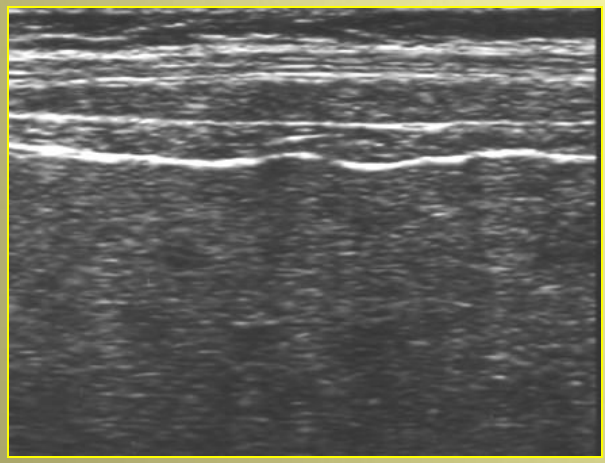
Ультразвуковое исследование

- **Первое диагностическое исследование при ХЗП**

- Определение размеров печени, выявление асцита
- Показания к биопсии
- Оценка фиброза, стеатоза
- Определение портальной гипертензии
- Ранняя диагностика ГЦК

Ультразвуковые признаки цирроза печени: бугристость поверхности печени





Расширение селезеночной вены

Расширение мезентериальной вены

Расширение пупочной вены

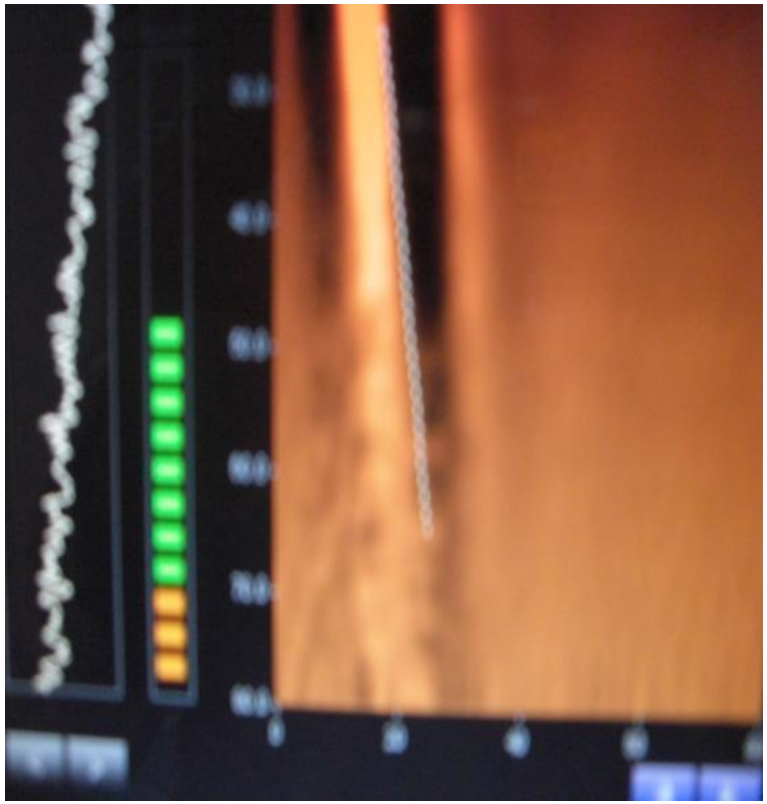
Спленоренальные коллатерали

FibroScan®

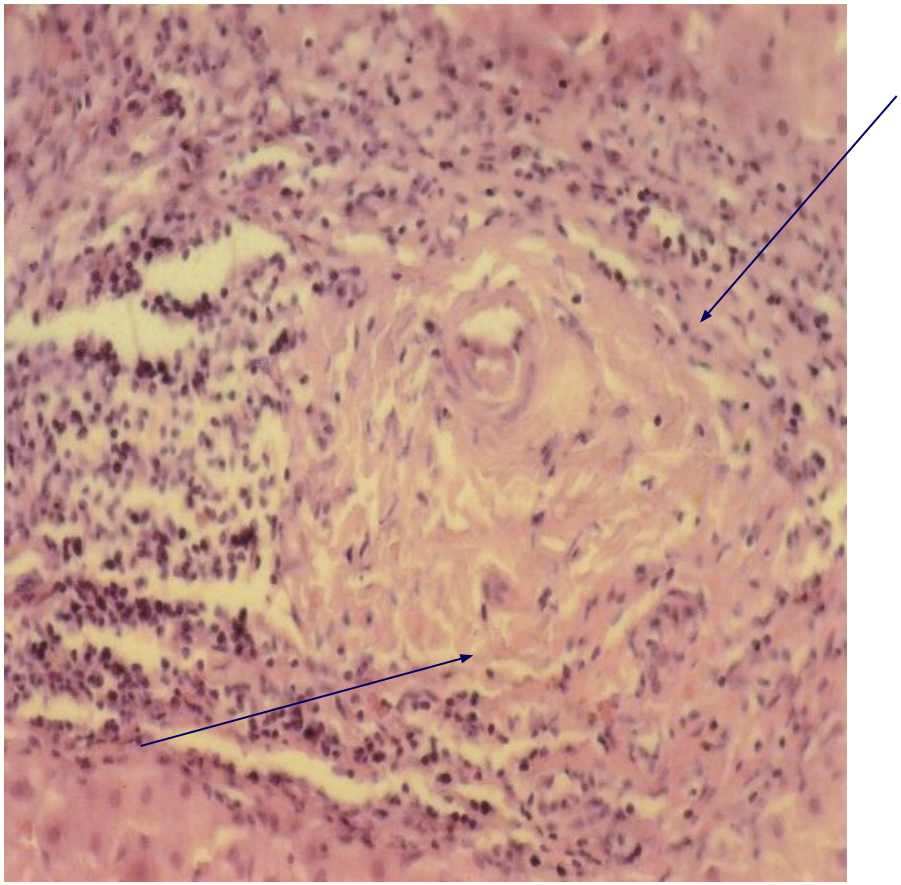
- Нет необходимости голодать
- Продолжительность исследования 5 мин
- 10 успешных замеров
- Срединное значение = истинное значение
- Результат выражается в кПа
- Трудности интерпретации: асцит, ожирение

Транзиентная эластометрия

Транзиентная эластометрия при циррозе печени

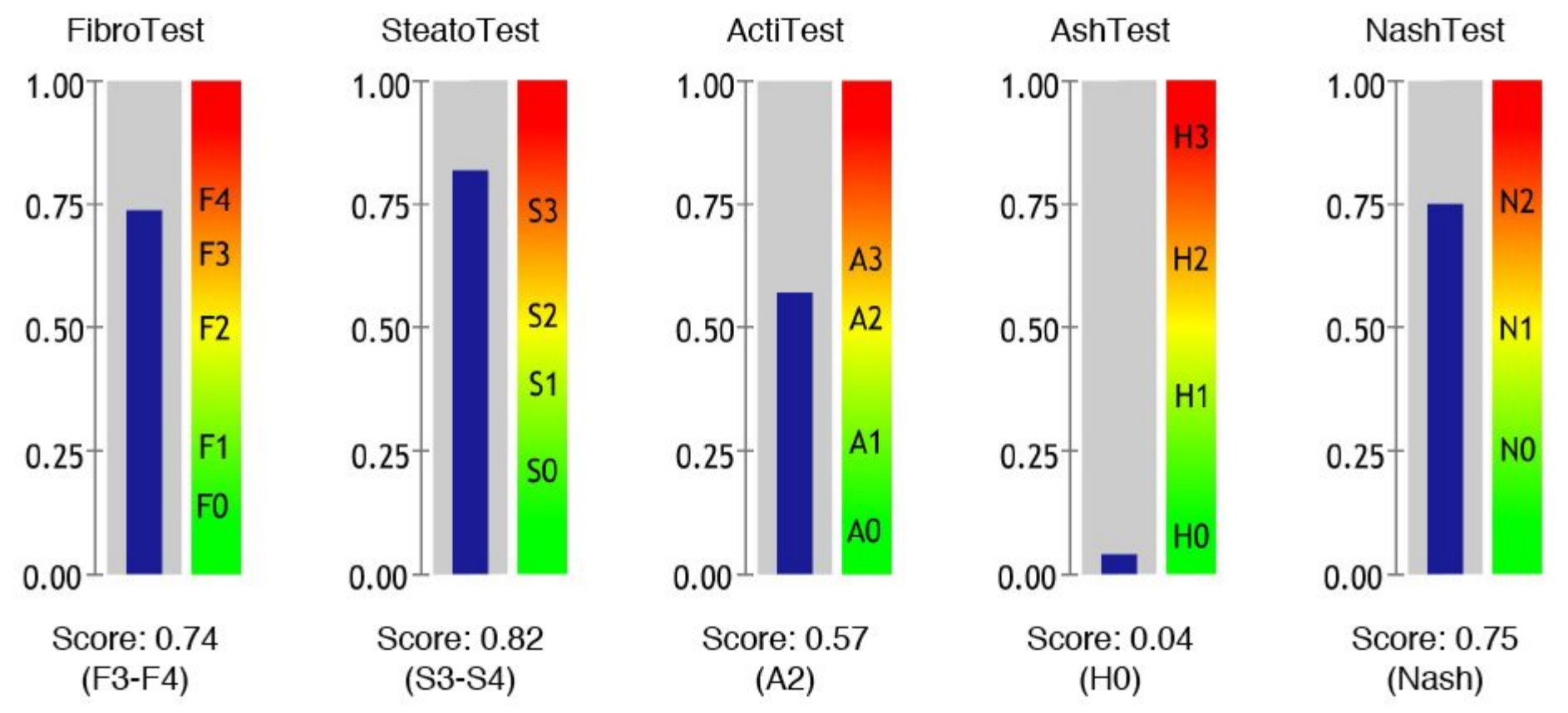


Эластичность 16 кПа
F4 по Metavir



Дуктопения, замещение желчных протоков фиброзной тканью

FibroMax



Унифицированный калькулятор расчета показателя фибро- и акти-теста представлен на сайте www.biopredictive.com

FibroMax™– неинвазивный метод диагностики состояния ткани печени

Исследуемые параметры:

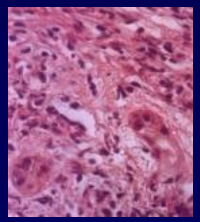
- ***α2-макроглобулин***
  ингибитор протеаз
- ***аполипопротеин А1***
  ключевой белок для коллагеназы
- ***гаптоглобин***
  ключевой белок, связывающий оксиданты свободного гемоглобина

- ***АСТ***
- ***АЛТ***
- ***ГГТП***
- ***Общий билирубин***
- ***Общий холестерин***
- ***глюкоза***
- ***Липиды***
- ***Пол, возраст***
- ***Рост, вес***

www.biopredictive.com

Биопсия печени
УЗ-контроль

Чрескожная пункционная биопсия печени



Чтобы получить достоверные результаты гистологического исследования, образец ткани печени должен быть длиной не менее 10 мм и содержать не менее 6 портальных трактов

Эволюция хронических заболеваний печени

Вирусы
Алкоголь
Иммунные
Лекарственные
Метаболические
Канцерогены
Генетические…

стабилизация

компенсированный ЦП

1-7 %

Хронизация

Прогрессирование

Декомпенсированный ЦП
exitus
5-23% от 2 до 10 лет

25 – 50 лет

адапт. по Feitelson, Lab Invest, 1994

Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени. Руководство для врачей. – М.: МИА, 2008. – 248 с.

Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М.: Медицина, 1987. - 272 с.

Подымова С.Д. Болезни печени. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.

Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук-во – Пер. с англ. / Под ред. А.Н. Мухина, З.Г. Апросиной. – М.: Гэотар Мед., 1999. – 864 с.

Шифф Ю. Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Пер. с англ. В.Ю. Халатова; под ред. В.Т. Ивашкина, С.В. Готье, Я.Г. Мосюка, М.В. Маевской – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.

Kuntz E., Kuntz H-D. Hepatology. Principles and Practice. – Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006. – 825 p.

Sherlok's Diseases of the Liver and Biliary System – 12th edition / Ed. By J.S. Dooley, A.S.F. Look, A.K. Burroughs, E. J. Heathcote, WILEY-DLACKWELL, 2011. – 771 p.

Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the EASL and AAS LD. Hepatology, 2014. - 61(3): 642-59.

B.A. Runyon. AASLD PRACTICE GUIDELINES. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. Hepatol. 2009; 49: 2087-2107.

K.F. Murray, R.L. Carithers. AASLD practice guideline: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. Hepatol. 2005; 41: 1-26.

G. Garcia-Tsao, A.J. Sanyal, N.D. Grace, W.Carey and the Practice Guidelines Committee of the AASLD, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology AASLD. Practice guidelines Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. Hepatol. 2007; 46: 922-938.

T.D. Boyer1, Z.J. Haskal. AASLD practice guideline update. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: Update 2009. Hepatol. 2010; 51: 1-16.

L.D. DeLeve, D.-Ch.Valla, G. Garcia-Tsao. AASLD practice guidelines. Vascular Disorders of the Liver. Hepatol. 2009;49: 1729-1764.

L.G. de Macêdo1, E.P. de Almeida Lopes. Hepatopulmonary syndrome: an update Síndrome hepatopulmonar: atualização Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil Sao Paulo Med J. 2009; 127: 223-230.

R. de Franchis. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. Hepatol. 2010 ;53: 762-768.

EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatol. 2010;53: 397-417.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Портальная гипертензия – феномен, развившийся вследствие блока оттоку крови по системе воротной вены у больных циррозом печени

A. McJndoe, 1928

Портальная гипертензия (ПГ) –

повышенное давление в бассейне воротной вены (порт. градиент - более 10-12 мм рт. ст.) , вызванное нарушением кровотока различного происхождения и локализации в портальных сосудах, печёночных венах и нижней полой вене

Кровоток и давление в печёночной артерии, воротной и печёночной венах при ПГ

Нижняя полая вена

Печёночная вена
Кровоток 300 мл/мин (N – 1500 мл/мин)
Давление 4 мм рт. ст.

повышении резистентности
портальных
и печеночных сосудов

ПЕЧЕНЬ

Печёночная артерии
Кровоток 500 мл/мин
Давление 100 мм рт. ст.

Воротная вена
Кровоток 1200 мл/мин и выше (N – 1000 мл/мин
Давление 12-40 мм рт. ст. (N – 4-6 мм рт. ст.)

Состояние сердечно-сосудистой системы

NO, CO, глюкагон, РААС, эндотелин, вазоконстрикторы, эндотоксины, цитокины …

Патогенез ПГ при циррозе печени

норма

цирроз

Цирроз печени

↓

ышенное сопротивление портальному кровотоку

<u>ханическое</u>
Фиброз
Узлы
ия пространства Диссе

<u>Динамическое</u>
Эндотелиальная дисфунция
Портальные коллатерали

Повышение давления в воротной вене

↓

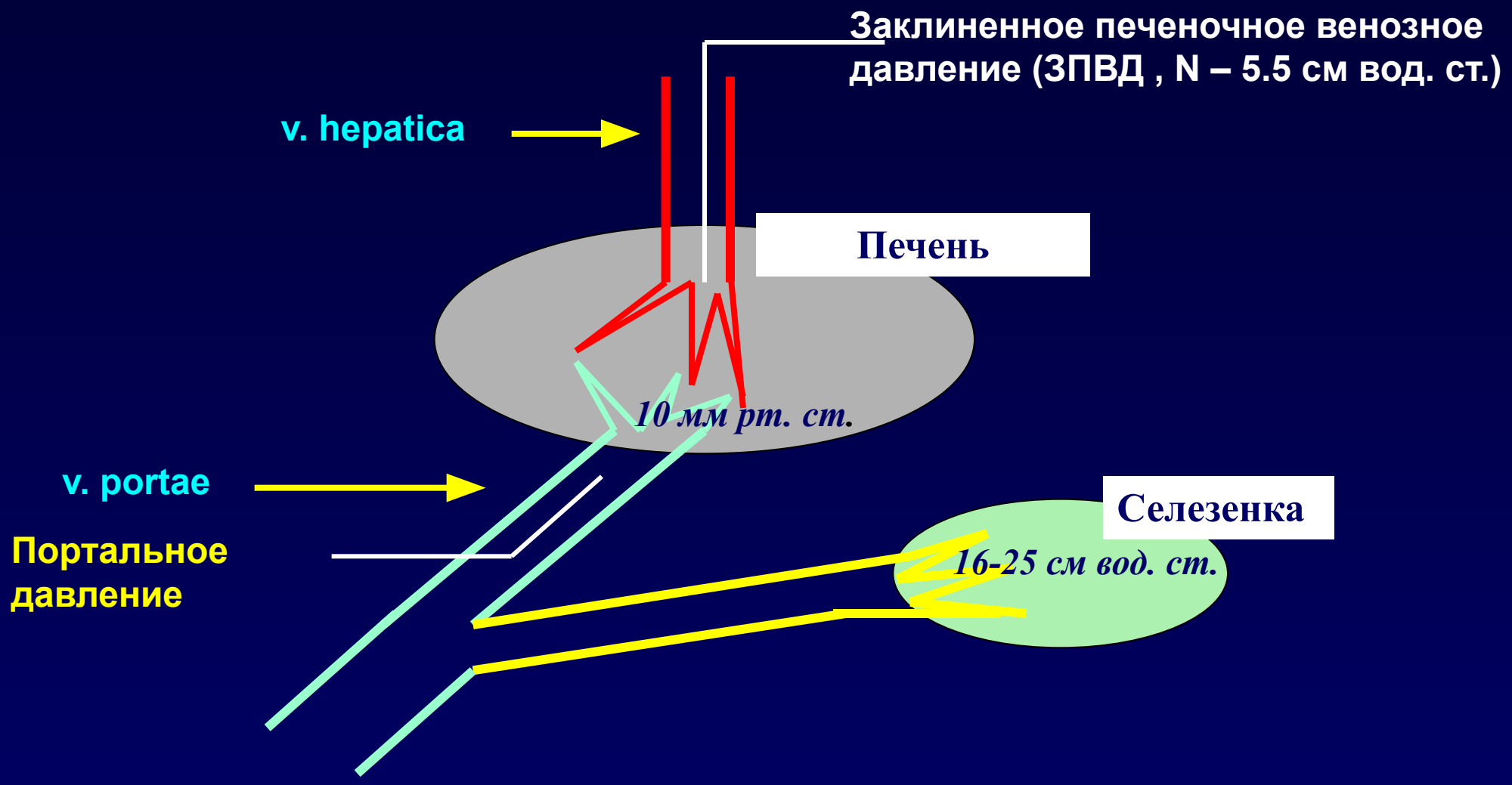
Увеличение кровотока по портальной вене
Развитие портосистемных коллатералей
Активация ангиогенеза
Гиперкинетический тип кровообращения

↑

Спланхническая вазодилятация

РААС, эндотелин, эндоканнабиноиды, эндотоксины, IL, NO, CO, глюкагон, простагландин E2 …

Гемодинамические параметры, оценивающие состояние портального кровотока

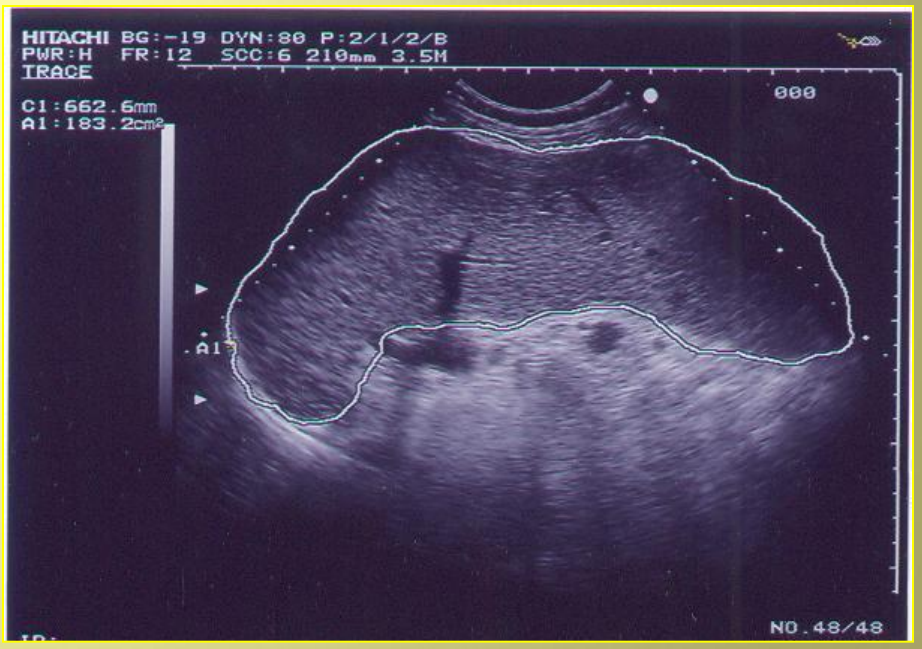


Алгоритм диагностики ПГ

- Анамнез
- Наличие хронического заболевания печени
- УЗИ органов брюшной полости
  (определение диаметра воротной и селезеночной вен)
- УЗДГ – оценка индексов портального кровотока
- ЭГДС – характеристика вен пищевода и желудка
- Пункционная биопсия печени - уточнение стадии ХЗП
- Транзиентная фиброэластометрия – оценка выраженности фиброза печени
- Измерение давления в ВРВП посредством аппарата измерения низких давлений
- Ангиографические методы…

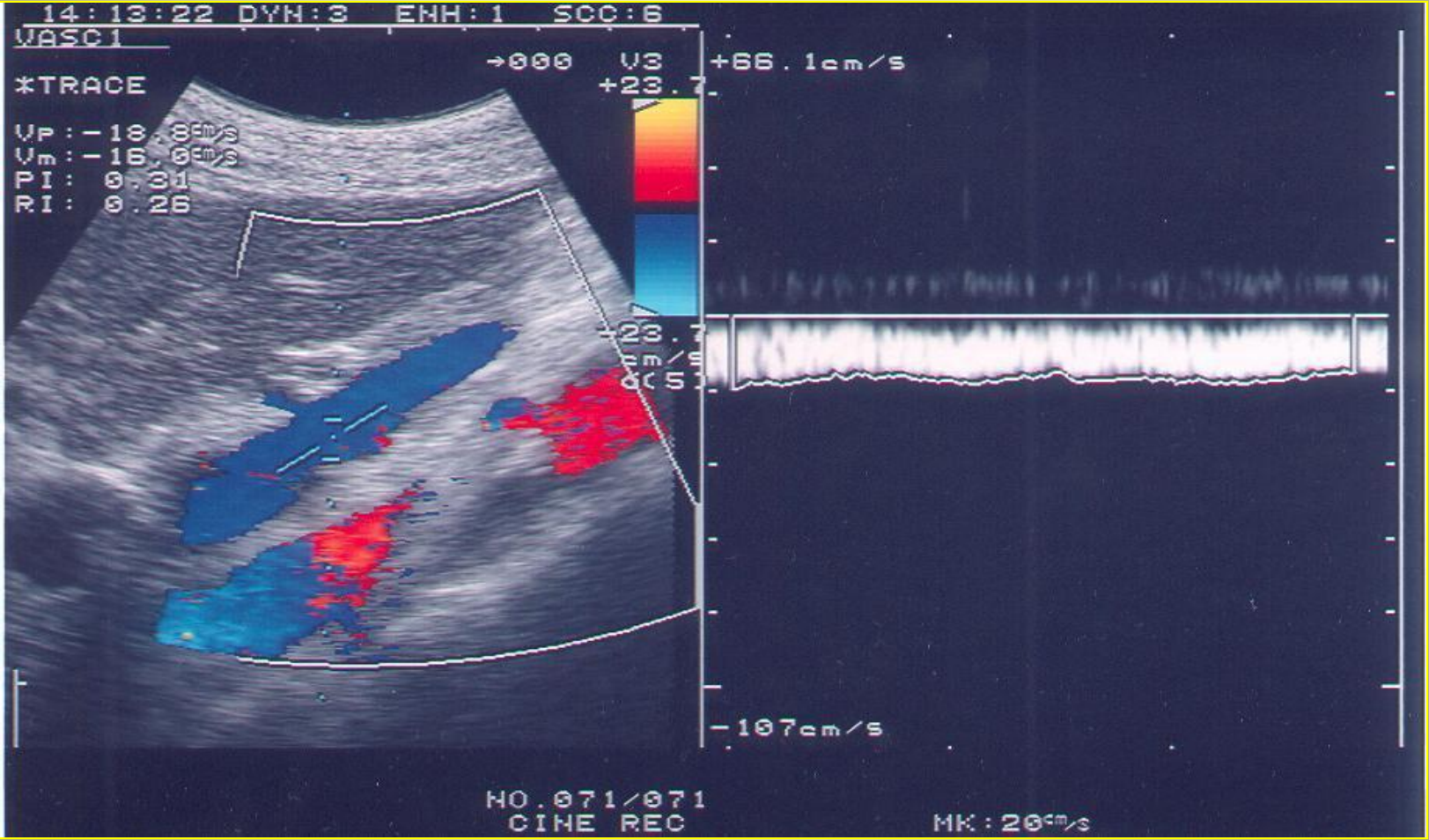
УЗИ признаки портальной гипертензии

- Увеличение калибра сосудов системы воротной вены (более 12,5 см) и селезеночной вены (более 8 мм)
- Выявление портосистемных коллатералей
- Спленомегалия
- Асцит



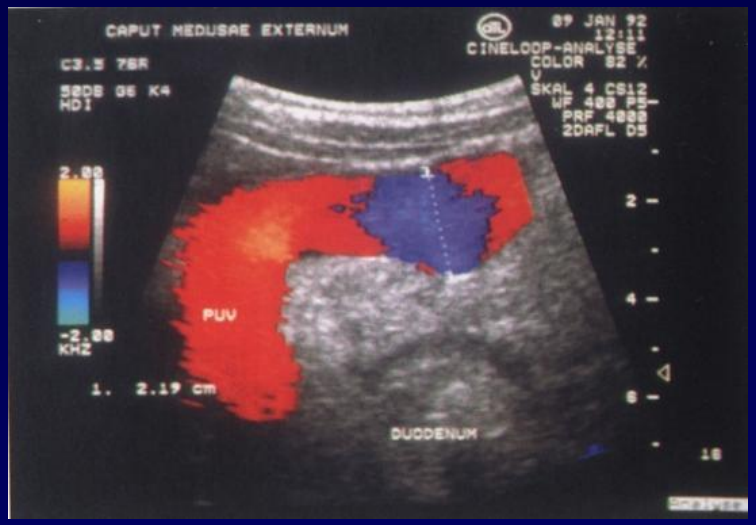
Площадь селезенки – 183 кв. см

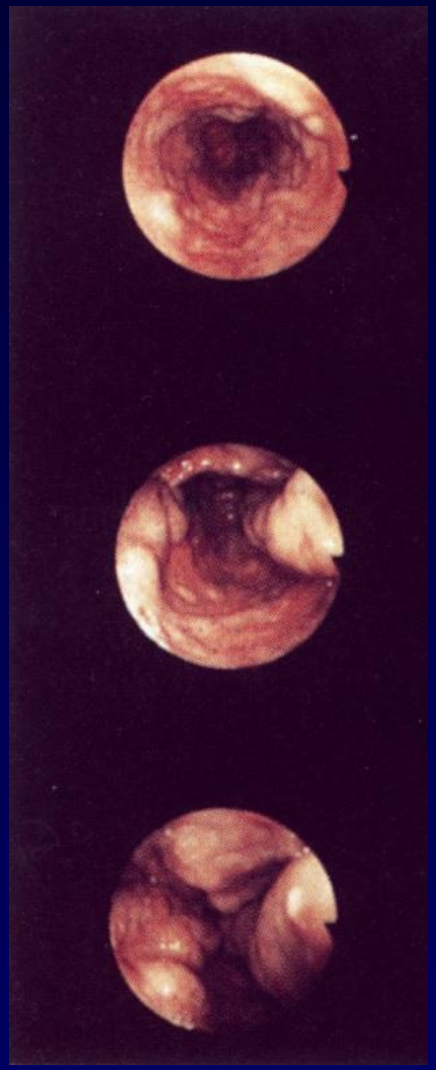
Кровоток по воротной вене (УЗДГ)



Диагностика портальной гипертензии

- **допплерография**
- **ЭГДС**
- катетеризация печеночной вены
- селективная артериография
- сплено-, гепато-, портоманометрия
- кавография
- КТ или МРТ органов брюшной полости





I ст.
вены 2-3 мм

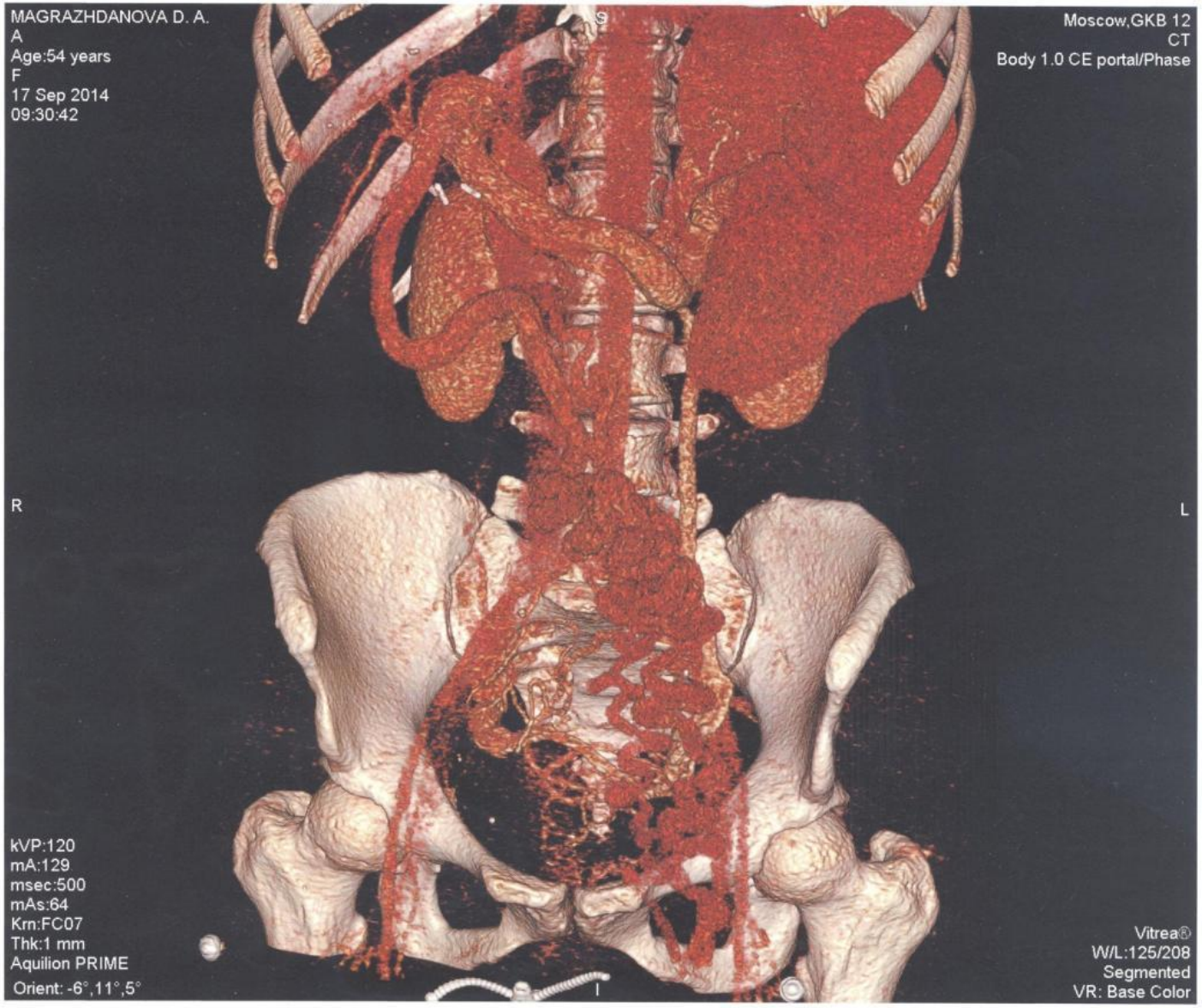
II ст.
вены 3-5 мм

III ст.
вены > 5 мм

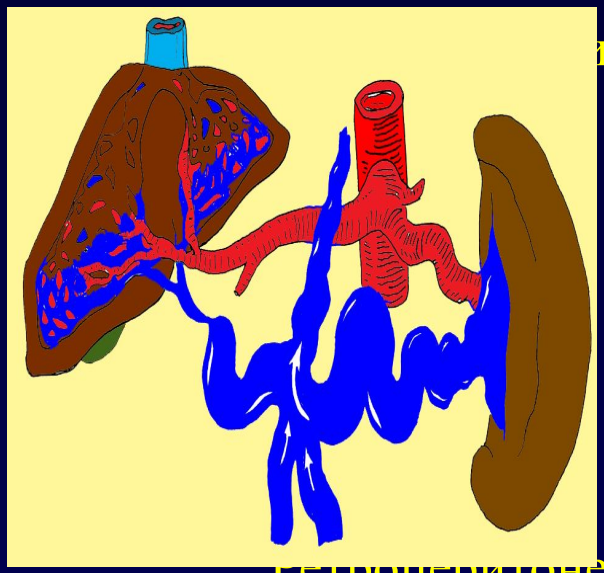
De Franchis R. ECPHR of the Baveno IV J. Hepatol. 2005; 43: 167-176

по А.К. Ерамишанцеву, 1998

Спиральная КТ с болюсным контрастным усилением



Венозные коллатерали



Первая группа

я перехода защитного эпителия в абсорбирующий

А) гастроэзофагеальный переход

Б) прямая кишка

Вторая группа

Реканализированная фетальная система циркуляции

А) в серповидной связке

Б) пупочные и околопупочные вены

Третья группа

Ретроперитонеальные коллатерали, соединяющие портальную систему с левой почечной веной

Четвёртая группа

В области перехода брюшины с органов брюшной полости на забрюшинные ткани

А) двенадцатиперстная кишка

Б) восходящий и нисходящий отдел толстой кишки, сигмовидная кишка

В) селезёнка

Г) печень

Описано развитие коллатералей к легочным венам

Основные источники кровотечения

1. **Варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП)**
   Частота обнаружения у больных с циррозом печени 25-80%
   Кровотечения из ВРВП развиваются в 50% случаев

2. **Варикозно расширенные вены желудка**
   Частота обнаружения у больных с циррозом печени 6-78%
   Кровотечение из варикозно расширенных вен желудка составляет 20-30% от всех кровотечений

3. **Портальная гипертензионная гастропатия (ПГГ)**
   Частота развития у больных с циррозом печени 50-60%
   При 2-й ст. ПГГ частота кровотечений развивается почти в 100% случаев

De Franchis R. ECPHR of the Baveno IV J. Hepatol. 2005; 43: 167-176

Эндоскопическая классификация портальной гастропатии – ПГП (NIEC, 1997 г.)

I ст. – мозаичный рисунок слизистой розового цвета

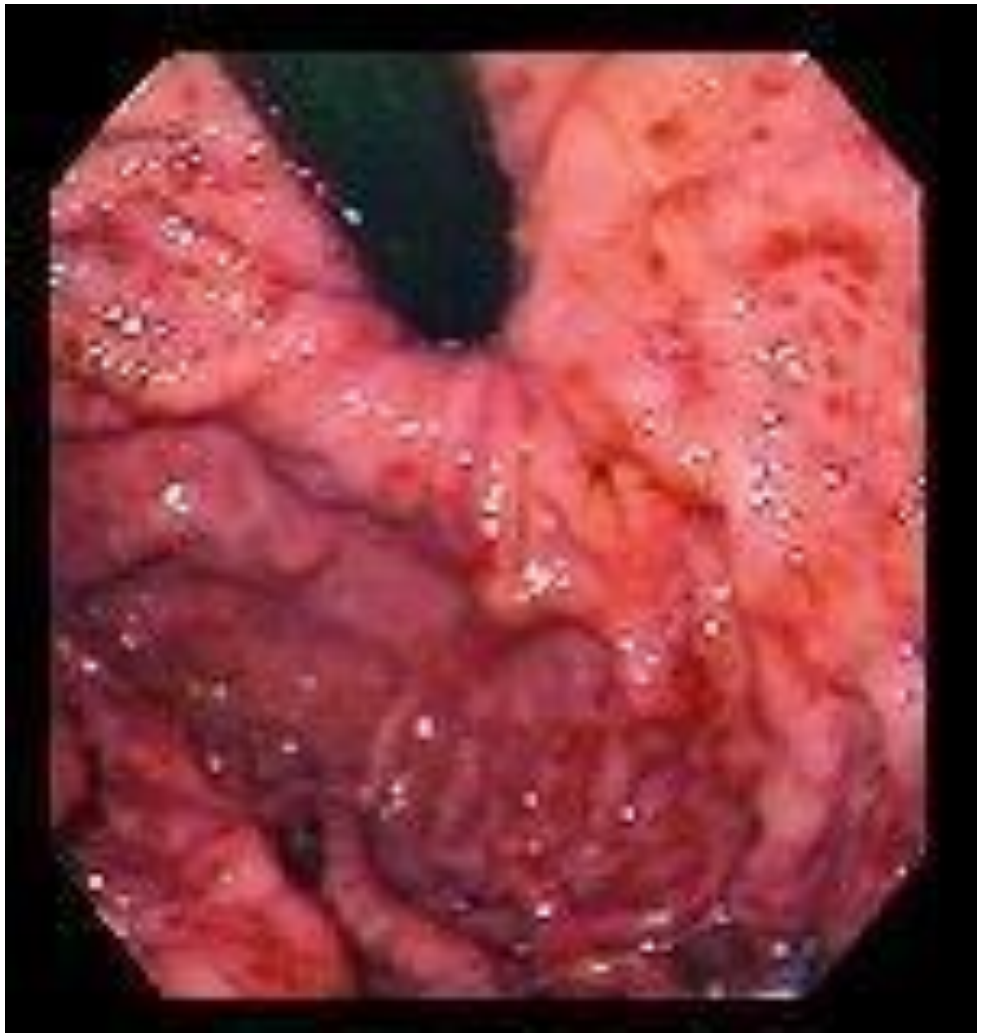
II ст. – наличие красных пятен (подслизистые сосудистые образования красного цвета)

III ст. – наличие вишнёвых пятен (подслизистые сосудистые образования с наличием кровоизлияний)

IV ст. – наличие чёрных пятен

ПГП - изменения слизистой оболочки желудка у больных ЦП, проявляющиеся избыточным формированием анастомозов между сосудами слизистой желудка и мышечного слоя в отсутствие макроскопических проявлений воспаления слизистой оболочки желудка

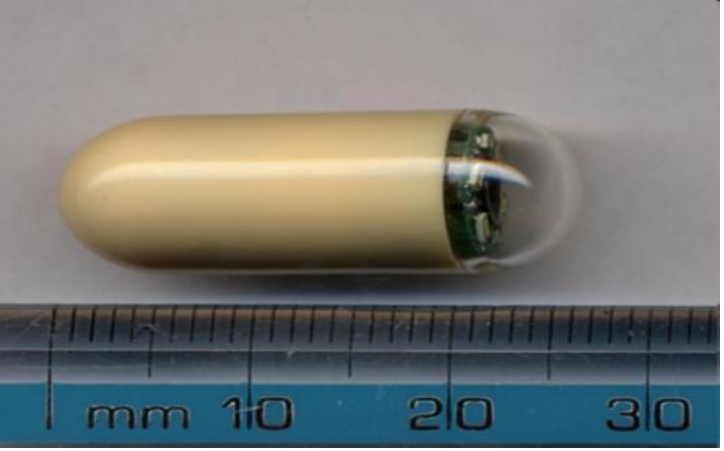
IV степень ПГП –
черно-коричневые пятна
неправильной формы
плоские пятна черного или
коричневого цвета,
не расправляющиеся
при инсуфляции желудка воздухом,
вызванные внутрислизистыми
кровоизлияниями



И.О. Ковязина, ЦНИИГ, 2010

Патогенез
портальной гипертензионная гастропатии

- нарушение кровотока в портальной системе с формированием артериовенозных соединений
- возникновением гипоксии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны
- повышенное содержание гистамина и гастрина в крови
- снижение инактивации гистамина и гастрина в печени
- нарушения желудочного слизеобразования
- снижение секреции гидрокарбонатов поджелудочной железой
- наличие H. pylori



Капсульная эндоскопия

- **КЭ — процедура исследования пациента с помощью эндоскопической видеокапсулы, т.е. встроенной в капсулу видеокамеры, совмещённой с передатчиком видеосигнала**

- **В процессе прохождения ЖКТ капсула делает в течение нескольких часов несколько десятков тысяч снимков, которые передаются на антенны, размещённые на теле пациента, и записываются в память приёмного устройства.**

- **Питание может осуществляться либо от встроенной батарейки, либо беспроводным способом от внешнего источника.**

Сосудистые изменения тонкой кишки

Пациент И. Клинический диагноз: цирроз печени алкогольной этиологии, умеренной активности. Класс А (5 баллов) по Child-Tucotte-Pugh. Портальная гипертензия: ВРВП III ст., расширение воротной и селезеночной вен. Состоявшееся кровотечение из ВРВП (январь 2009 г.).

И.О. Ковязина, ЦНИИГ, 2009

Оценка степени печеночно-клеточной недостаточности по традиционной (Child-Tucotte-Pugh) и усовершенствованной шкалам

1 балл (А) *Критерий 2 балла (В)* *3 балла (С)*	*Класс*		
	А	*В*	*С*
Традиционная шкала Child-Pugh	*5-6*	*7-9*	*≥10*
ВРВП	*До 2 мм (1 балл)*	*3-4 мм (2 балла)*	*От 5 мм (3 балла)*
Усовершенствованная шкала Child-Pugh	*6-7*	*8-11*	*От 12*

Хазанов А.И., Некрасова Н.Н., 2002

Цели лечения ПГ

1. Устранение причины портальной гипертензии
2. Снижение давления в системе воротной вены
3. Профилактика кровотечений из ВРВ

Пути снижения портального давления

(первичная и вторичная профилактика, per os)

неселективные b-адреноблокаторы

- пропранолол (20 мг, max 320 мг/сут)
- надолол (40 мг, max 160 мг/сут)

неселективные b- и a1-адреноблокаторы

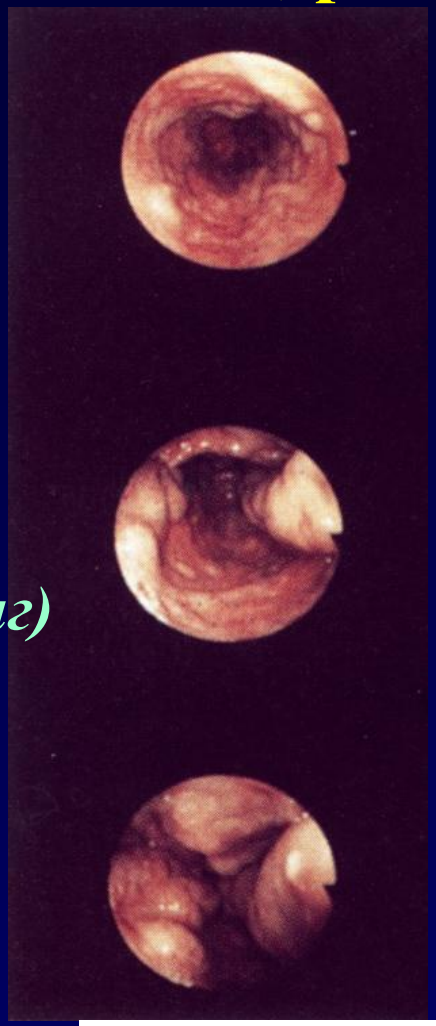
- карведилол (6,25 мг, max 50 мг/сут)

изосорбид мононитрат (10-20 мг, max 20-40 мг)

ЧСС – 55-60 уд/мин

ЭГДС каждые 2-3 года

Bosch J. et al. Hepatol. 2008; 1: 68-92



I ст.
вены 2-3 мм

II ст.
вены 3-5 мм

III ст.
вены > 5 мм

Профилактически внутрь:

норфлоксацин 400 мг
ципрофлоксацин 500 mg

Пути снижения портального давления

(при активном кровотечении в течение 2-5 дней, в/в)

- **вазопрессин (0.4 Ед/мин п/к) + нитроглицерин 20 мг в/в)**

- **терлипрессин 2 мг/4 ч первые 24-48 ч, далее - 1 мг/4 ч; мин. - 0,5 мг/4 ч**
  в РФ - *Реместип (Терлипрессин), Ferning-Leciva, Чехия: 1 мг каждые 4-6 ч в течение 3-5 дней, далее в течение 1-2 дней после остан. кровотечения*)

- **мидодрин 2,5-7,5 мг (макс. 12,5 мг)**
  (агонист α-адренорецепторов)

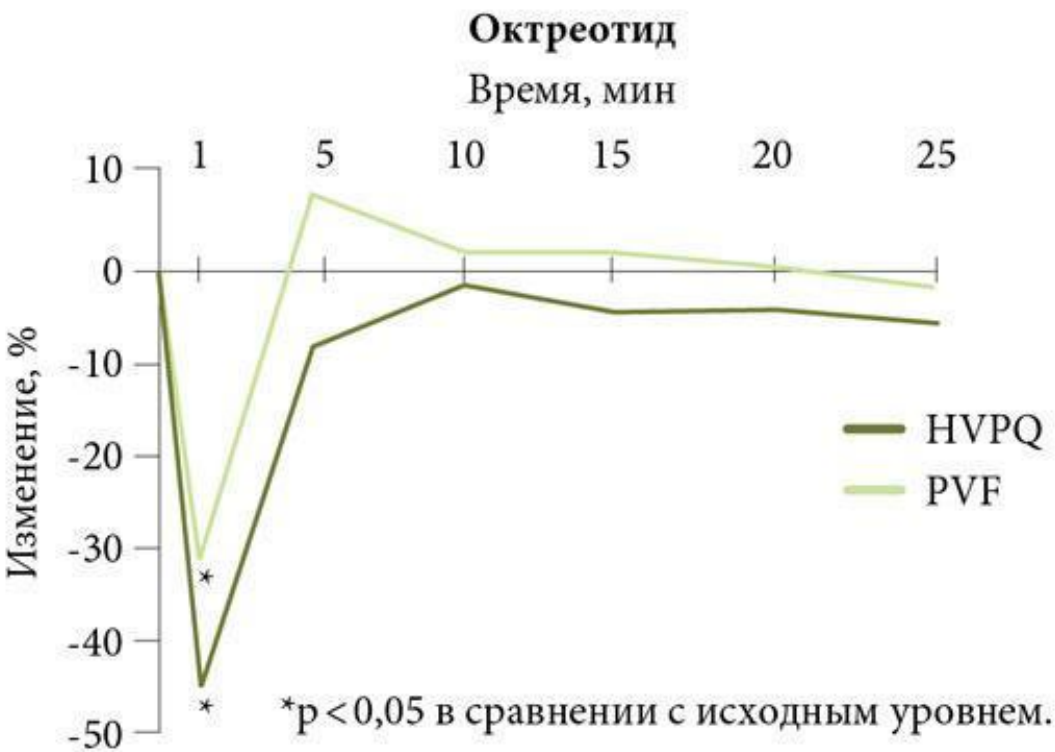
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИ АНТИБИОТИКИ (7 дней)

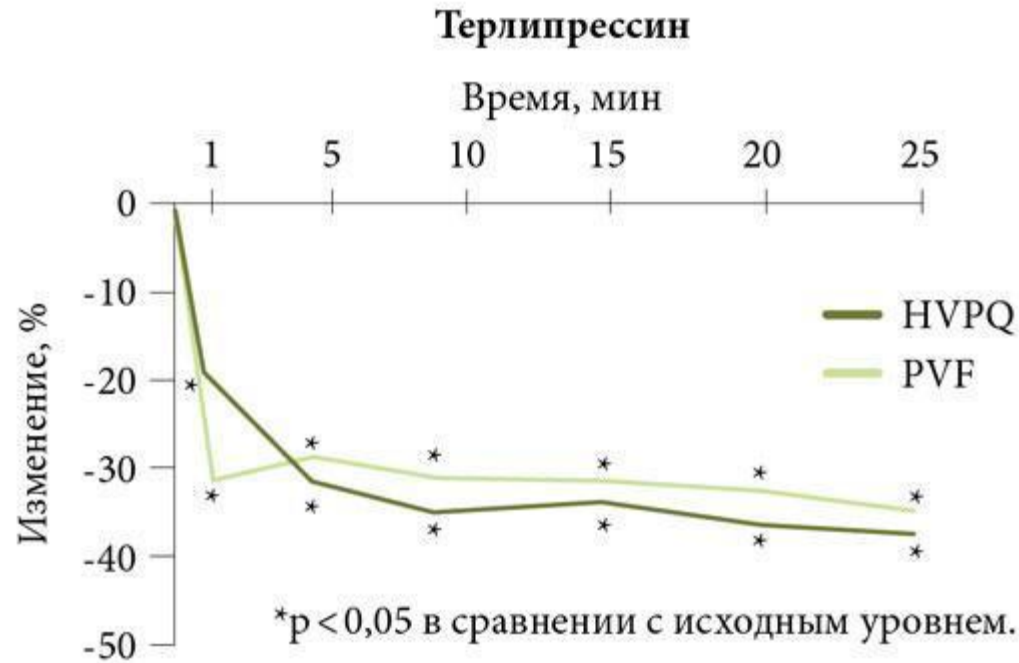
- **соматостатин 250/сут, далее - 250 – 500 мг/сут**

цефтриаксон 1 г/сут
ципрофлоксацин 500 мг/12 ч

Bosch J. et al. J. Hepatol 2008; 1: 68-92

Консервативная терапия кровотечения из ВРВ пищевода





Примечание. HVPG (Hepatic venous pressure gradient) – градиент давления в печеночной вене. PVF (Portal venous flow) – кровоток в воротной вене.

Реместип (Терлипрессин), Ferning-Leciva, Чехия:
1 мг каждые 4-6 ч в течение 3-5 дней, далее в течение 1-2 дней после остановки кровотечения

Современные способы гемостаза при кровотечении из ВРВ пищевода и желудка

Лекарственная терапия

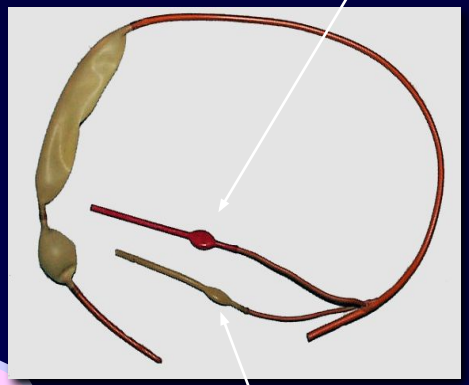
Зонд-обтуратор

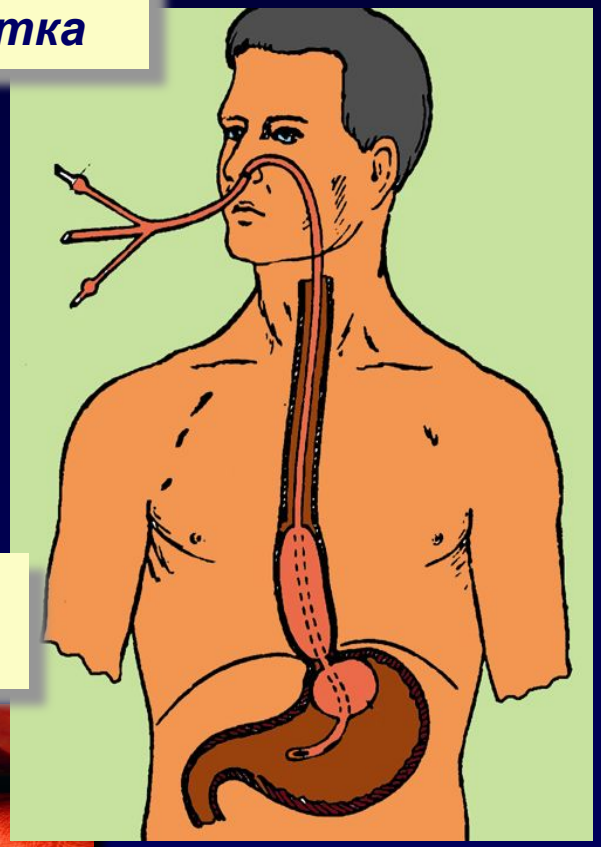
Эндоскопическое лигирование

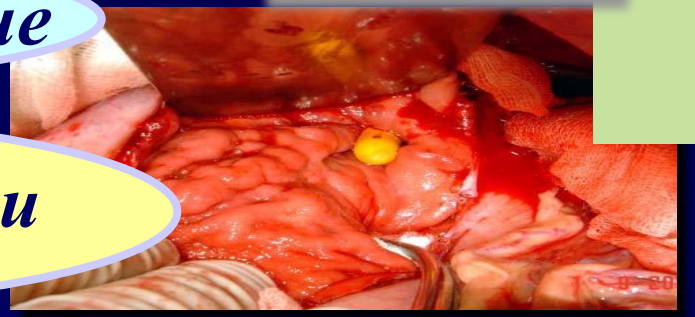
Склеротерапия?

T I P S, шунтирование

Трансплантация печени

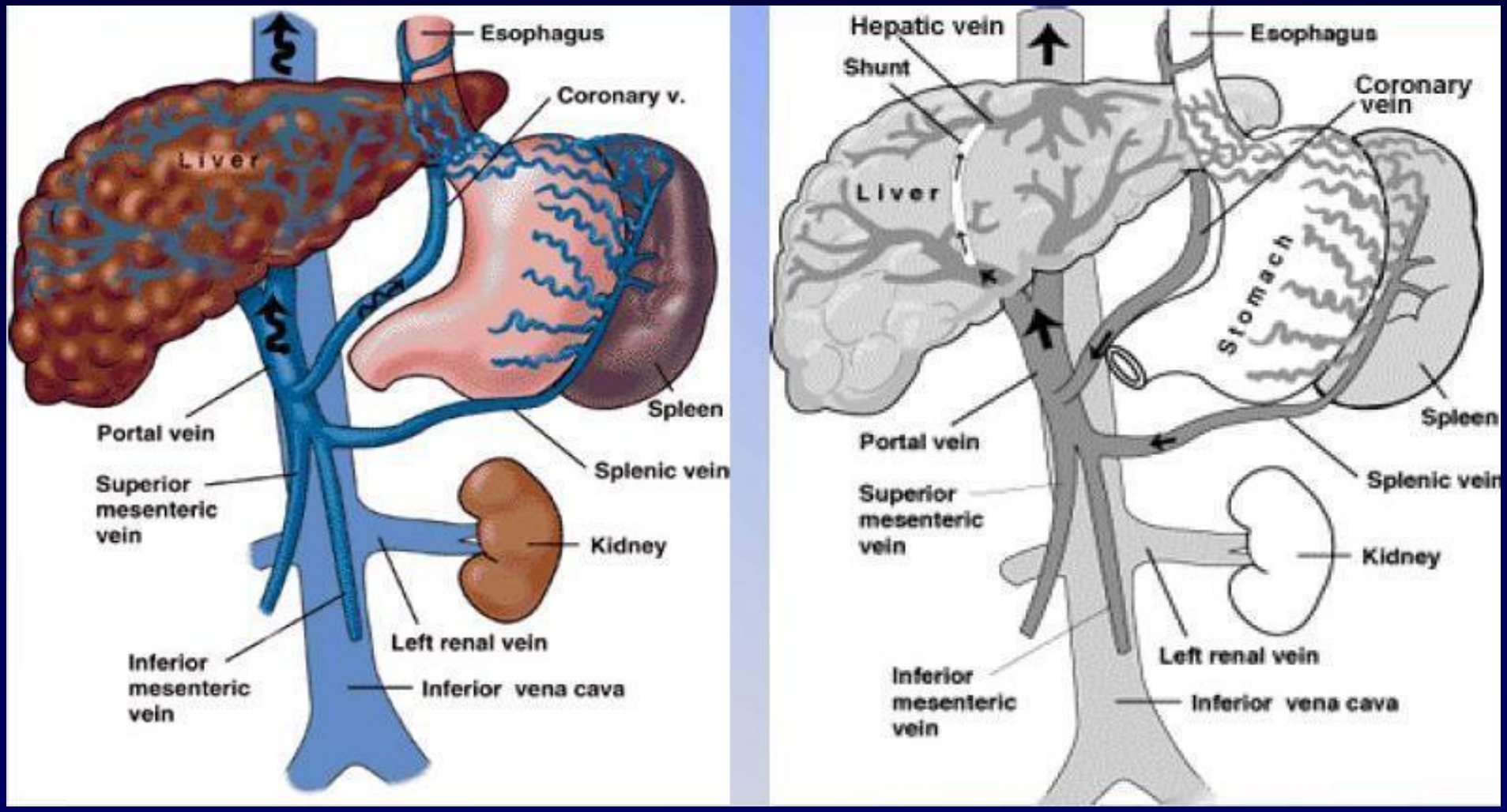






Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt - TIPS

Трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование (ТИПС)



Летальность от кровотечения из варикозно расширенных вен при циррозе печени составляет около 40%; смертность в течение 2-х лет - 60%

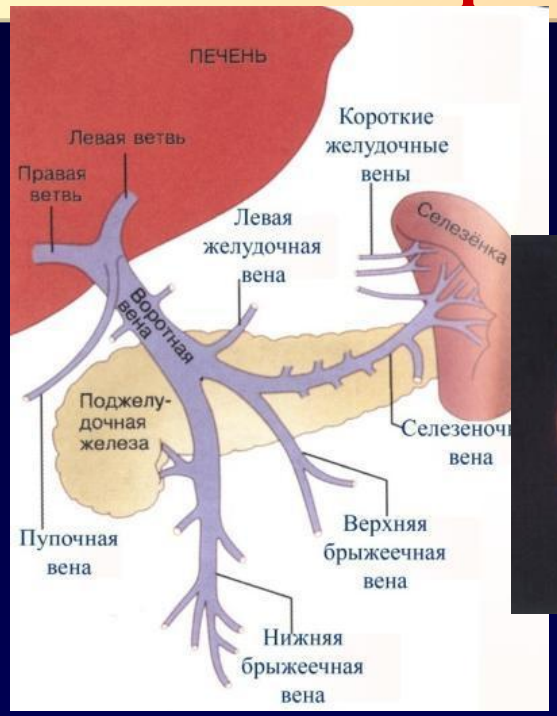
- **Прогноз определяется выраженностью печёночноклеточной недостаточности**

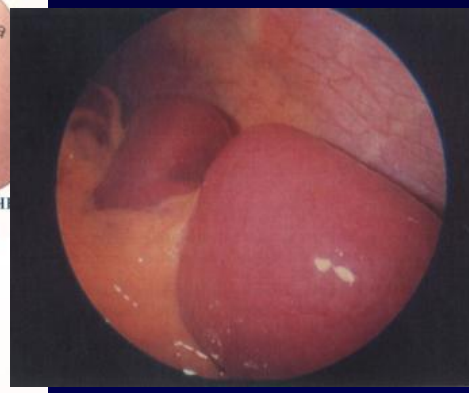
- **Триада неблагоприятных признаков**
  - ✔ *желтуха*
  - ✔ *асцит*
  - ✔ *энцефалопатия*

сопровождается 80% смертностью

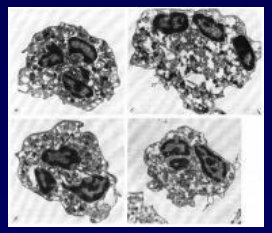
Спленомегалия наблюдается при всех заболеваниях печени, сопровождаемых портальной гипертензией

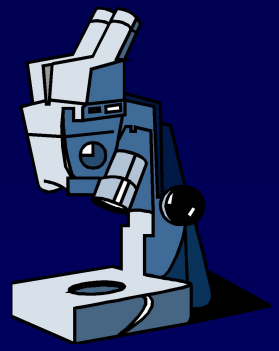
<u>Спленомегалия</u> **при портальной гипертензии сопровождается панцитопенией в периферической крови (вторичный «гиперспленизм»)**





- **ув. артериального селезеночного кровотока**
- **увеличение числа артерио-портальн. шунтов**
- **<u>застой и полнокровие селезенки</u>**
- **<u>разрастание соедин. ткани</u>**
- **<u>гиперплазия ретикулогистиоцитарной системы</u>**
- **повышение давления более 30 см водн. ст. (N - 16-25)**
-





депонирование

секвестрация клеток крови

Гиперспленизм

- усиление и извращение функции селезенки по удалению разрушенных форменных элементов крови

- Повышение фагоцитоза в селезеночной пульпе
- Увеличение продукции селезенкой антител к форменным элементам

1 - тромбоцитопения
2 - лейкопения с нейтропенией и лимфопенией
3 - анемия

Оценка степени печеночно-клеточной недостаточности по традиционной (Child-Tucotte-Pugh) и усовершенствованной шкалам

Критерий 1 балл (А) 2 балла (В) 3 балла (С)	Класс		
	А	В	С
Традиционная шкала Child-Pugh	5-6	7-9	≥10
ВРВП	До 2 мм (1 балл)	3-4 мм (2 балла)	От 5 мм (3 балла)
Усовершенствованная шкала Child-Pugh	6-7	8-11	От 12

Хазанов А.И., Некрасова Н.Н., 2002

Стадии ЦП и прогноз летальности в течение 1 года

1 ст. – *компенсированный ЦП , отсутствие ВРВП (1%)*

2 ст. – *компенсированный ЦП с наличием ВРВП (4%)*

3 ст. - *декомпенсированный ЦП с наличием асцита (20%)*

4 ст. - *декомпенсированный ЦП с состоявшимся кровотечением из ВРВП (57%)*

5 ст. - *ЦП с наличием инфекционных осложнений и развитием почечной недостаточности (67%)*

Fede G. et al. J Hepatol. 2012;56(4):810-818.

Печеночная энцефалопатия

Valetudo mala corpus, non animum tenet

Болезнь надрывает тело, а не душу

Сенека Л.А. (3-65)

Mens sana in corpore sano

В здоровом теле – здоровый дух

Ювенал Д.Ю. (61-127)

Качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями печени определяется не только степенью повреждения печени, но и нейропсихической и соматической составляющей

Классификация ограничений жизнедеятельности

1. Способность к обслуживанию
2. Способность к передвижению
3. Способность к ориентации
4. Способность к общению
5. Контроль за своим поведением
6. Способность к обучению
7. Способность к труду

Клинические проявления ПЭ

Снижение социальной адаптации

Снижение зрительного восприятия

Снижение памяти, внимания

Ухудшение выполнения профессиональных навыков

Снижение быстроты реакции

Потеря интереса к ранее важным личностным ценностям

Изменение настроения (раздражительность)

Нарушение сна

Нейромышечные нарушения

Замедление процесса мышления

Изменения сознания, интеллекта, поведения

- уменьшение времени сна
- увеличение латентного периода сна
- частые пробуждения в течение ночи
- ночные кошмары
- сонливость в дневное время (инверсия сна)

Печеночная энцефалопатия (ПЭ)

представляет собой спектр потенциально обратимых изменений психомоторной, интеллектуальной, эмоциональной и поведенческой функции мозга вследствие метаболических расстройств, развивающихся при печеночноклеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови

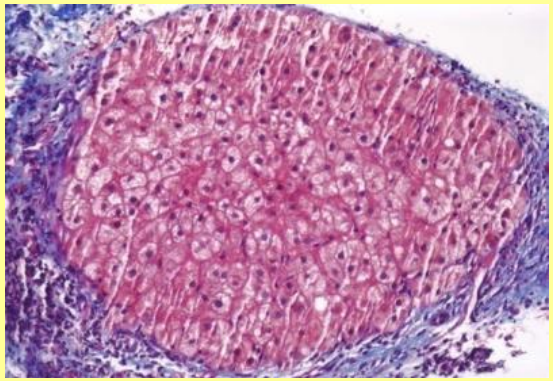
Классификация ПЭ

Стадии А, В, С

А – ПЭ, ассоциированная с острой печеночной недостаточностью
В – ПЭ, ассоциированная с портосистемным шунтированием крови в отсутствии заболевания печени
С – ПЭ, ассоциированная с циррозом печени, портальной гипертензией и портосистемным шунтированием крови

Категории (по продолжительности и особенностям клинических проявлений)

- эпизодическая
- персистирующая (хроническая)
- минимальная (латентная, субклиническая)



Подкатегории

- спонтанная, прогрессирующая, рецидивирующая
- мягкая, тяжелая, зависимая от лечения

Ferenci P. et al. Consensus: 11th WCG, Vienna, 1998 Hepatol. 2002; 35:716-721.

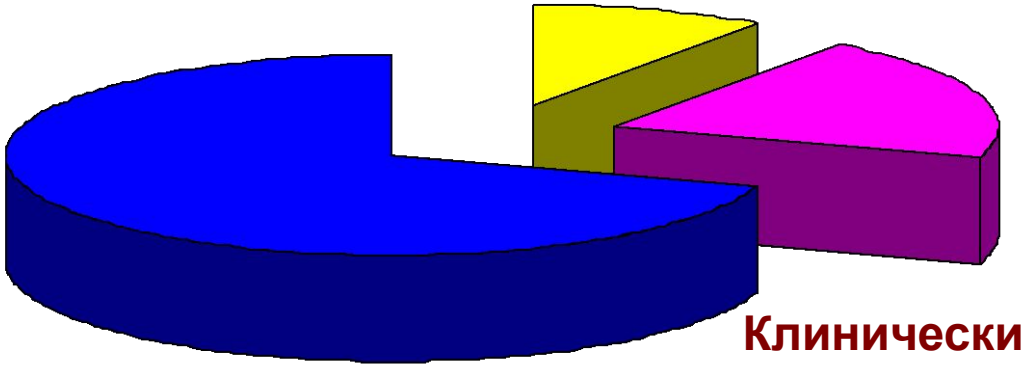
Спектр клинических форм ПЭ у больных ЦП

У 75% больных ЦП с МПЭ имеется предрасположенность к развитию манифестных форм,

худшие показатели качества жизни и выживаемости.

МПЭ влияет на способность управлять автомобилем.

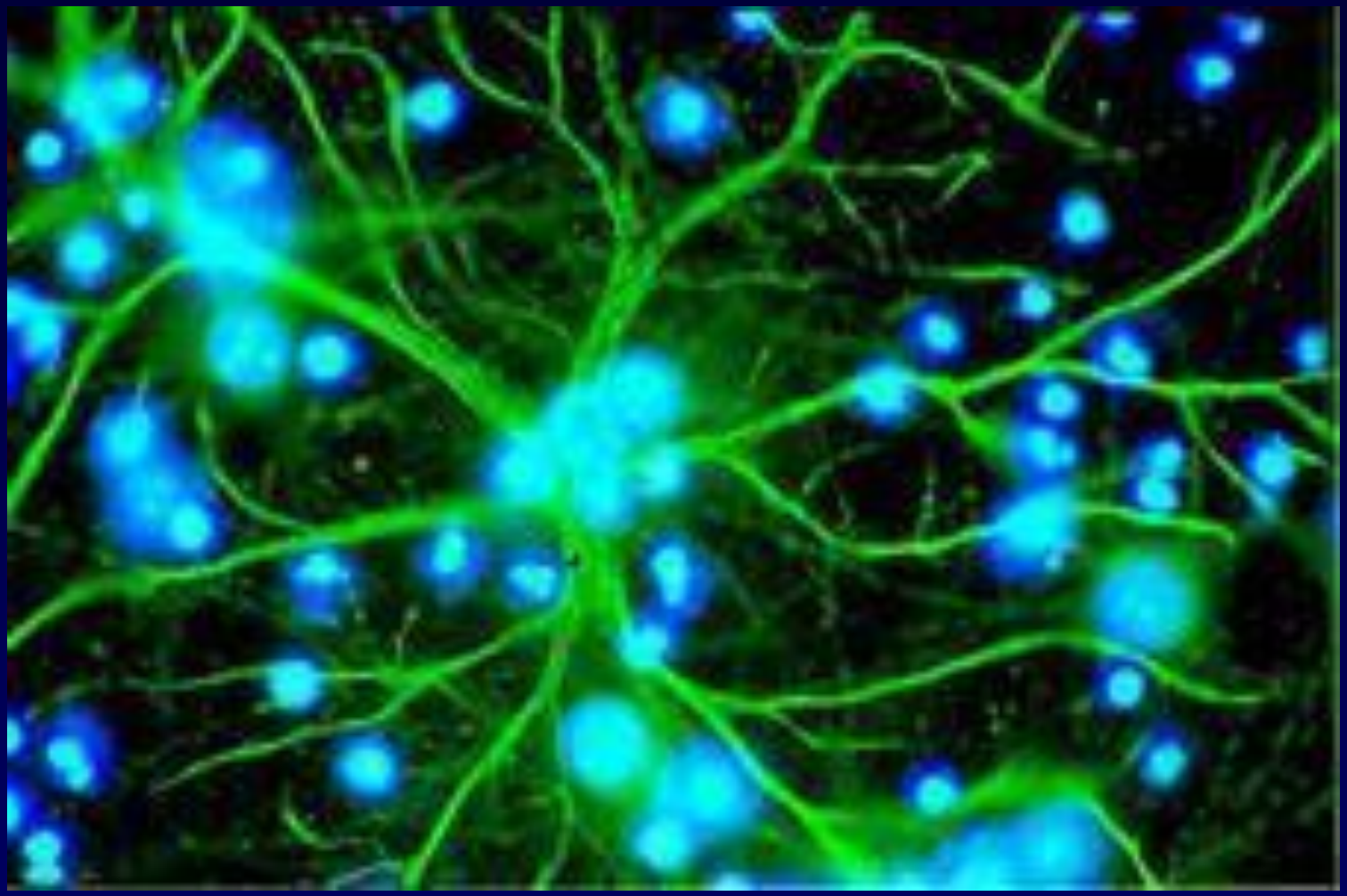
Имеет прогностическое значение



МПЭ

- **Малые нарушения в когнитивной сфере**
- **Снижение скорости психомоторных реакций**
- **Снижение скорости зрительных реакций**
- **Снижение способности к концентрации внимания и кратковременной памяти**

Печеночная энцефалопатия – «теория астроглии»



Обмен азота и аммиака

Белок и другие азотсодержащие субстраты пищи

Образование аммиака

Толстая кишка 20-30%	Почки 5-10%	Печень 50-60%	Тонкая кишка 10%	Мышцы 5%
Гидролиз белка и мочевины уреазо (+) - бактериями	Гипокалиемия, алкалоз	Дезаминирование аминокислот		Распад глутамина

Аммиак

Выделение в газообразном состоянии через легкие

80% Выделение в виде NH_4^+ с мочой и стулом

20%

Обезвреживание аммиака

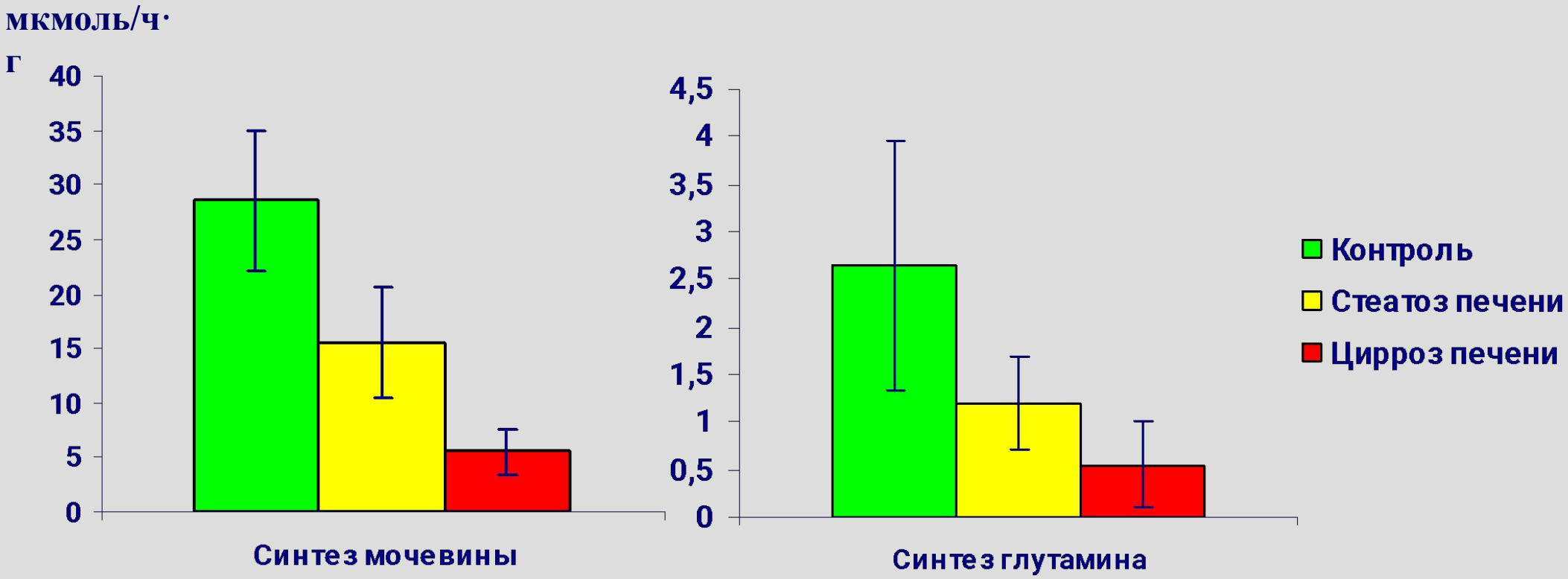
Орнитиновый цикл:

печень

Образование глутамина:

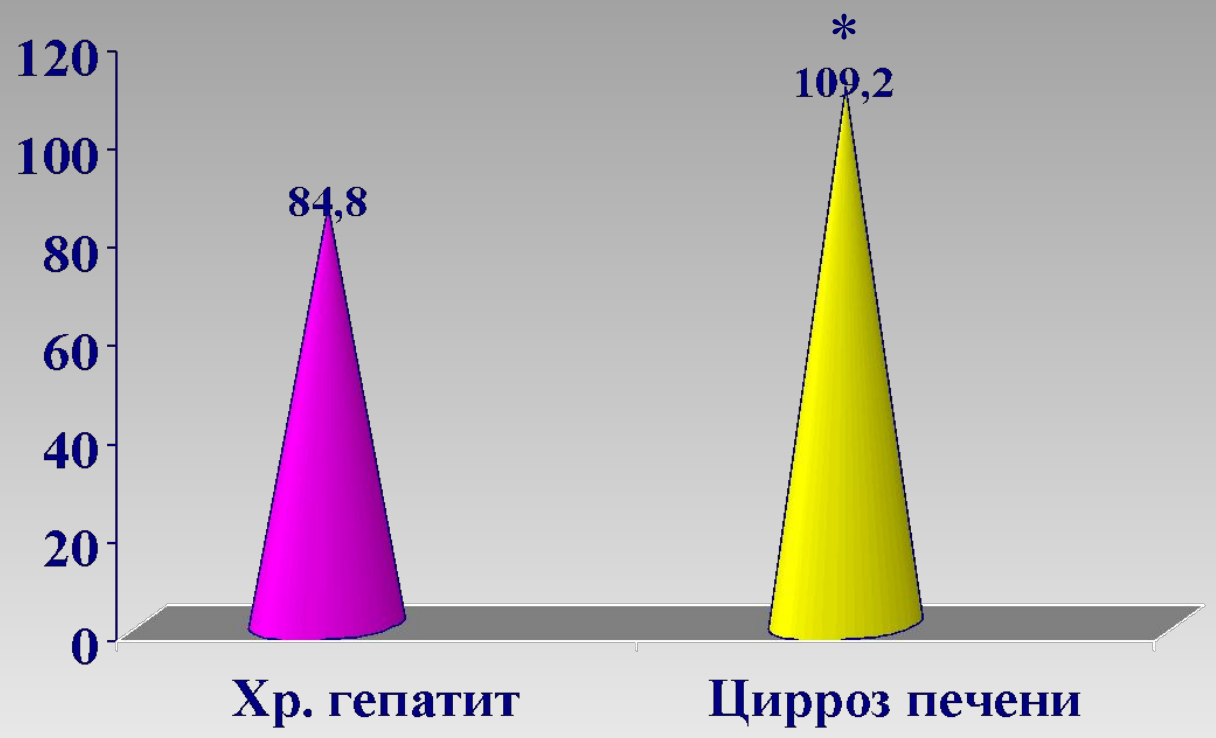
печень, мышцы, астроциты

Активность ферментов, участвующих в обезвреживании аммиака



Hassinger D. et al. Klin. Wochenschr. 1990;68: 175-182
Kaiser S., Gerok W., Hassinger D. Eur. J. Clin. Invest., 1988;18: 535-542

Содержание аммиака в венозной крови у больных хроническими заболеваниями печени (ЦНИИГ, 2006)



N 17- 80 мкмоль/л

*p<0,01

Аминокислотный дисбаланс при хронических заболеваниях печени

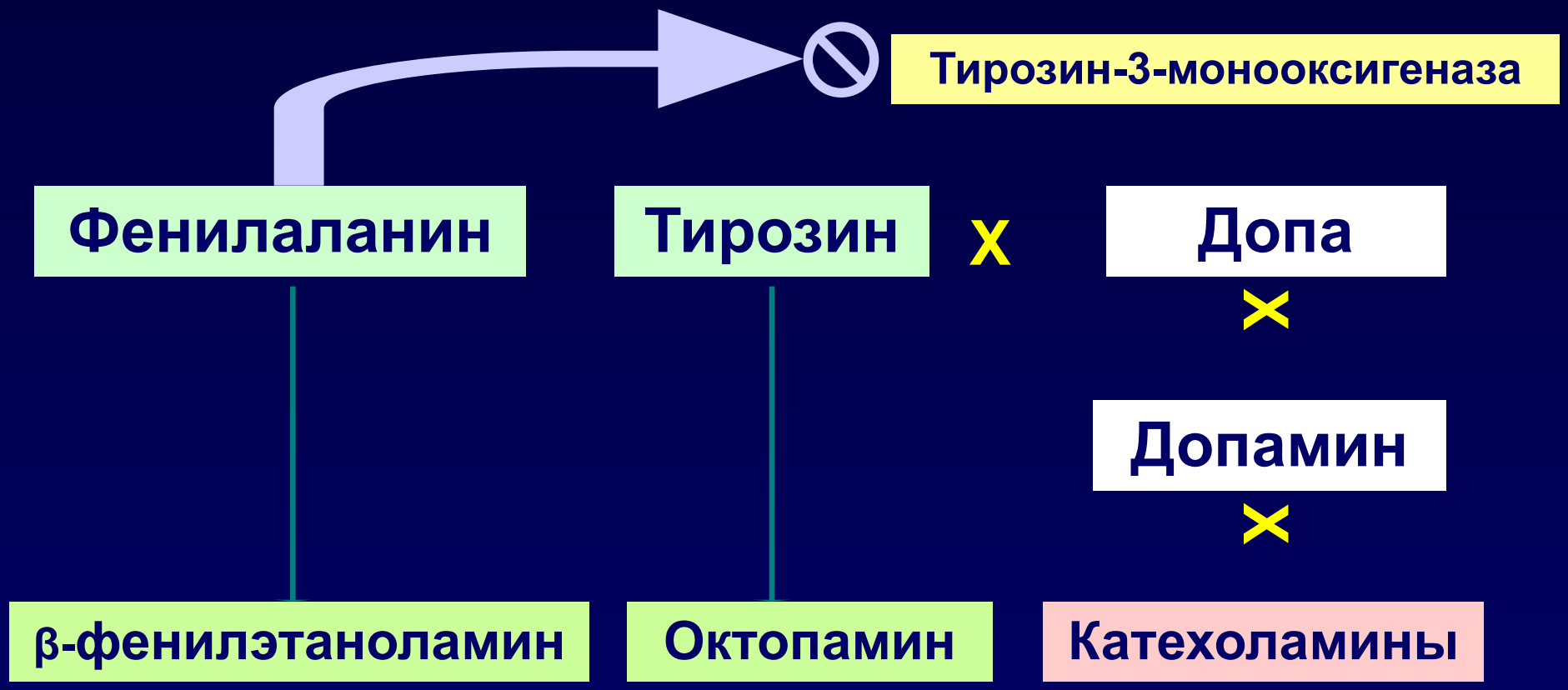
Аминокислоты с разветвленной боковой цепью

$$КФ = \frac{\text{валин + лейцин + изолейцин}}{\text{фенилаланин + тирозин + триптофан}}$$

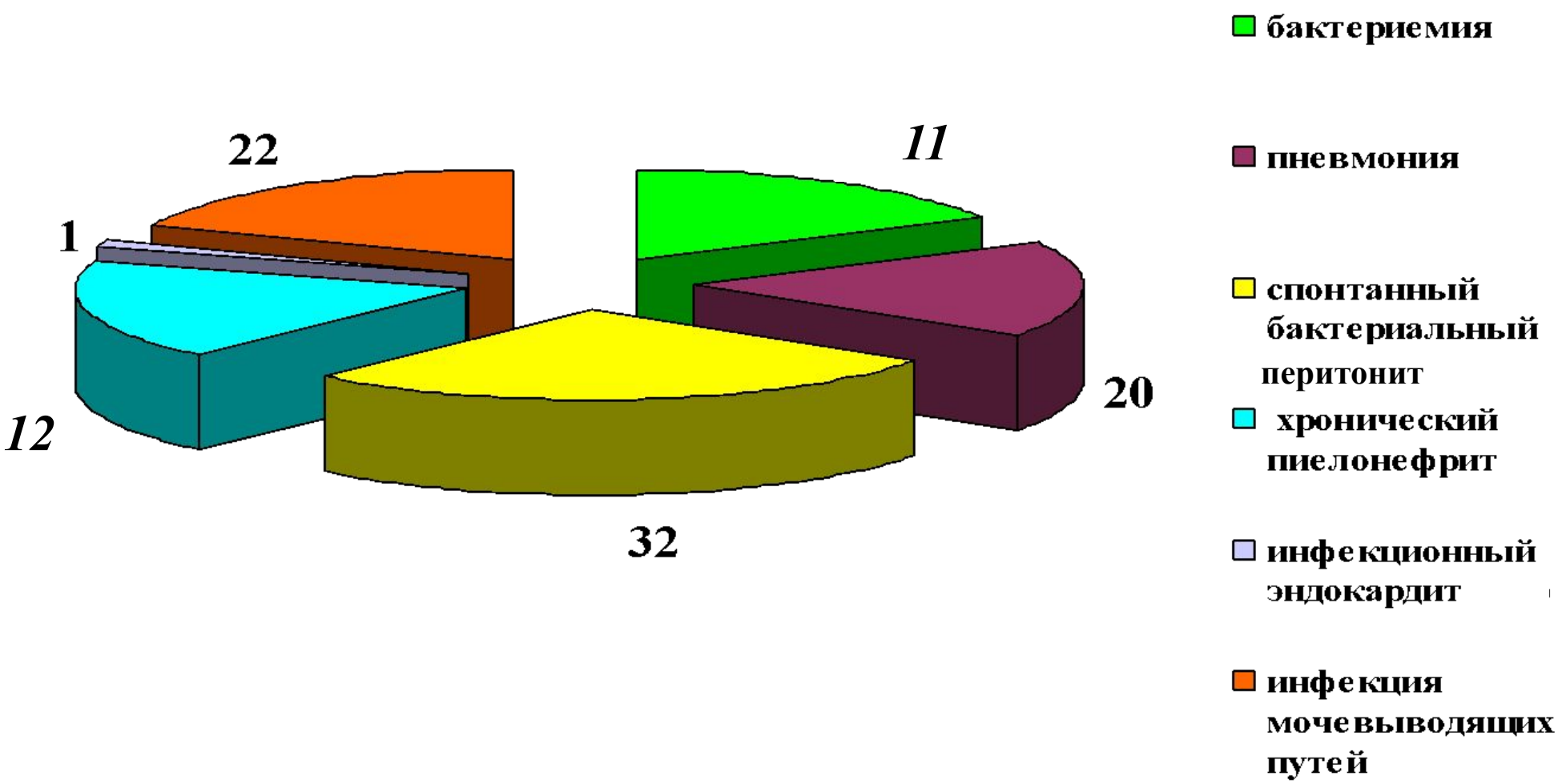
Ароматические аминокислоты

КФ – коэффициент Фишера (N 3,0 – 4,5)

Синтез «ложных» нейротрансмиттеров при гипераммониемии



Наиболее частые инфекционные осложнения (%) цирроза печени (n=248)



Мат. кафедры госпитальной терапии № 2 л/ф РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2010-2013 гг.

Дополнительные эндогенные факторы ПЭ

- **Продукты бактериального гидролиза в толстой кишке**

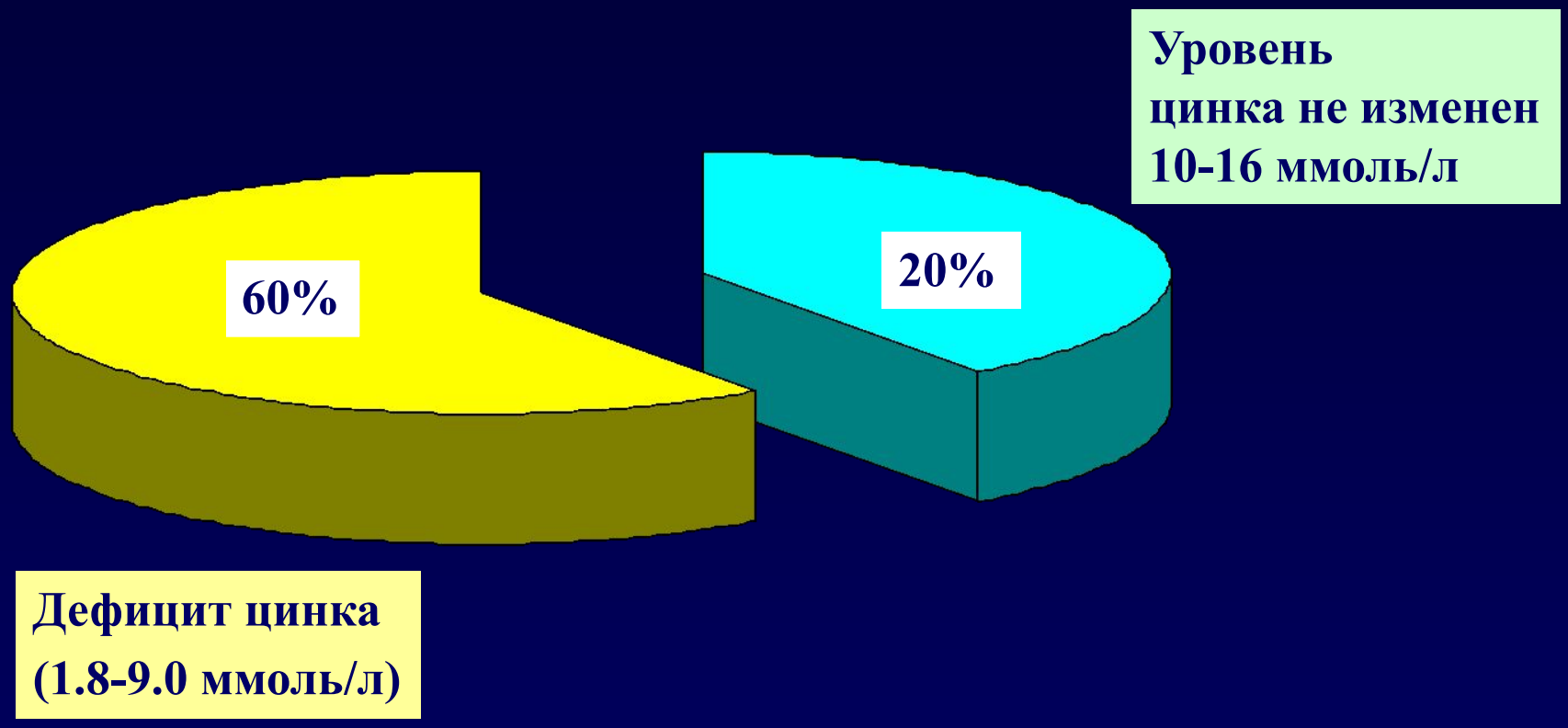
  Меркаптаны (метантиол, диметилсульфид, диметилдисульфид)
  - серосодержащие аминокислоты – метионин, цистеин, цистин («fetor hepaticus»)

- **Коротко - и среднецепочечные жирные кислоты**
  - пищевые жиры

- **Фенолы (дериваты тирозина, фенилаланина)**
- **Ароматические аминокислоты и их метаболиты**

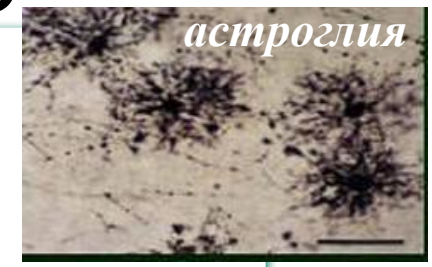
- **Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)**
- **Серотонин, глутамат/глутамин, эндогенные бензодиазепины**
- **Микроэлементы (повышенное содержание марганца, дефицит цинка…)**

Дефицит цинка (колориметрический метод) у больных алкогольным циррозом печени



Шапошникова Н.А. и соавт, 2006

Патофизиологические механизмы ПЭ



Ген глутаминазы

Система ГАМК

Аммониемия
Активность глутаминазы в кишечнике и почках
Рост кишечных бактерий

Воспаление
Бактериальная транслокация
Провоспалительное состояние из-за метаболических нарушений (ИР и СД2)

Окислительный и NO-стресс

Микрофлора

Злоупотребление алкоголем

Портосистемное шунтирование

Гипонатриемия и почечная недостаточность

Нарушение функции печени

T.H. Tranah et al. Clinical Liver Disease, Vol 5, No 3, March 2015

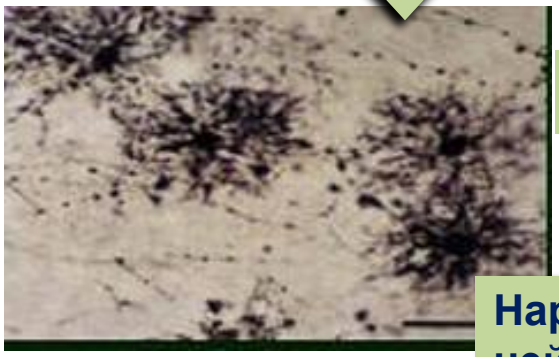
Патогенез печеночной энцефалопатии

Печеночно-клеточная недостаточность / порто-системное шунтирование

Нарушение церебрального энергетического обмена

АММИАК

Аминокислотный дисбаланс



Нарушение функций и отек астроглии

Нарушение нейротрансмиссии

СИБР, инфекции, системная воспалительная реакция, цитокины, оксидативный стресс, гипонатриемия и др.

Заболевание печени

Клинические проявления ПЭ

Снижение социальной адаптации

Снижение зрительного восприятия

Снижение памяти, внимания

Ухудшение выполнения профессиональных навыков

Снижение быстроты реакции

Потеря интереса к ранее важным личностным ценностям

Изменение настроения (раздражительность)

Нарушение сна

Нейромышечные нарушения

Замедление процесса мышления

Изменения сознания, интеллекта, поведения

- уменьшение времени сна
- увеличение латентного периода сна
- частые пробуждения в течение ночи
- ночные кошмары
- сонливость в дневное время (инверсия сна)

Стадии печеночной энцефалопатии (ад. по Conn H.O., 2002)

Стадия ПЭ	Состояние сознания	Интеллект	Поведение	Нейромышечные нарушения
0 (МПЭ)	Не изменено	Не изменен	Не изменено	Клинически не обнаруживаются
I (легкая)	Нарушение ритма сна: сонливость днем, бессонница ночью	Снижение внимания, концентрации, быстроты реакции	Акцентуация личности. Неврастения, эйфория, депрессия, болтливость, раздражительность	Нарушение тонкой моторики, изменение почерка. Мелкоразмашистый тремор
II (средняя)	Летаргия	Отсутствие чувства времени, амнезия, нарушение счета	Изменения личности. Страх, апатия, отсутствие торможения	Астериксис. Смазанная речь. Гипорефлексия, оцепенение, атаксия
III (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация в пространстве и времени	Неспособность к счету	Неадекватное поведение, ярость, паранойя	Гиперрефлексия, нистагм, патологические рефлексы, спастичность
IV (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствие функции	Прекращение функции	Арефлексия, потеря тонуса

Критерии состояния сознания (West Haven)

Степень 0	Отсутствие определяемых изменений
Степень 1	Тривиальная потеря внимания Эйфория или тревога Снижение внимания Нарушение счета (сложение)
Степень 2	Летаргия или апатия Минимальная дезориентация во времени или пространстве Тонкие изменения личности Неадекватное поведение Нарушение счета (вычитание)
Степень 3	Сомноленция до полуступора при сохранном ответе на вербальные стимулы Спутанность сознания Значительная дезориентация во времени или пространстве
Степень 4	Кома 1-IV (по Glasgow - открывание глаз, речь, движение)

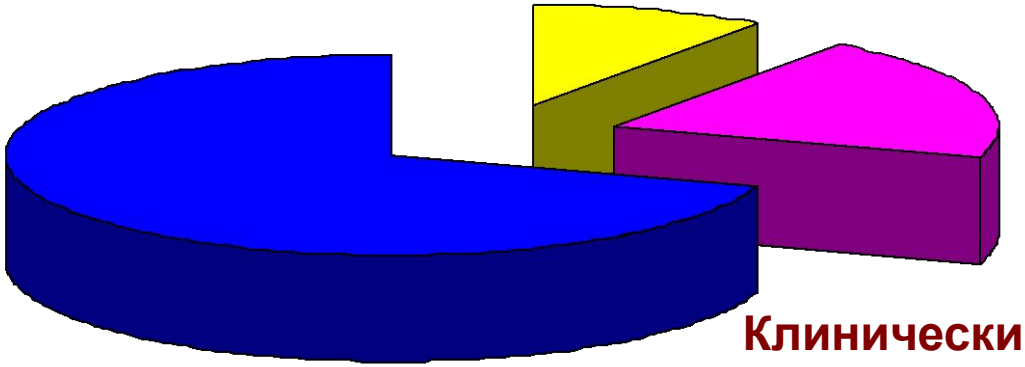
Спектр клинических форм ПЭ у больных ЦП

У 75% больных ЦП с МПЭ имеется предрасположенность к развитию манифестных форм,

худшие показатели качества жизни и выживаемости.

МПЭ влияет на способность управлять автомобилем.

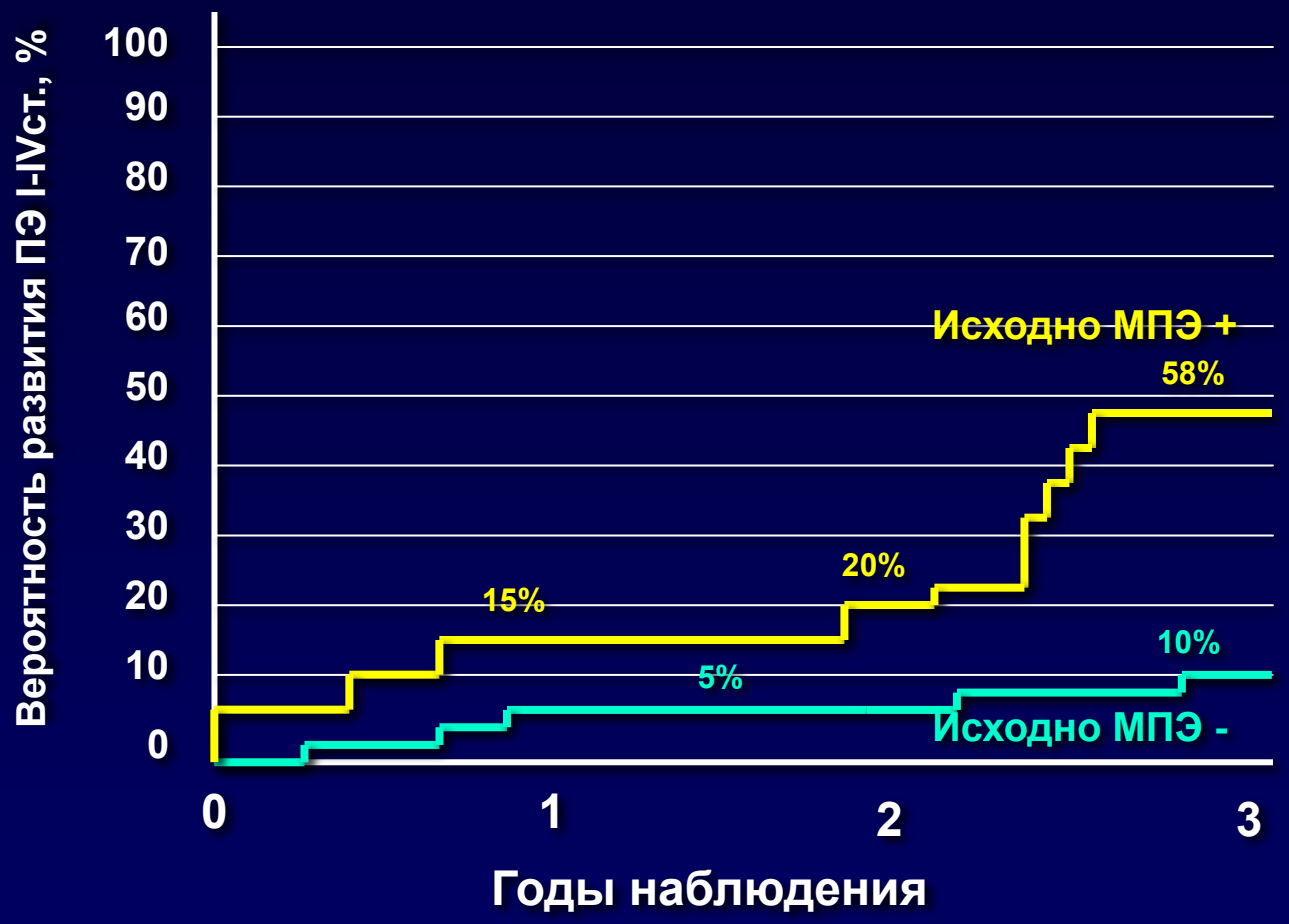
Имеет прогностическое значение



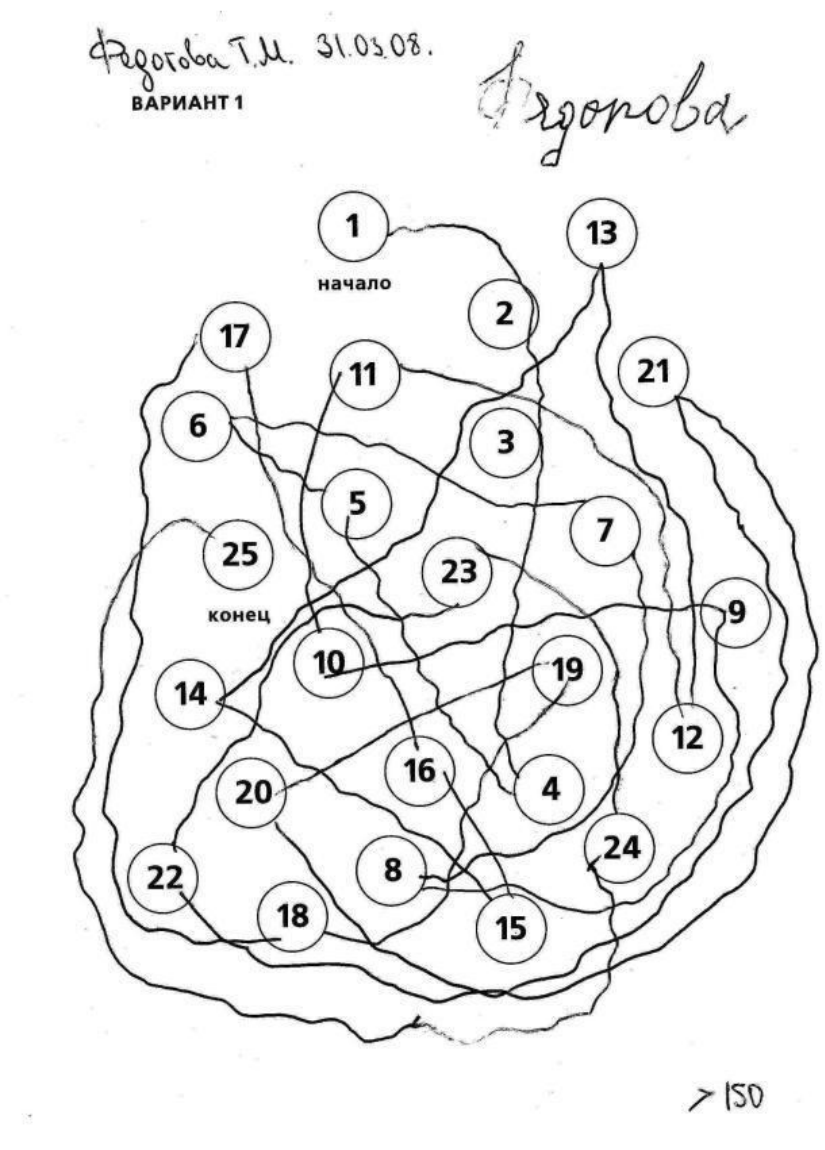
МПЭ

- **Малые нарушения в когнитивной сфере**
- **Снижение скорости психомоторных реакций**
- **Снижение скорости зрительных реакций**
- **Снижение способности к концентрации внимания и кратковременной памяти**

Прогноз при наличии минимальной печеночной энцефалопатии



Тест связи чисел

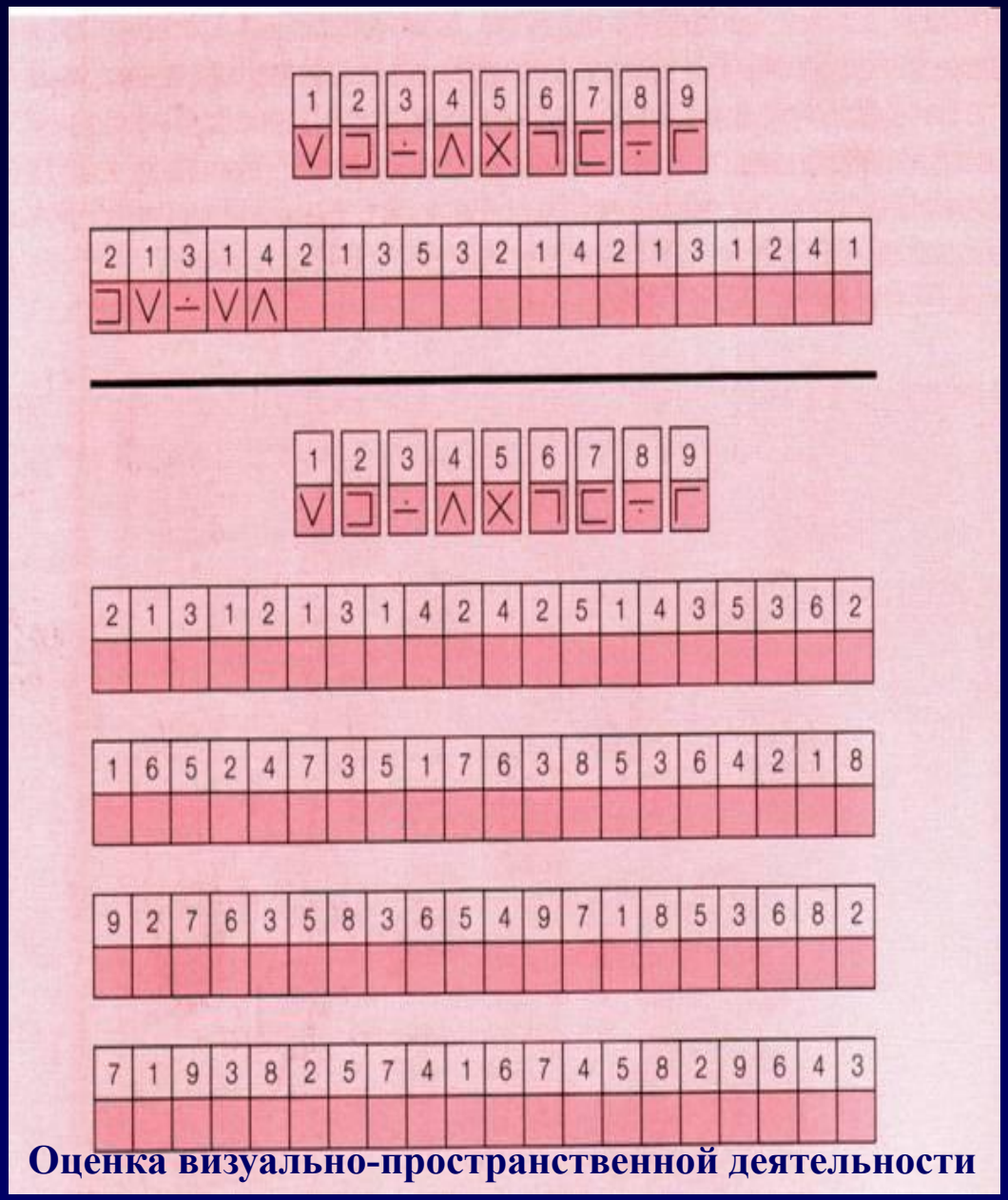


Время выполнения, сек.	Стадия энцефалопатии
< 40	Нет
40-60	Минимальная
61-90	I, I-II
91-120	II
121-150	III
>150	IV

ПЭ III ст. (хроническая, вызванная провоцирующими факторами – инфекцией, тяжелая ст.)

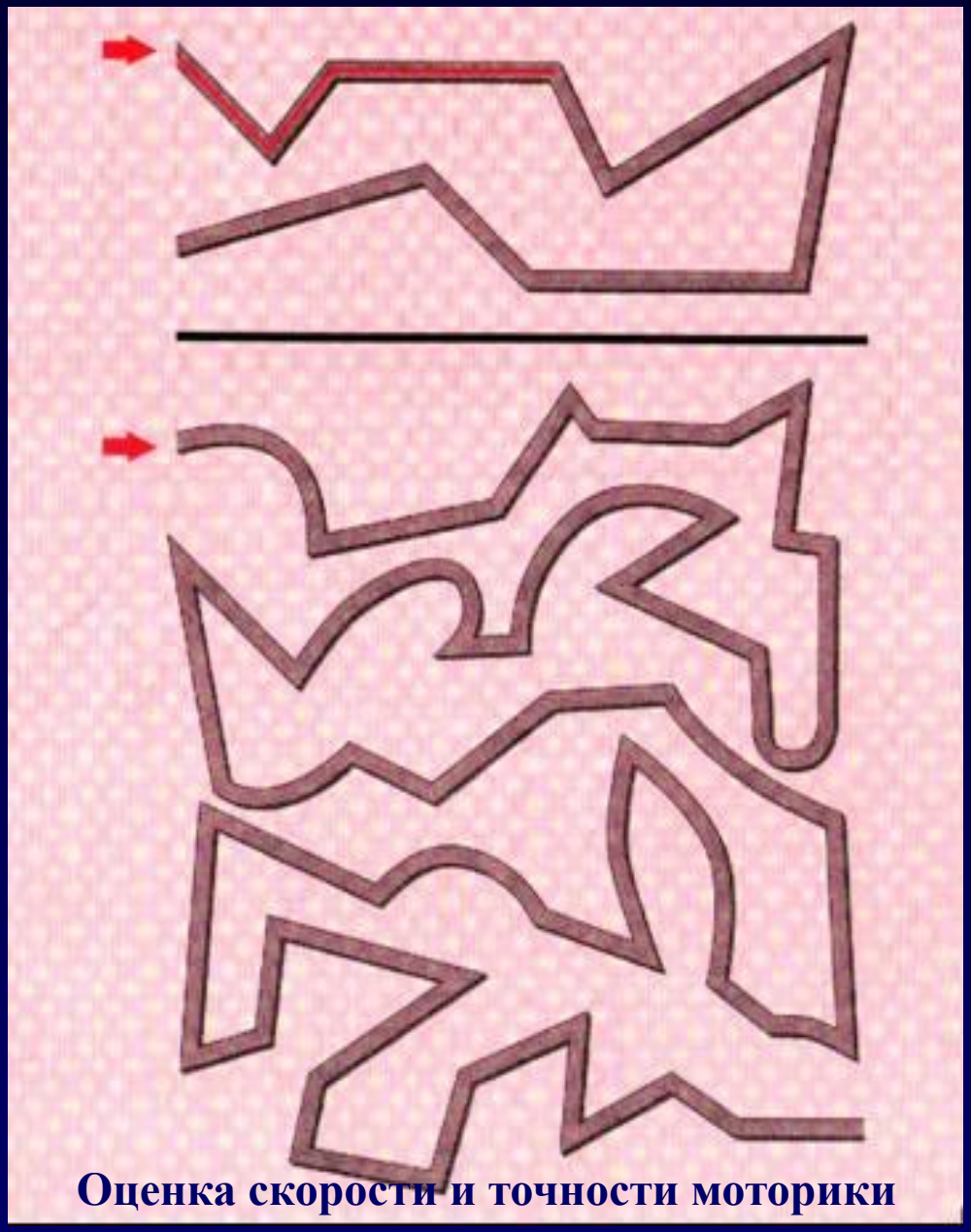
Оценка визуально-пространственной деятельности

Тест число - символ



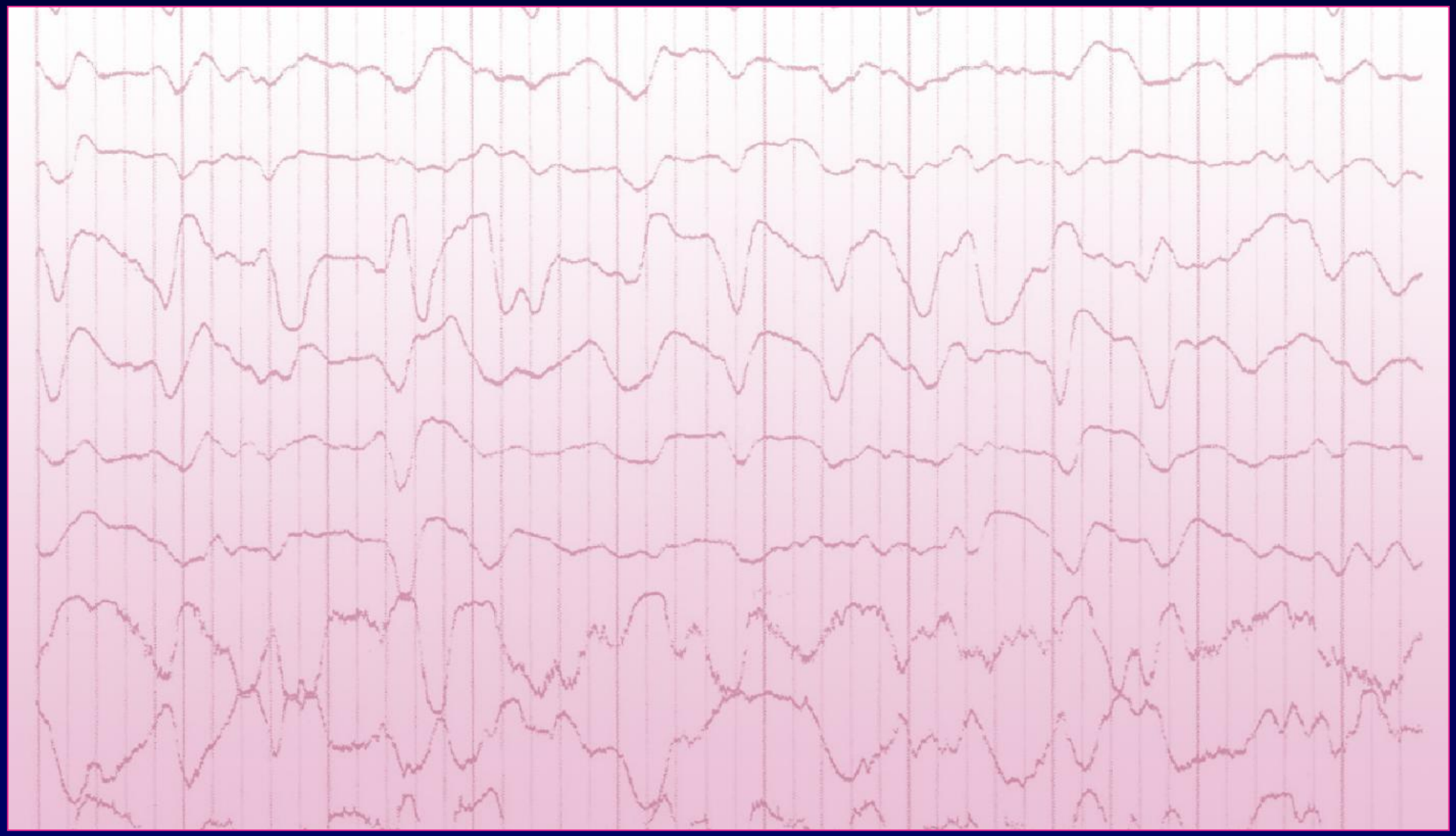
Оценка визуально-пространственной деятельности

Тест линий



Оценка скорости и точности моторики

Электроэнцефалография у больных с печеночной энцефалопатией: замедление α-, появление δ- , θ- ритма

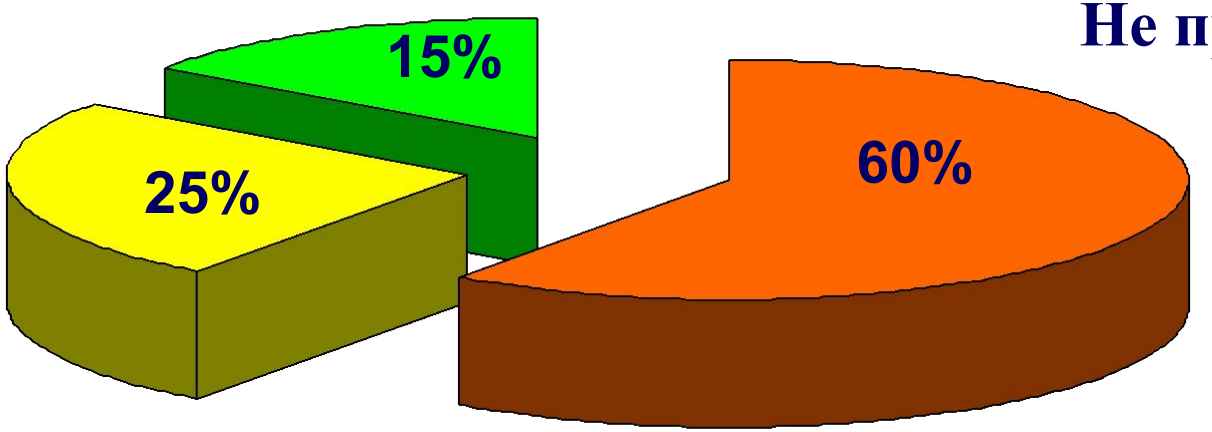


Психометрическое тестирование (включая ЭЭГ) на пригодность к управлению автомобилем

ЦП алк. – 15
ЦП неалк. – 15
ХП – 15
Мин. изм. ЭЭГ - 10

Без ограничений

Не пригодны

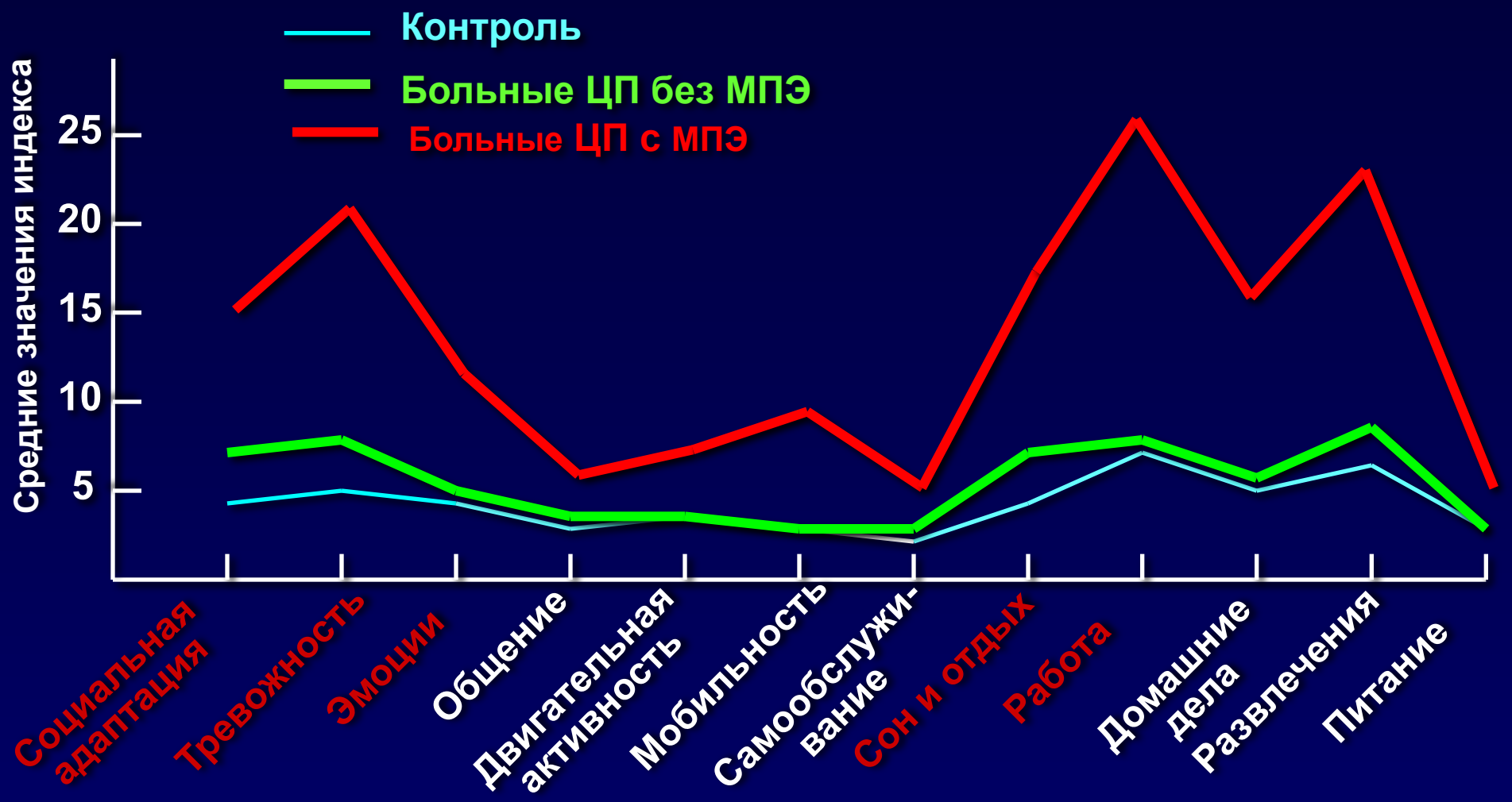


С ограничениями

- Нарушение координации зрительных, слуховых и вестибулярных стимулов
- Нарушение внимания, психомоторных функций и оперативной памяти

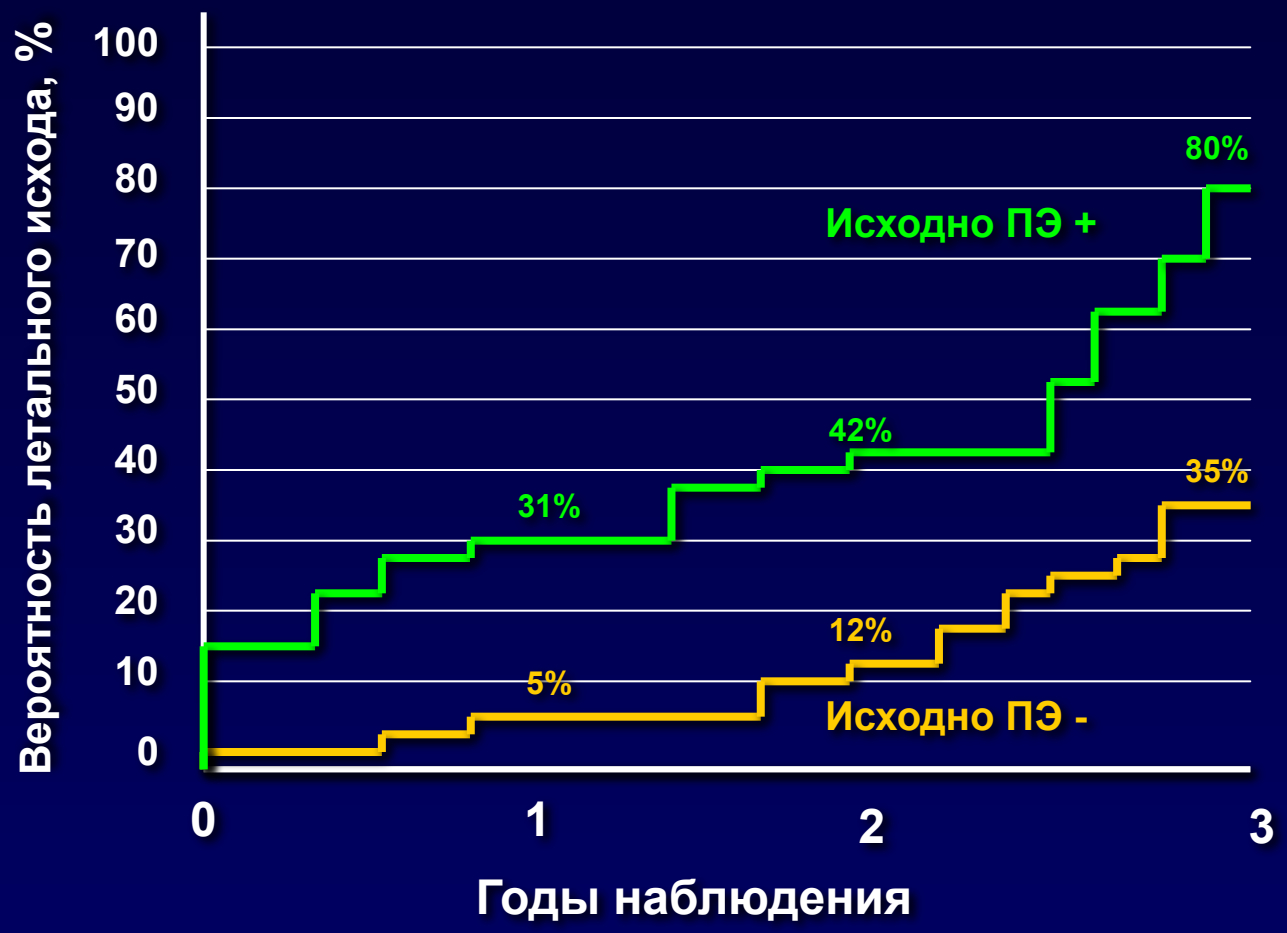
Schomerus H., Hamster W., Blunck H. et al. Latent Portosystemic Encephalopathy. I: Nature of Cerebral Functional Defects and their Effect on Fitness to Drive. Dig. Dis. Sci., 1981.

Минимальная печеночная энцефалопатия – МПЭ:
профиль влияния болезни на ежедневную активность



адапт. по M. Groeneweg et al., 1998, 2000

Вероятность летального исхода при манифестации ПЭ



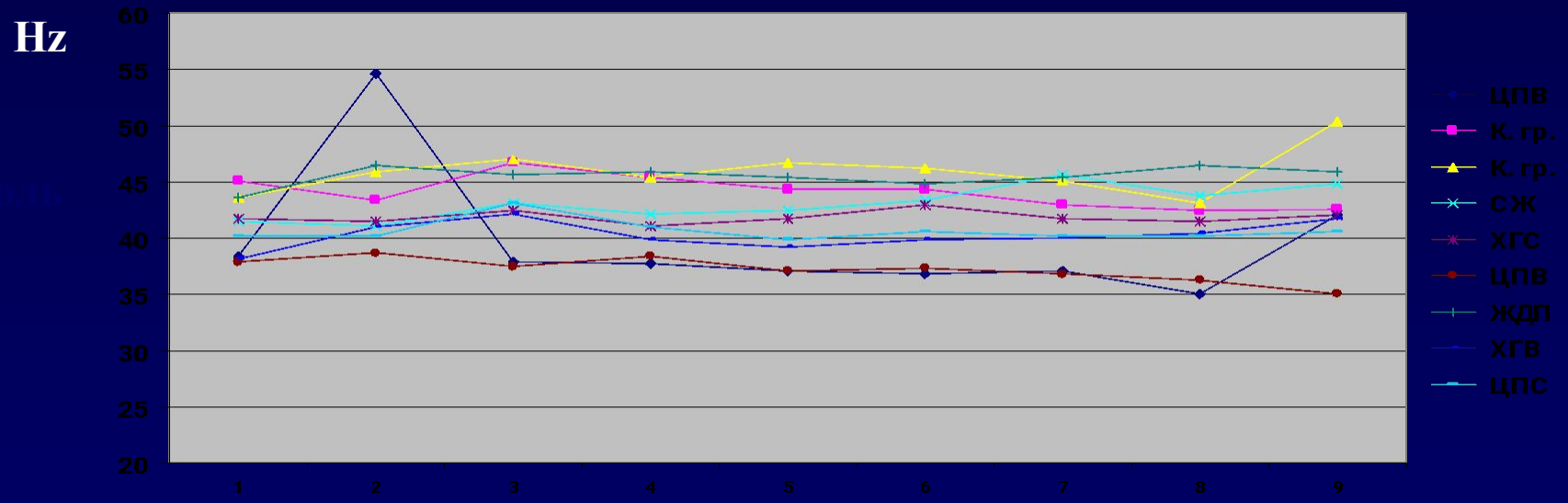
Repeatable Battery for the Assesment of Neuropsychological Status (RBANS)

Батарея многократных тестов для определения нейропсихологического статуса

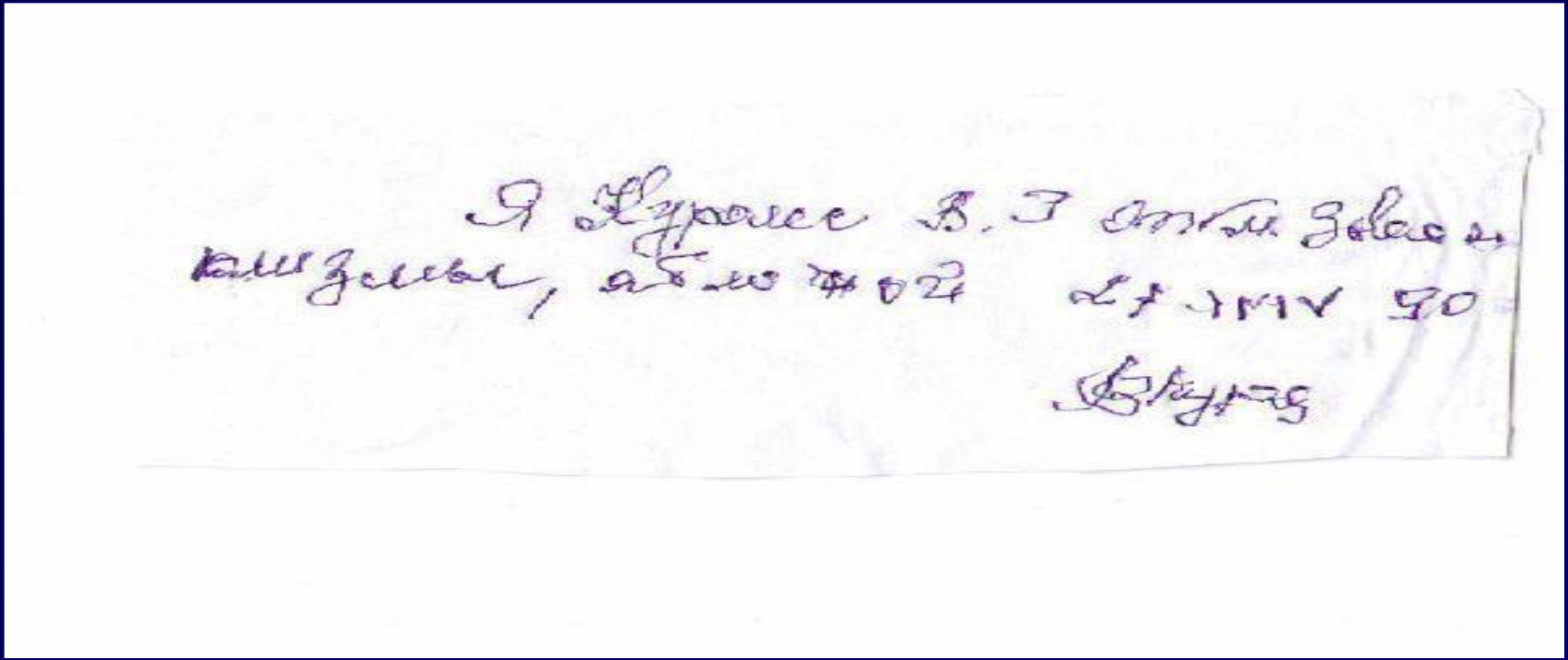
1. Тест на проверку зрения
2. Запоминание разносмысловых слов из списка
3. Запоминание текста (рассказа)
4. Объем запоминаемых цифр
5. Тест на ассоциативность
6. Копирование фигуры
7. Тест знак-цифра
8. Счет в обратном порядке
9. Счет с интервалом в 3
0. Оценка шкалы тревожности
1. Оценка шкалы депрессии
2. Оценка нарушений сна
3. Тренировочные модели…

Регистрация вызванных зрительных потенциалов с помощью HEPAtononorm-анализатора (ТМ)

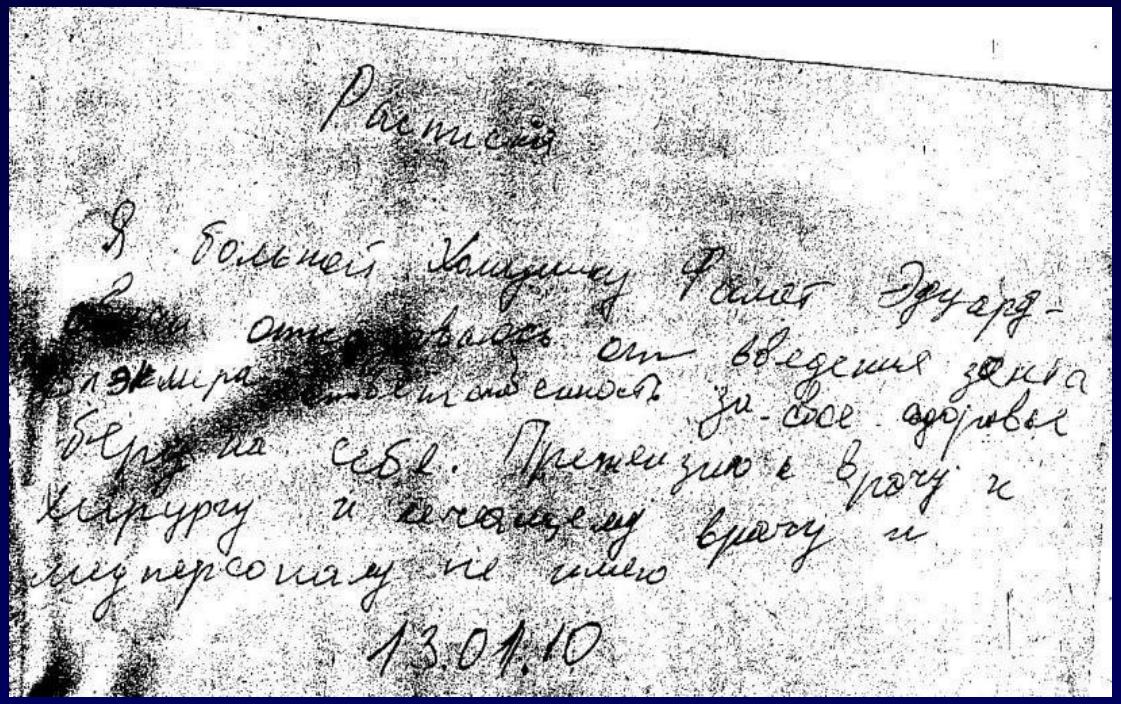
Регистрация вызванных зрительных потенциалов с помощью HEPAtononorm-анализатора (ТМ)



Контроль



Пациент К.
Печеночная энцефалопатия, стадия С.
Хроническое течение, тяжелый вариант

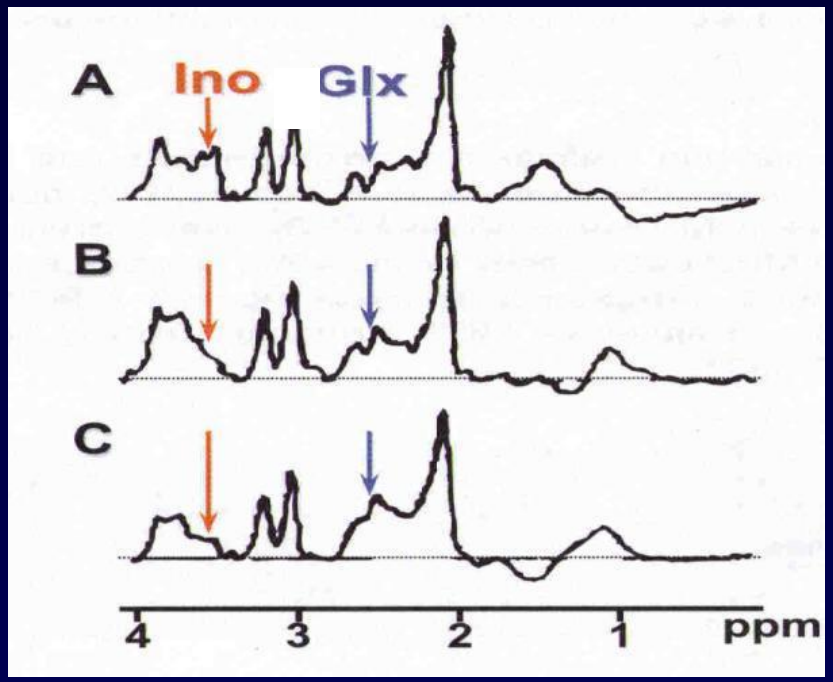


Расписка

Я, больной Хамдуллин Фаиз Эдуард-
Владимирович, отказываюсь от введения закона
берут на себя. Претензию к врачу и
хирургу и начальнику врачу и
медперсоналу не имею

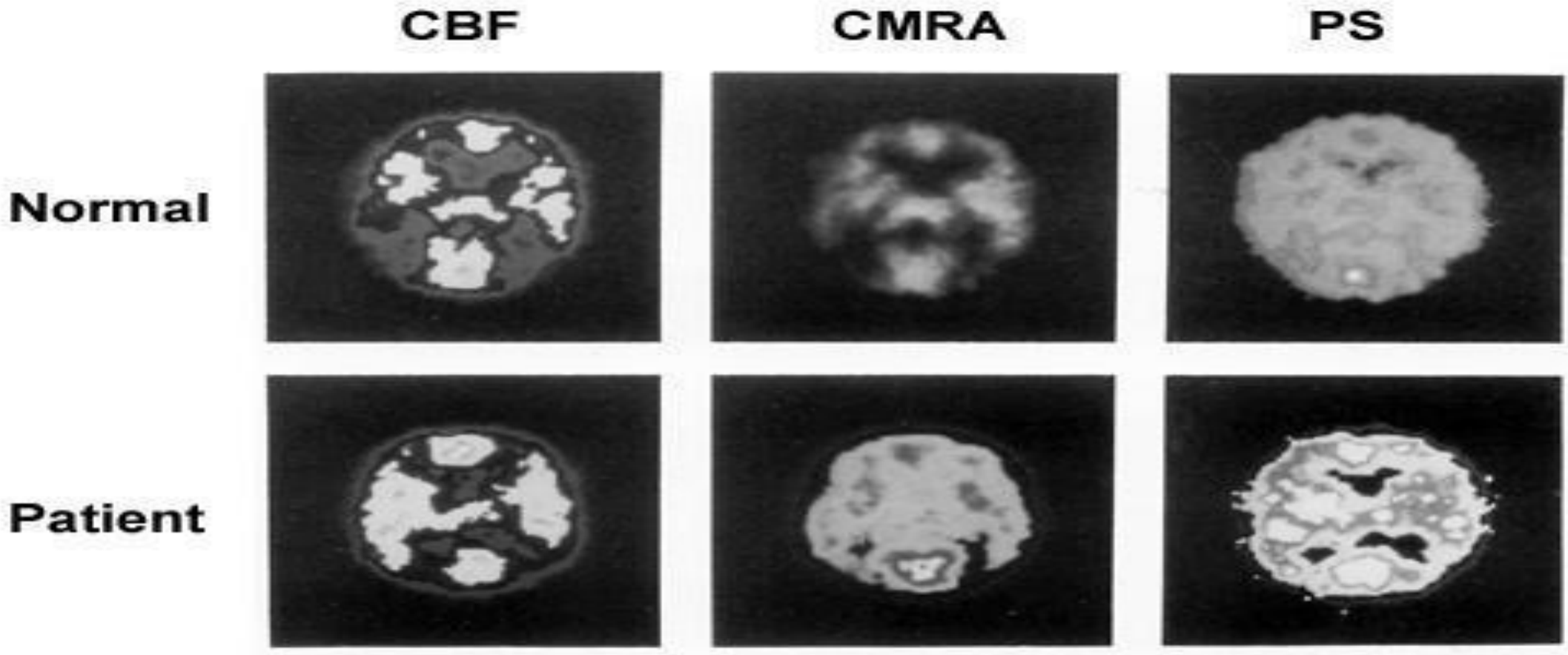
13.01.10

Магнитно-резонансная спектроскопия (1Н-МРС)



А - здоровые лица
В – МПЭ
С – умеренно выраженная ПЭ
Ino – пик мио-инозитола
Gl - пик глютамина/глутамата

Häussinger D. et al. Gastroenterol. 1994; 107: 1475 -1480.



Позитрона эмиссионная томографии (PET)
Здоровый человек и пациент с умеренной печеночной энцефалопатией на фоне алкогольного цирроза печени.
Мозговой кровоток [CBF] отличается только минимально у обследуемых.
Мозговая скорость метаболизма аммиака (CMRA) и площадь проходимости (PS) — мера степени, преодоления аммиаком гематоэнцефалического барьера — значительно увеличена у пациента с алкогольным циррозом, что обозначено большей распространённостью более ярких областей.
SOURCE: Modified from Lockwood et al.

Дифференциальный диагноз

- внутричерепные повреждения (субдуральная гематома, внутричерепное кровотечение, инсульт, опухоль)
- инфекции (менингит, энцефалит, абсцесс и др.)
- метаболическая энцефалопатия (гипогликемия, электролитный дисбаланс, гиперкапния, гипоксия, уремия)
- токсическая энцефалопатия (острая алкогольная интоксикация)
- болезнь Вильсона-Коновалова
- дисциркуляторная энцефалопатия
- вторичная гипераммониемия (наложение уретросигмостомы)
- наследственные нарушения цикла мочевины
- энцефалопатия вследствие приема наркотических препаратов, лекарств (седативные, антидепрессанты и др.)

Лечение печеночной энцефалопатии

Для эпизодической ПЭ

- Выявить и устранить провоцирующий фактор

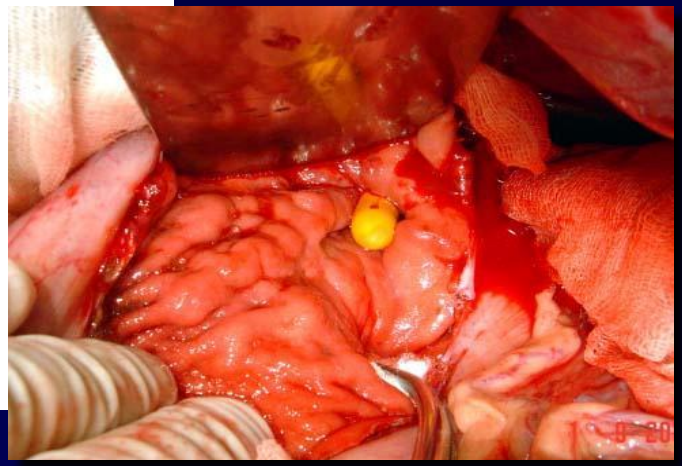
Для всех форм ПЭ

- Диета
- Фармакотерапия

Факторы, провоцирующие развитие ПЭ (I)

Желудочно-кишечные кровотечения

- ВРВП
- Эрозии и язвы
- Портальная гипертензионная гастропатия, портальная энтеропатия, колонопатия
- Синдром Меллори-Вейса

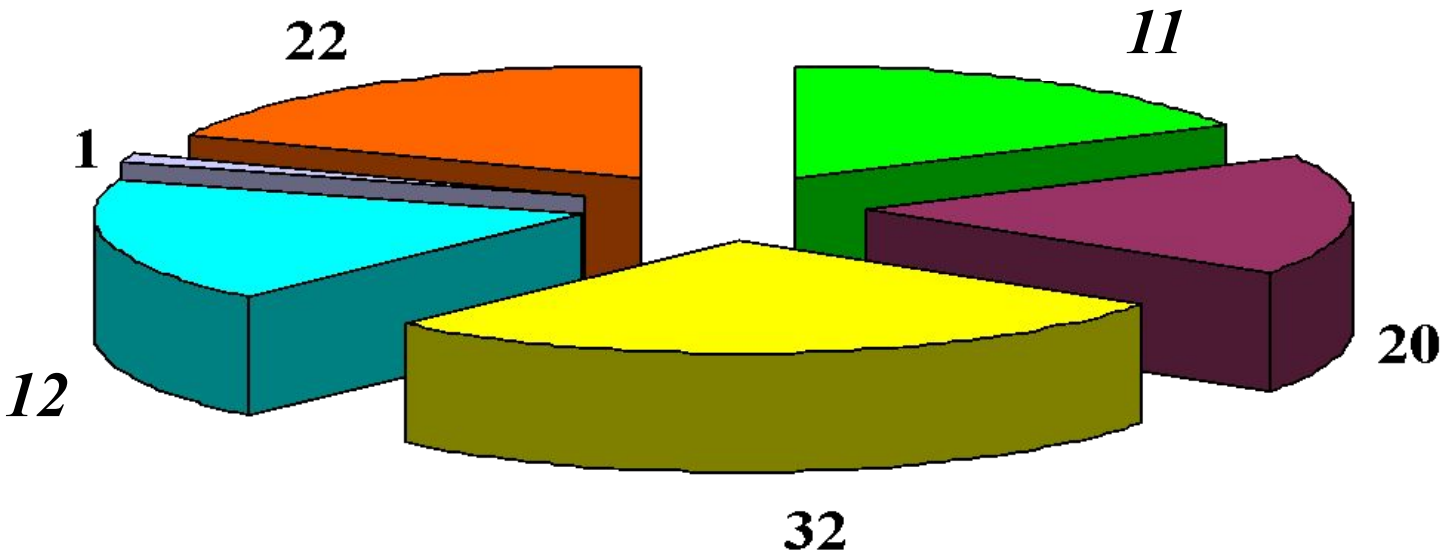


Увеличение распада белка в кишке

Увеличение образования аммиака

Факторы, провоцирующие развитие ПЭ (II)

Инфекции - Системная Воспалительная Реакция



Инфекционные осложнения (ИО)

пневмония

Увеличение катаболизма белка

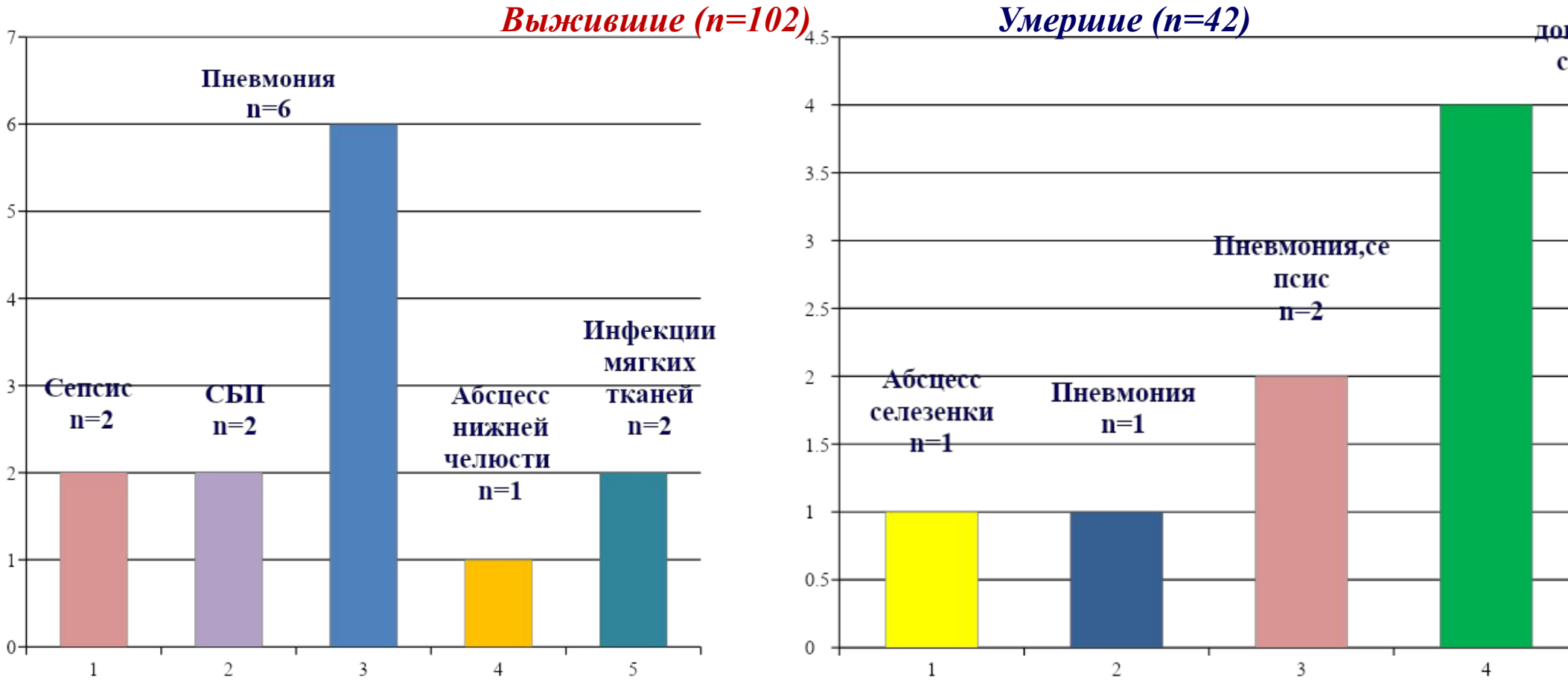
пиелонефрит

инфекционный

Увеличение образования аммиака

Мат. кафедры госпитальной терапии № 2 л/ф РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2010-2013 гг.

Вторичные нозокомиальные инфекции у пациентов с алкогольным ЦП (n = 21/58; 36,2%)



ЦП + мочевая инфекция / пиелонефрит (n = 58/144; 40,3%)

Мат. кафедры госпитальной терапии № 2 л/ф РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2010-2013 гг.

Факторы, провоцирующие развитие ПЭ (III)

Избыточное употребление белка / белковая толерантность

Запор

Увеличение распада белка в кишке

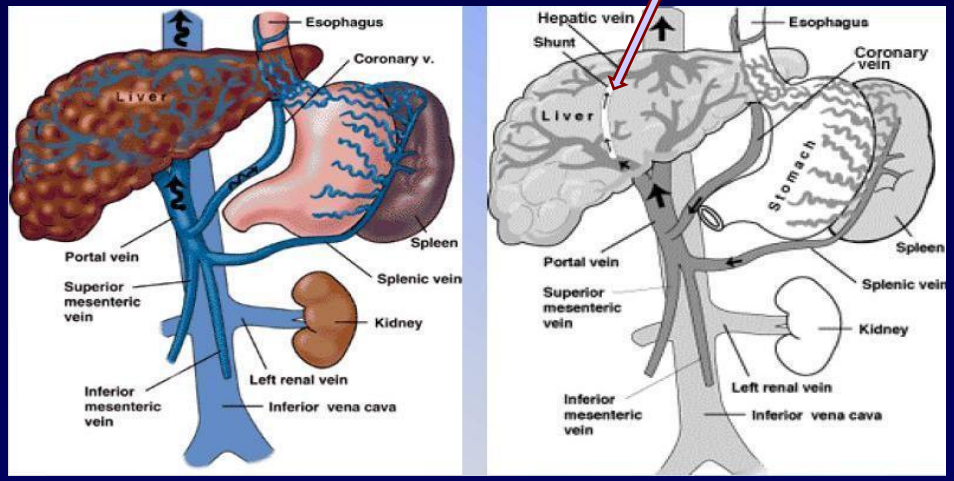
Увеличение образования аммиака

Факторы, провоцирующие развитие ПЭ (IV)

Операция наложения анастомозов

- Проксимальные анастомозы - 50-60%
- Дистальный спленоренальный анастомоз - 35%
- TIPS - 20-25%

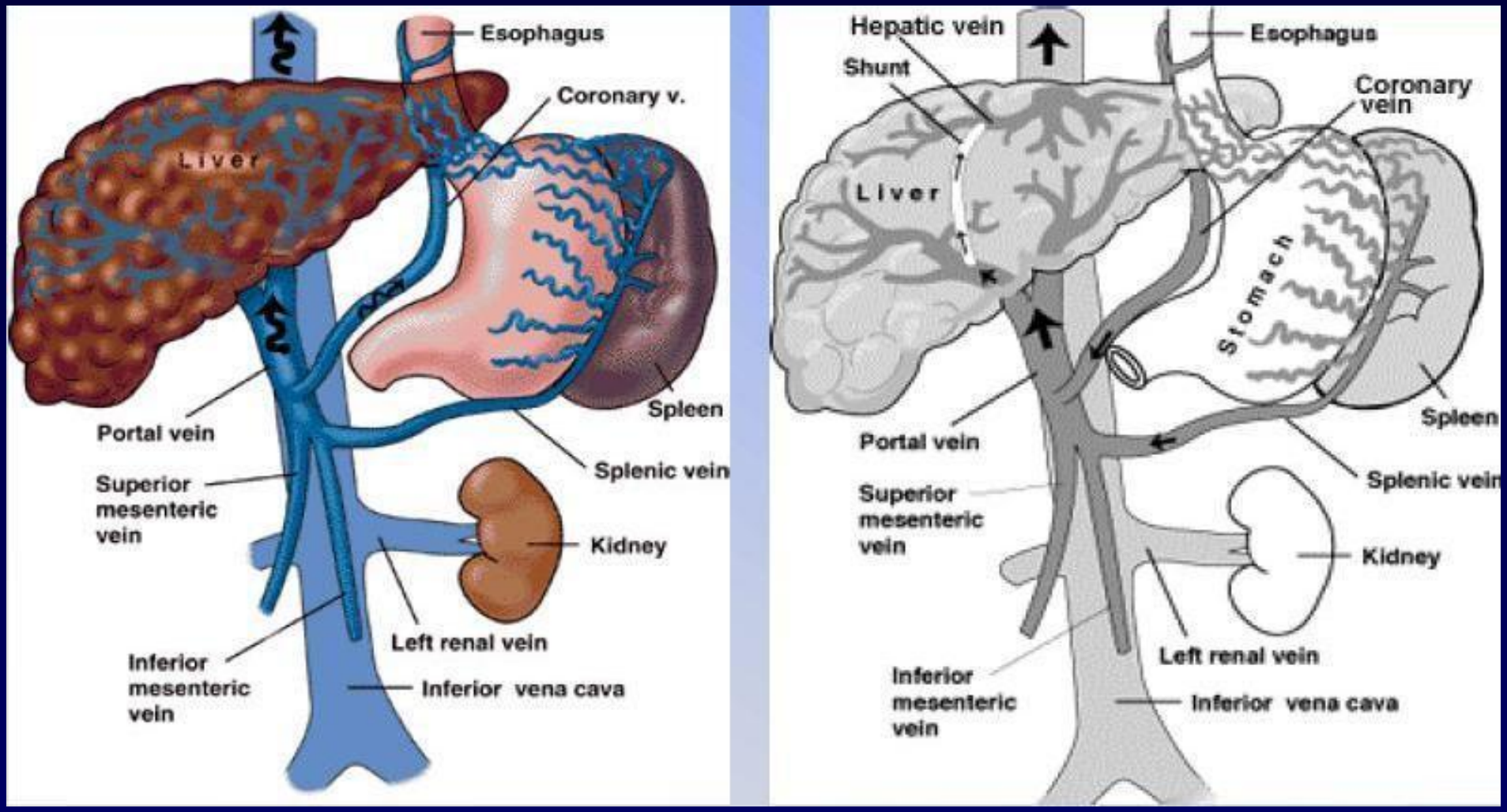
(Трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование)



Увеличение шунтирования аммиака из толстой кишки

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt - TIPS

Трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование (ТИПС)



Факторы, провоцирующие развитие ПЭ (V)

- Массивная диуретическая терапия или лапароцентез с удалением большого количества асцитической жидкости
- Гипокалиемия, гипонатриемия, алкалоз
- Рвота, диарея
- Прием седативных препаратов и транквилизаторов
- Прием алкоголя
- Экзо- и эндотоксины
- Декомпенсация заболевания печени

Лечение печеночной энцефалопатии

Для эпизодической ПЭ

- Выявить и устранить провоцирующий фактор

Для всех форм ПЭ

- Диета
- Фармакотерапия

Диета
у больных хроническими заболеваниями печени

- У 20-60% больных циррозом печени обнаруживается белковая недостаточность

Причины

- ✔ анорексия
- ✔ тошнота
- ✔ Нарушение всасывания
- ✔ гиперметаболические состояния
- ✔ *широко назначаемые низкобелковые диеты*

Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. J. Hepatol. 1994; 21:217325

Диета при печеночной энцефалопатии

- **Выявление и устранение разрешающих факторов**
- **Диета – временное ограничение содержания белка**

- **при латентной ПЭ до 50 г/сут (раст. белок),**
  при улучшении – 1,0-1,5 г/сут/кг

- **на I-II ст. - до 40-30 г/сут**

- **на III-IV ст. зондовое и парентеральное питание с содержанием белка до 20 г/сут, жиров – 70-140 г/сут, углеводов - 280-325 г/сут, калорийность – 1800-2500 ккал/ сут**

- **В остром периоде ПЭ – исключение белка**
  (аминокислоты с разветвленной боковой цепью)

1,0-1,5 г/кг (N)
0,5 г/кг ⟶ ПЭ

ESPEN, 1997
– рекомендации Европейского общества по парентеральному и энтеральному питанию

Morgan T.R., Moritz T.E., Mendenhall C.L., Haas R. and VA Cooperative Study Group #275
Protein consumption and hepatic encephlopathe in alcoholic hepatitis J. Am. Coll. Nutr. 1995; 14:152-158

Лечение печеночной энцефалопатии

Для эпизодической ПЭ

- Выявить и устранить провоцирующий фактор

Для всех форм ПЭ

- Диета
- Фармакотерапия

Уменьшение образования NH_3 в толстой кишке - подавление роста протеолитической кишечной микрофлоры и выработки аммиака

- ***Аминогликозиды***
  Неомицин - per os от 1-2 г/сут. до 3,0 – 6,0 г/сут. 7-14 дней

- ***Рифамицины***
  Рифаксимин - per os 1200 мг/сут. 7-14 дней (длительно, до 24 нед)

- ***Гликопептиды***
  Ванкомицин- per os 2,0 г/сут. 7 дней

- ***Полусинтетические пенициллины***
  Амоксициллин - per os 2,0 г/сут. 7-14 дней

- ***Фторхинолоны***
  Ципрофлоксацин - per os 750-1500 мг/сут. 7-10 дней

- ***Нитроимидазолы***
  Метронидазол - per os 1000 мг/сут. 5-7 дней

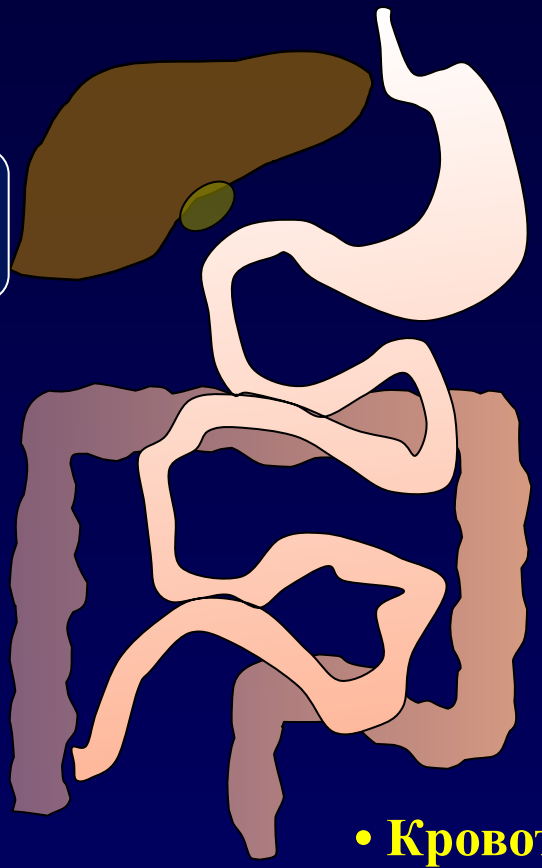
Уменьшение образования NH_3 в толстой кишке

- Лактулоза и лактитол (экспортал) – 15-45 г/сут и более
- **Механизм действия**

- **Выработка молочной и уксусной кислоты под действием кишечной микрофлоры**

- **pH до 5-6 → угнетение микрофлоры, вырабатывающей аммиак, рост Lactobacillus**

- **$NH_3 \rightarrow NH_4+$ Уменьшение всасывания аммиака в форме NH4+, потеря N с калом возрастает в 4-6 раз**



- **Кровотечение из ВРВП**
- **Инфекции**
- **Запоры**

Клизмы с лактулозой 20% - 1-3 л

Связывание аммиака в крови

Натрия бензоат

Введение: per os - 10 г/сутки

Связывает аммиак в крови с образованием гиппуровой кислоты, активирует синтез глутамина в перивенозных гепатоцитах.

Врожденная гипераммониемия

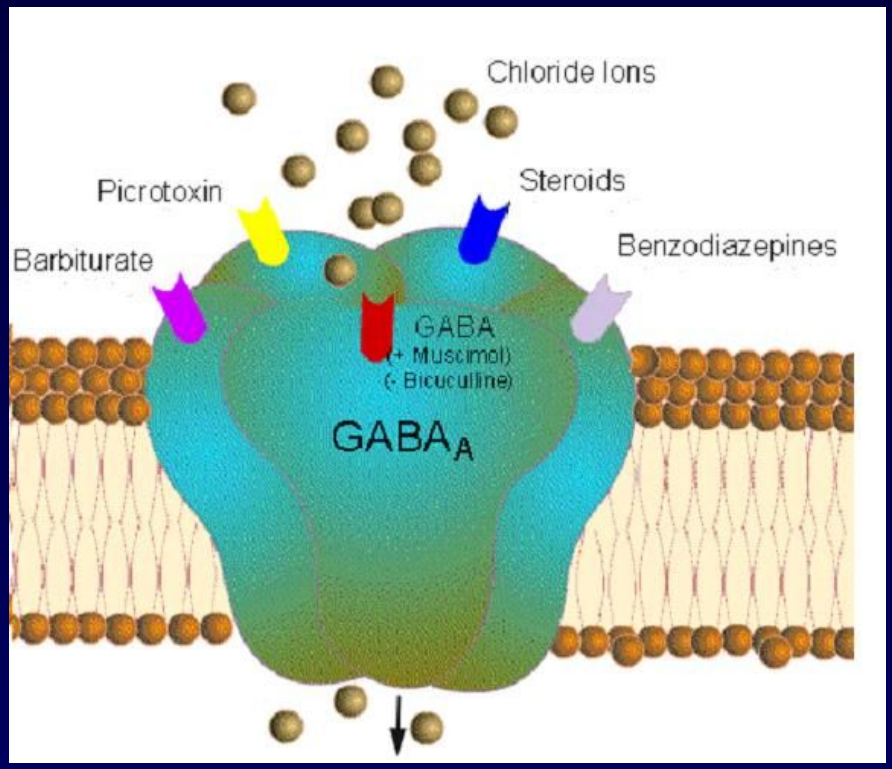
- **эффективность лечения ПЭ бензоатом оценена в одном РКИ, в качестве сравнения применялась лактулоза: улучшение клинического состояния и частота побочных эффектов одинакова в обеих группах**

- **применение ограничивается побочными действиями: ацидоз, электролитные расстройства, отек мозга, диспепсия…**

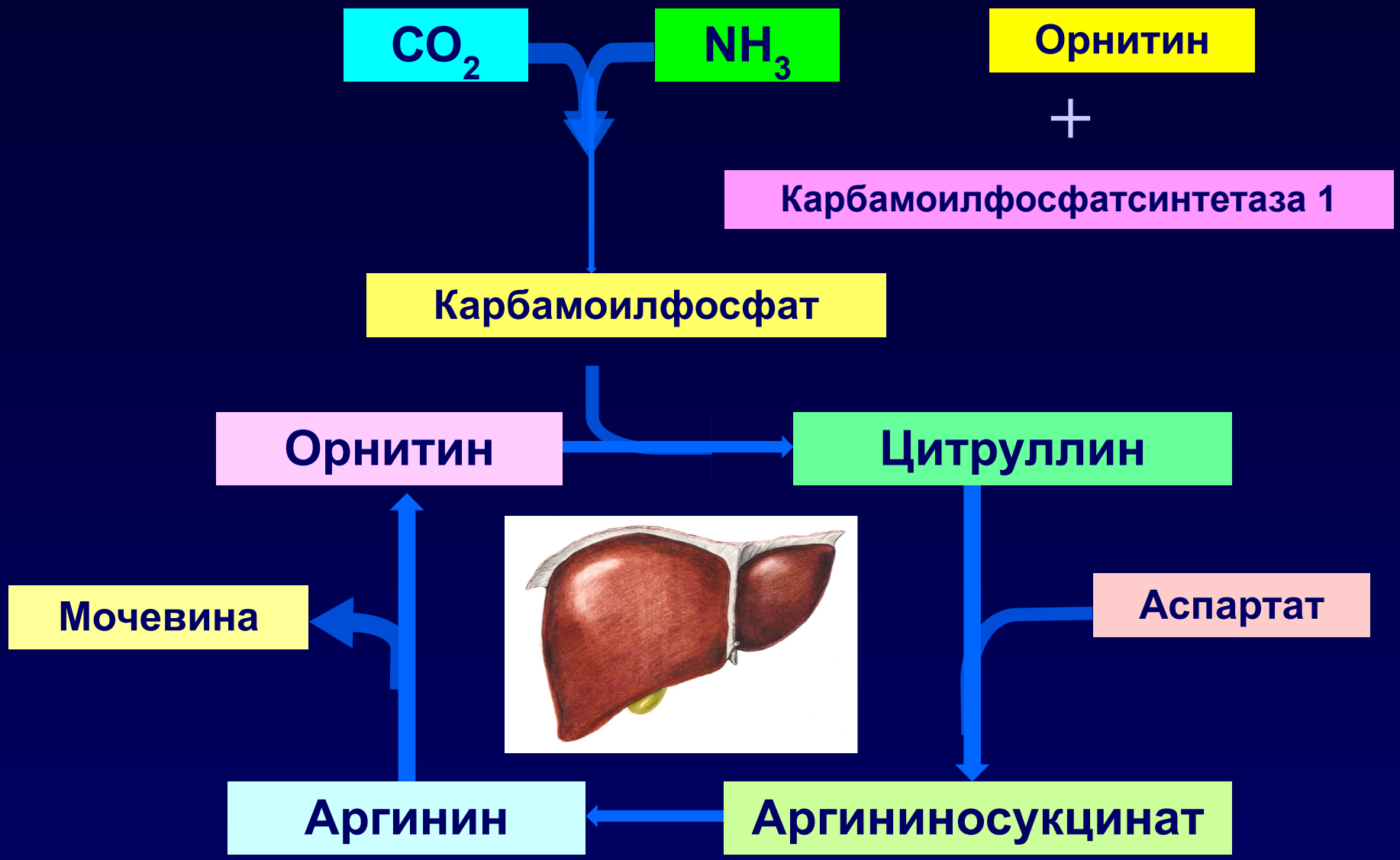
Флумазенил (Анексат)

Антагонист бензодиазепиновых рецепторов

- **Введение: в/в струйно 0,2-0,3 мг, затем в/в капельно 5 мг/час, при улучшении состояния 50 мг/сут внутрь**
- **Уменьшает тормозные процессы в ЦНС**
- **Короткая продолжительность эффекта**
- **Средство выбора при ПЭ вследствие приема седативных препаратов и бензодиазепинов**



Обезвреживание аммиака в орнитиновом цикле



Обезвреживание аммиака в печени - схема назначения L-орнитин-L-аспартата (LOLA, гепа-мерц)

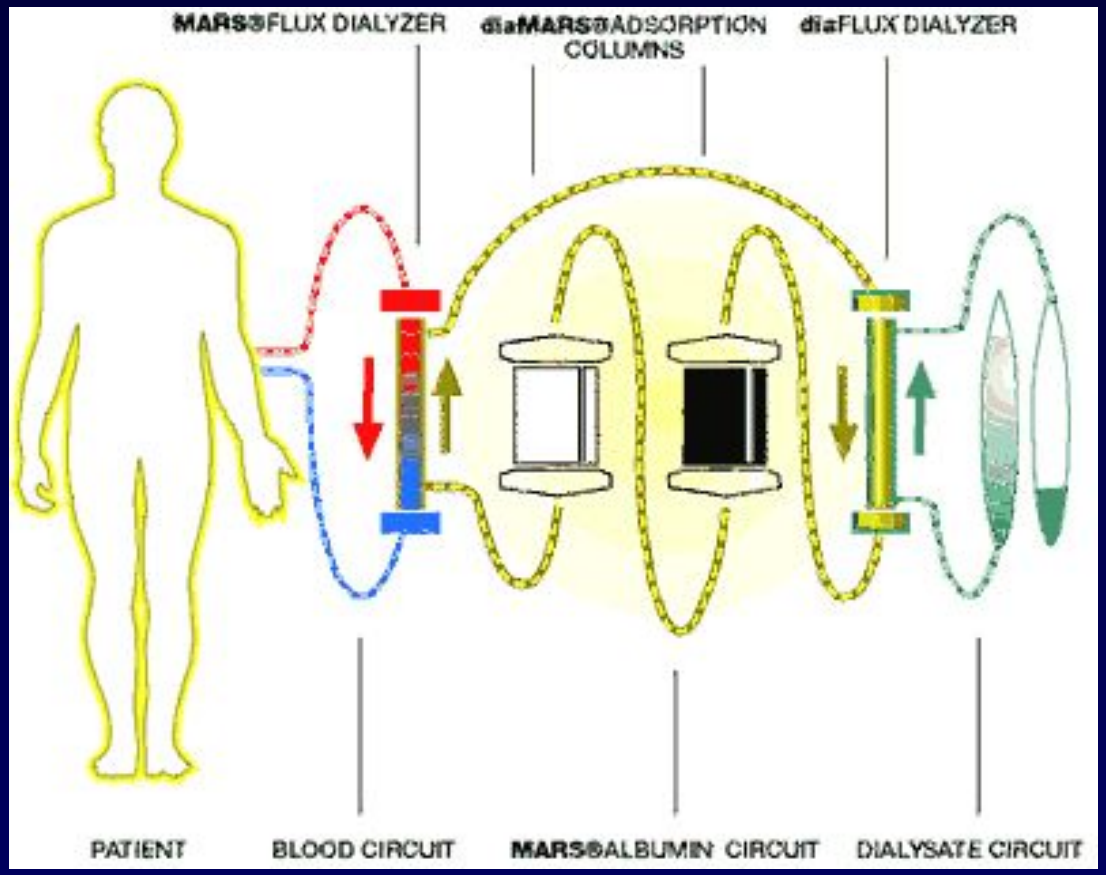
- Острый гепатит (тяжелое течение)
- Цирроз печени
- Первые *5 -7 дней* - внутривенно
- по 20-40 г на 500-1000 мл физиологического раствора, 5 г/час
- последующие 4-*12 недель* внутрь
- по 3-6 г (гранулят) 3 раза в день

- Острый гепатит (среднетяжелое и легкое течение), хронический гепатит, стеатоз печени
- *4-8 недель* внутрь по 3-6 г (гранулят) 3 раза в день

Клинико-лабораторные синдромы, при которых эффективны эфферентные методы терапии

- **Паренхиматозная желтуха**
  (высокий уровень билирубина)
- **Синдром холестаза**
  (кожный зуд, высокая активность ЩФ и ГГТП)
- **Цитолитический синдром**
  (высокая активность АЛТ, АСТ)
- **Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия**

MARS



Молекулярная Абсорбирующая Рециркулирующая Система

Перспективные препараты для лечения печеночной энцефалопатии

- **Соли цинка**
  - стимулирование образования мочевины
  - улучшение нейротрансмиссии

- **L-карнитин**
  - улучшение энергообеспечения клеток

- **Пребиотики, пищевые волокна (мукофальк, галактоманнан…)**
  - повышение содержания лактобактерий
  - уменьшение эндотоксемии
  - снижение уровня аммиака
  - повышение содержание КЖК

RF Butterworth, 2002; Q Liu et al., 2004;
M Iwasa et al., 2012;
НА Шапошникова и соавт., 2006.

Отечно-асцитический синдром

Классификация асцита (askos – мешок, сумка)

- 1 ст. - асцит, выявляемый только при УЗИ органов брюшной полости
- 2 ст. - умеренный асцит, определяемый при обследовании больного
- 3 ст. - напряженный асцит
- Рефрактерный – асцит, устойчивый к диуретической терапии

Wong F. et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club Gut 2005; 54(5):718-25
EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatol. 2010; 53:397–417.

Основные причины развития асцита

- **Цирроз печени 85%**
- **Опухоли 10%**
- **Сердечная недостаточность 3%**
- **Туберкулез 2%**

Другие причины развития асцита

- Обострение хронического панкреатита
- Синдром Бадда- Киари
- Вено-окклюзионная болезнь
- Тромбоз портальной вены
- Нефротический синдром
- Диабетическая нефропатия
- Микседема
- Синдром Мейгса (опухоль яичника или матки)
- Острый алкогольный гепатит…

Патогенез отечно-асцитического синдрома

Цирроз печени

↓

Синусоидальная внутрипеченочная портальная гипертензия

↓

Спланхническая артериальная вазодилатация

↓

Снижение эффективного объема циркулирующей крови

↓

Активация ангиотензин-рениновой, симпатической и альдостероновой систем

↓

Задержка натрия и воды

↓

Увеличение объема циркулирующей крови

↓

Рост портального давления

↓

Асцит – патологическое накопление жидкости в брюшной полости

↓

<u>Отечно-асцитический синдром</u>

Нарушение метаболизма гормонов и БАВ

Гиперпродукция NO в спланхнических сосудах

Гипоальбуминемия (гипоонкия крови)

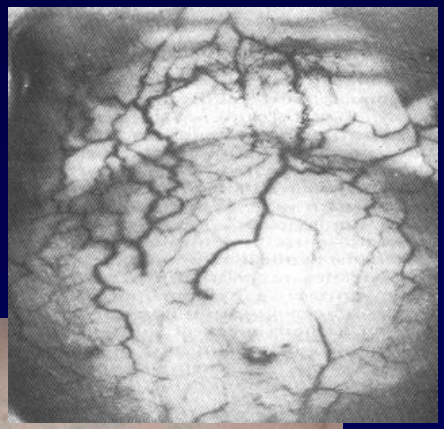
Коагулопатия – увеличение проницаемости сосудистой стенки

Gines P., et al. NEJM 2004; 350:1646-1654.

Клинические проявления отечно-асцитического синдрома

- Увеличение массы тела
- Увеличение живота в объеме
- Венозные подкожные коллатерали на брюшной стенке живота
- С. Крювелье-Баумгартена - «голова медузы» - «дьявольский шум»
- Появление периферических отеков

Расширение пупочной вены



Диагностика асцита у больного ЦП

1. **Физикальное обследование**
2. **Абдоминальная ультрасонография**
   - сопутствующее ожирение
   - множественные послеоперационные рубцы на передней брюшной стенке
   - повышенный уровень АФП

3. **Диагностический парацентез (30-40 мл)**
   - цитоз в АЖ
   - гистологическое исследование
   - биохимический анализ АЖ
   - бактериологический анализ АЖ

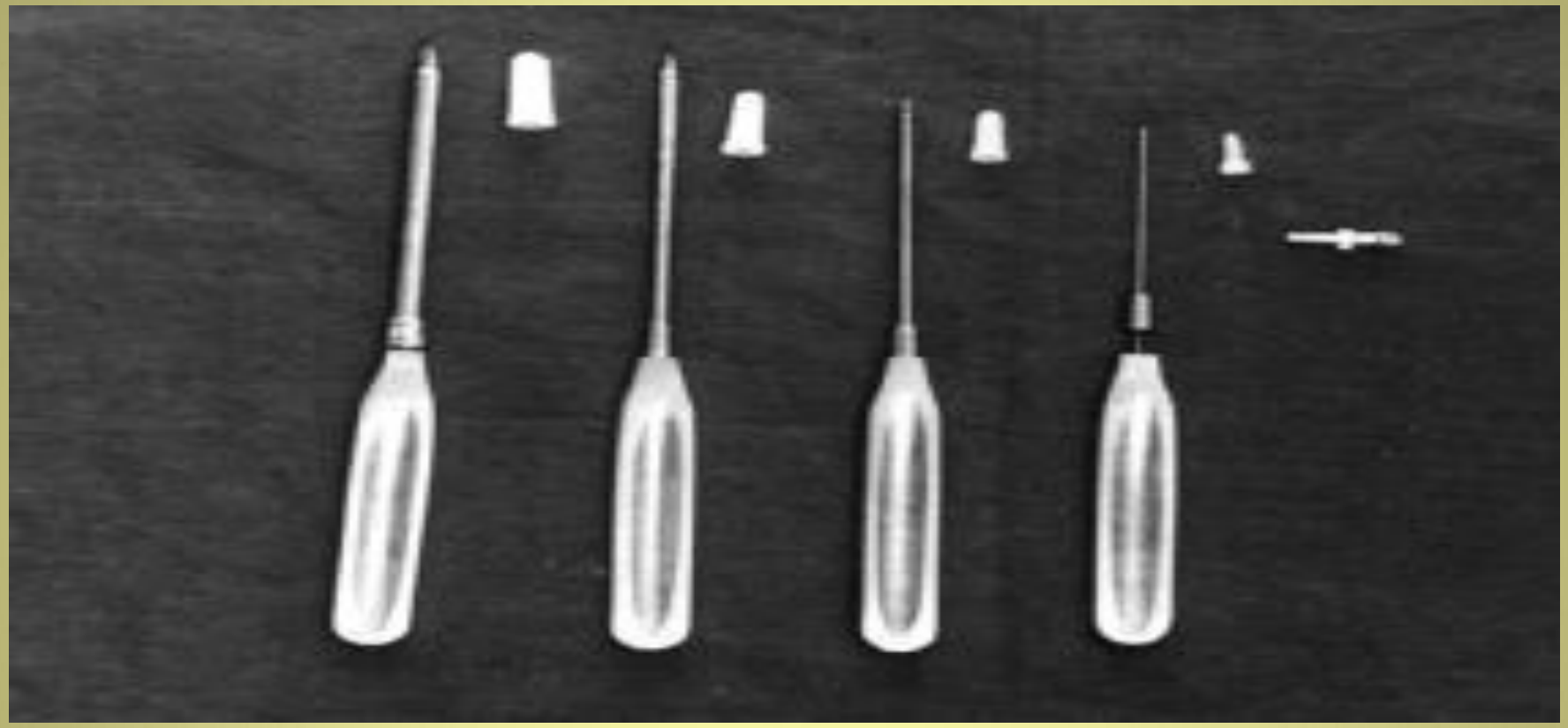
4. **Лапароскопия и биопсия брюшины**
   (туберкулезный перитонит)

5. **Оценка системной воспалительной реакции**
   - системиная воспалительная реакция

Диагностический парацентез

- **Показания**
  - впервые выявленный и клинически верифицированный асцит
  - пациентам при ЦП с наличием асцита при прогрессивном ухудшении общего состояния
- **Противопоказания**
  - клинически подтверждённый фибринолиз
  - ДВС-синдром

- Необходимость профилактических инфузий свежезамороженной плазмы или тромбоцитарной массы является спорной
- **Замещение альбумина - 6-8 г/л на каждый литр удаляемой АЖ, при удалении более 5 л асцитической жидкости**



Троакары для проведения парацентеза

Сывороточно - асцитический альбуминовый градиент (СААГ)

СААГ = сывороточный альбумин – альбумин асцитической жидкости

Если
СААГ ≥ 1,1 г/дл,
подтверждается наличие портальной гипертензии

Если
СААГ ≤ 1,1 г/дл, портальная гипертензия отсутствует

(достоверность ~ 97%)

Дифференциальный диагноз асцитической жидкости

Причина	Внешний вид	Белок г/дл	Гра-диент г/дл	Эритро-циты	Лейкоциты	Другие
Цирроз	Соломенно-желтая	<2,5	>1,1	низкое	<250	–
Опухоль	Соломенно-желтая, хилез., геморрагическ.	>2,5	варьирует	часто высокое	>1000 (>50% лимфоциты	+ цитология
Гнойный перитонит	Мутная или гнойная	>2,5	<1,1	низкое	>10000/ мм^3	грам (-) возбудители
Спонтанный бактериал. перитонит	Мутная или гнойная	<2,5	>1,1	низкое	>250/мм^3	грам (-) возбудители
Туберкулезн. перитонит	Прозрачная, геморрагич. или хилезная	>2,5	<1,1	иногда высокое	>1000 /мм^3 (>70% лимфоц.)	высев кислотоустойч. палочки

Асцит: лечение

1) Постельный режим, строгое ограничение поваренной соли (2 г натрия в сутки - 88 ммоль/сут)

1) Ограничение жидкости до 1–1,2 л/сут

Снижение массы тела за 4 дней на 0,8 кг

да

нет

3) Диуретики (повышение дозы в 2-4 дня) per os:

- спиронолактон 100 – 200 мг/сут внутрь (max - 400 мг/сут)
- фуросемид 40–80 мг/сут внутрь или внутривенно (max - 160 мг/сут)

при в/в лазикса - острое снижение клубочковой фильтрации

Опр. суточной экскреции натрия с мочой

нет

4) Парацентез (переливание альбумина), TIPS, трансплантация печени

Runyon B.A., AASLD Practice Guidelines Committee. Hepatol. 2009; 49:2087-2107

Диуретическая терапия асцита у больных ЦП

- **Калийсберегающие диуретики**
  - спиронолактоны (верошпирон, альдактон)
  - амилорид
  - тиамтерен

- **Петлевые диуретики**
  - фуросемид
  - этакриновая кислота (урегит)
  - буметанид
  - торасемид

- **Акваретики - селективные антагонисты V_2 рецепторов АДГ**
  (ув. количество мочи за счет выделения осмотически свободной жидкости) – ваптаны (сатаваптан…)

Осложнения диуретической терапии

Больной с асцитом и отеками должен терять не более 1 кг/сут,

с асцитом без отеков – не более 500 г в день

Гипонатриемия (< 125 ммоль/л)

Гипокалиемия (< 3.5 ммоль/л)

Гиперкалиемия (5.5 > ммоль/л)

Азотемия (креатинин > 2 мг/дл)

Печеночная энцефалопатия

Необходим постоянный контроль за массой тела, содержанием электролитов и креатинина и натрия в сыворотке крови и в суточной моче, измерение объема живота

Показания к отмене диуретической терапии

Печеночная энцефалопатия

Гипонатриемия менее 125 ммоль/л при ограничении жидкости

Креатинин сыворотки более 2 мг/дл

Диуретико-рефрактерный асцит

Рефрактерный асцит – отсутствие ответа на ограничение натрия в пище и высокодозную диуретическую терапию:

верошпирон 400 мг/сут и фуросемид 160 мг/ сут или быстро нарастающий асцит после терапевтического парацентеза

Диагноз «Рефрактерный асцит» - после исключения неадекватного ограничения натрия, повышенной физической активности, бактериальной инфекции, приема НПВП

Тест с фуросемидом для выявления диуретико-резистентного асцита

- Внутривенное введение 80 мг фуросемида

Экскреция натрия с мочой за 8 часов:

< 50 ммоль - диуретико-резистентный асцит

> 50 ммоль - диуретико-чувствительный асцит

Осложнения асцита

Механические осложнения

- гидроторакс, ателектазы, одышка
- повышение давления в воротной вене
- сдавление сосудов - синдром нижней полой вены, компрессия почечных вен
- формирование грыж
- разрыв пупочной грыжи

смещение органов (внутрибрюшинно, ротация сердца)

Метаболические осложнения

- **нарушение электролитного метаболизма**
- **повышение мочевой кислоты**
- **нарушение белкового метаболизма (катаболизм)**
- **изменения фармакокинетики**
- **печеночная энцефалопатия**
- **диуретико-резистентный асцит**
- **гипонатриемия разведения**
- гепаторенальный синдром

Гинекомастия
Судороги
Импотенция

Прогноз больных ЦП с асцитом

- > 50% больных ЦП формируют асцит в период 10-летнего наблюдения
- 50% больных ЦП с асцитом умирают в течение 2-х лет
- 50% больных рефрактерным асцитом погибают в течение 6 месяцев и 75% - в течение 1 года

Неблагоприятные факторы

- Гипонатриемия
- Гипотония
- Креатинин сыворотки более 1,2 мг/дл
- Экскреция натрия с мочой < 10 ммоль/сут

Спонтанный бактериальный перитонит - СБП
(транслокационная, гематогенная микробная контаминация)

СПБ - воспаление висцеральной и париетальной брюшины у больного ЦП с асцитом без нарушения целостности внутренних органов с последующим инфицированием АЖ

Факторы риска развития

- Цирроз печени (Child-Pugh C)
- Кровотечение из ЖКТ
- Эпизод СБП в анамнезе
- Белок (асцит) < 10 г/л
- Билирубин сыворотки > 2.5 N
- Креатинин > 200 мг/мл

Клинические проявления

- Боль в животе 76-82%
- Лихорадка 69-82%
- Рвота 10-14%
- Диарея 10-11%
- Парез кишечника 6-8%
- Септический шок 3-10%

Печеночная энцефалопатия

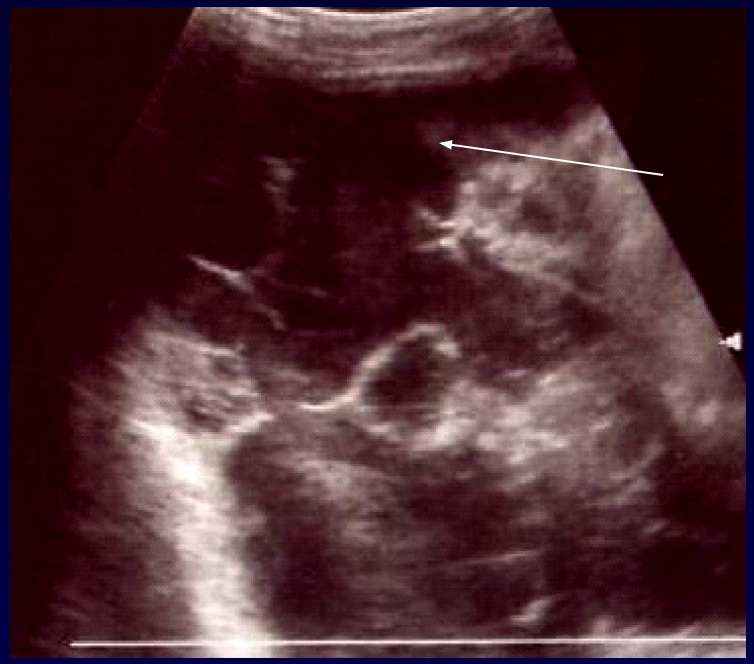
Спонтанный бактериальный перитонит

- ПЯЛ > 250 клеток / мм^3
- Общий белок снижен (белок в АЖ < 15 г/л)
- СААГ > 1,1 г/дл характерен для портальной гипертензии

Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas, Enterobacter, Citrobacter 70%;
Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus 10-30%:
Candida albicans, Aspergillus sp. 30%

Wong F. et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club Gut 2005; 54(5):718-725.
Terg R. et al. J. Hepatol. 2008; 48:774-779.
Fernández J. et al. Gastroenterol. 2007; 133:818-824.
EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatol. 2010; 53:397–417.

Ультразвуковая диагностика



Спонтанный бактериальный перитонит:
взвесь, нити фибрина в АЖ, ПЯЛ >400/мм^3

Вторичный бактериальный перитонит

Нити фибрина в АЖ больного туберкулезом брюшины

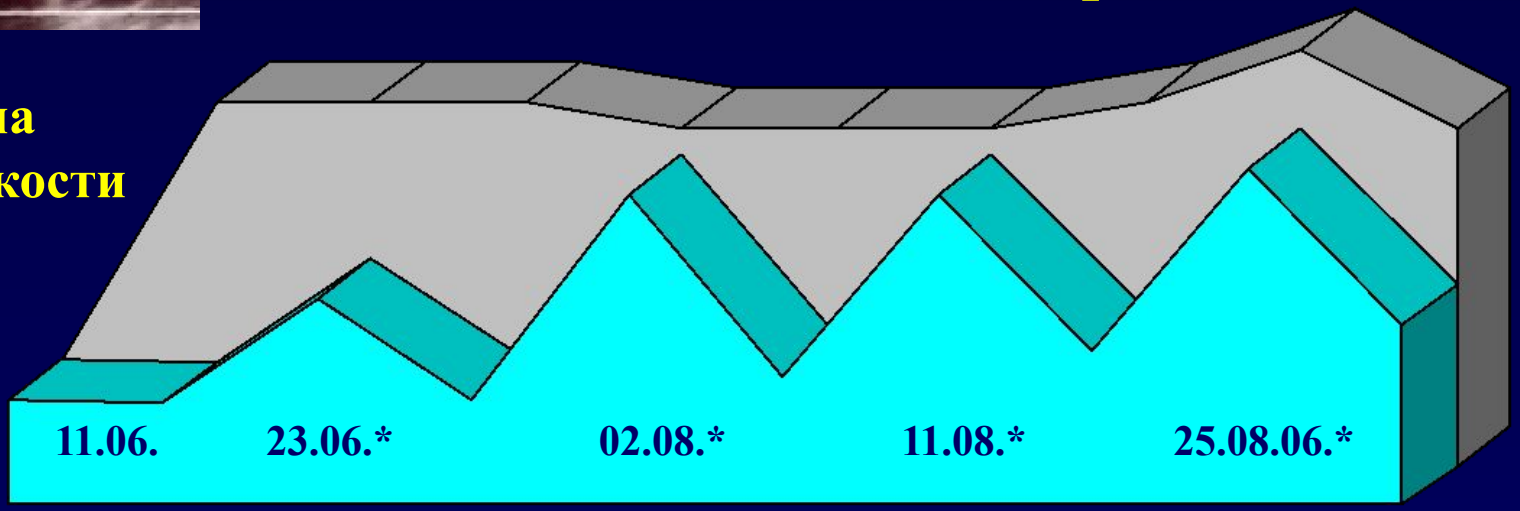
Нити фибрина в АЖ больного ЦП с асцитом и деструктивным аппендицитом

Больной П., 43 г. (и/б № 5054/2006 г.)

ЦП (Алк.+ HBsAg+, HBV DNA-)
Child-Pugh C (11 бал.)

Отечно-асцитический синдром, СБП

Взвесь, нити фибрина в асцитической жидкости ПЯЛ >400/мм^3



Печеночная энцефалопатия

*** - кома III**

ТСЧ – 90 сек.-------96 сек.
ВЗП – 35 Hz
Аммиак – 72-128-77 мкг/дл

LOLA, Гепа-мерц 20-40 г/сут в/в (5 сут)
Цефотаксим 6 г/сут

Спонтанный бактериальный перитонит

Препараты выбора Цефалоспорины III поколения

Препарат	Схема введения	Эффективность
Цефотаксим	1-3 г каждые 8 часов	100 %
Цефтриаксон	1-3 г в сутки	100 %
Цефоницид	По 2 г 2 р/сутки	90 %

Альтернативные препараты: Амоксициллин 1 г + клавулановая кислота 0,2 г каждые 6 ч – эффект. 85 %
Фторхинолоны
(офлоксацин 400 мг/2 р в сут. в течение 7-14 дней)

Смена антибиотика при отсутствии снижения содержания ПЯЛ асцитической жидкости на 25% через 2 дня от начала терапии

Профилактика СБП – ципрофлоксацин 750 мг/сут

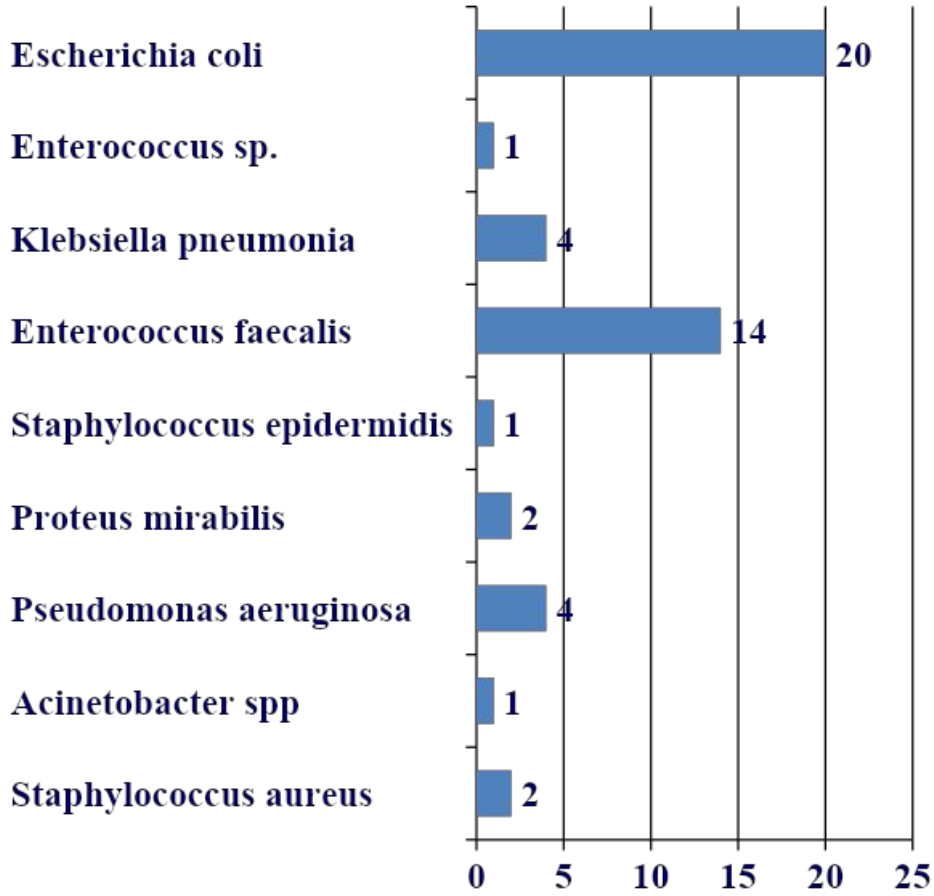
EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatol. 2010; 53:397–417.
Wong F. et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club Gut 2005; 54(5):718-775.

Выбор АБП при бактериальных инфекциях у больных с ЦП

- **Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон / цефатоксим 1-2 г х 2 раза в сут) до 14 сут**
- **Амоксицилин+клавулановая кислота 1-2 г/сут. до 14 дней**
- **Таблетированные фторхинолоны (ципрофлоксацин/норфлоксацин) 1 г/сут 7-14 дней**
- **Рифаксимин – невсасывающийся (кишечный) АБП 1200 мг/сутки 10-14 дней**

EASL

Микроорганизмы у больных АлкЦП с мочевой инфекцией



Микроорганизмы у больных АлкЦП с наличием СБП

Мат. кафедры госпитальной терапии № 2 л/ф РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2010-2013 гг.

Чувствительность к антибактериальным препаратам

Микроорганизмы	Ампицил.	Цефаток.	Цефазолин	Ципроф.	Амикацин	Гентамиц	Цефтазидим	Имипинем	Меронем	Ванкомицин	Левофлок
Резистеность	**83%**	**91,2%**	**56,3%**	**94%**	**76,2%**	**88,4%**	**90%**	**8%**	**12%**	**10%**	**11%**
E. coli	-	-	-	-	+	+	+	+	+	0	0
Enteroc. sp.	-	-	-	-	+	-	+	+	+	0	0
Kl. pneum.	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Enter. faecfal.	+	_	_	-	+	-	0	0	+	+	-
St. epiderm.	_	_	_	_	_	_	+	+	+	+	0
Proteus mirabilis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pseud. aerugin	_	_	_	-	_	_	+	+	+	0	+
Acinetobacter spp.	_	_	_	_	_	+	+	+	+	+	_
Staph. aureus	_	_	_	+	+	+	+	+	0	0	0

Мат. кафедры госпитальной терапии № 2 л/ф РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2010-2013 гг.

Second Infections Independently Increase Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis: The North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease (NACSELD) Experience

Jasmohan S. Bajaj,[1] Jacqueline G. O'Leary,[2] K. Rajender Reddy,[3] Florence Wong,[4] Jody C. Olson,[5] Ram M. Subramanian,[6] Geri Brown,[7] Nicole A. Noble,[1] Leroy R. Thacker,[8] and Patrick S. Kamath,[5] on behalf of NACSELD

HEPATOLOGY 2012;56:2328-2335

Table 5. Final Predictive Model Results

Parameter	Estimate	Standard Error	OR	OR 95% CI	*P*-value
Intercept	−4.9689	1.5511	–	–	–
MELD	0.1169	0.0281	1.124	(1.064, 1.188)	< 0.0001
Albumin	−0.6863	0.3341	0.503	(0.262, 0.969)	0.0399
Heart rate	0.0279	0.0120	1.028	(1.004, 1.053)	0.0202
Second infection	1.4852	0.4022	4.416	(2.007, 9.713)	0.0002

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Присоединение вторичной инфекции – важнейший предиктор летального исхода!

30-ти дневная летальность у 23,6% пациентов с:

- **C. difficile-инфекция – 40%**
- **ИНДП - 37,5%**
- **спонтанной бактериемией – 37,0%**
- **ИКМТ – 22,0%**
- **СБП – 17,0%**
- **ИМВП – 15,0%**

Гипонатриемия разведения
(дилюционная гипонатриемия)

- Встречается у 30-35% больных ЦП

- Гиперсекреция антидиуретического гормона под влиянием перифер. вазодилятации, воздействуя на почечные канальцы, способствует задержке жидкости (при ее перемещении из внеклеточного пространства во внутриклеточное) и натрия

- При нормальном содержании натрия в организме отмечено его снижение в крови:

- 125-135 ммоль/л – мягкая гипонатриемия
- менее 125 ммоль/л – хроническая гипонатриемия

- Клинические проявления неспецифичны:
- мышечная слабость, тремор, осиплость голоса, острые психозы, гемиплегия, реже – кома

- Терапия
- ограничение жидкости до 800-1000 мл
- отмена диуретиков
- акваретики – ваптаны (сатаваптан, ликсиваптан, толваптан…)

Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром (ГРС) –

необъяснимая почечная недостаточность, возникающая у больных с заболеваниями печени ранее не имевших клинических, лабораторных, анатомических и прочих известных причин почечной недостаточности

Патогенез гепаторенального синдрома

Цирроз печени

↓

Синусоидальная внутрипеченочная портальная гипертензия

↓ ← Гиперпродукция NO в спланхнических сосудах

Спланхническая артериальная вазодилатация

↓

Снижение эффективного объема циркулирующей крови

↓

Активация ангиотензин-рениновой, симпатической и альдостероновой систем → Почечная вазоконстрикция

↓ ↓

Задержка натрия и воды

↓

Увеличение объема циркулирующей крови

↓

Рост портального давления

↓

Гепаторенальный синдром

Асцит

↓ ← Гипоальбуминемия как проявление печеночно-клеточной недостаточности (гипоонкия крови)

Отечно-асцитический синдром

Гепаторенальный синдром

- наличие ЦП с асцитом
- креатинин сыворотки более 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) или его повышение на 50%
- отсутствие нормализации содержания креатинина (до 133 мкмоль/л) сыворотки через 48 час. после отмены диуретиков и введения альбумина (1 г/кг, макс. – 100 г/сут)
- отсутствие шока. ЦВД – 50-120 мм вод. ст.
- отсутствие данных об использовании нефротоксических лекарственных средств
- отсутствие заболеваний почек, проявляющихся протеинурией (более 500 мг/сут), микрогематурией (до 50 эр. в п/зр) и/или изменением почек при УЗИ

Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al. Gut 2007; 56: 1310-1318
Salerno F, et al. Gut .2007;56:1310-1318

Характеристика типов ГРС (эволюция ГРС)

Параметры	Тип I (острый ГРС)	Тип II (хр. ГРС)
Динамика течения	1-14 дней	недели, месяцы
Клиренс креатинина	снижение более чем 50%, < 20 мл/мин в течение 2 нед.	снижение менее чем 50%
Креатинин крови/ натрий	ув. в 2 раза за 2 нед., > 221 ммоль/л/ < 130 ммоль/л	более 133 ммоль/л / < 130 ммоль/л
Экскреция Na	*< 30 ммоль/л; FeNa < 1%*	*< 30 ммоль/л; FeNa < 1%*
Диурез	Олигоурия (400), анурия (200)	олигоурия
Заболевания печени	алк. гепатит, ФПН	ХЗП (ВЦП, ПБЦ)
Факторы риска развития ГРС	инфекции, кровотечения, парацентез, бесконтрольное применение диуретиков	резистентный асцит
Прогноз	летальность до 80% в течение 2 нед.	менее неблагоприятный

Гепаторенальный синдром I типа

Повышение уровня сывороточного креатинина на 26,4 ммоль/л в течение 48 ч значительно снижает выживаемость

ILC EASL, 2014

Гепаторенальный синдром - лечение

1. Отмена диуретиков и коррекция объема циркулирующей крови, водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия

2. Улучшение клубочковой фильтрации и экскреции натрия (допамин – 2-4 мкг/кг/мин; макс. ув. дуреза – 250 мкг/мин)

Переливание раствора альбумина 1 г/кг (1-3 сут.), затем – до 40 г/сут (макс. сут. -100 г)

Терлипрессин 1 мг (вазоконстриктор) каждые 4-6 час , увеличивая дозу на 30% каждые 3 дня (макс. 12 мг/сут) - ГРС I (Реместип, Ferring-Leciva, Чехия), 1 мг, 10-14 сут. *(при отсутствии снижения креатинина на 25% - доза ув. до 2 мг)*

Норадреналин 0.5-3 мг/ч, октреатид 100-200 мг/3 п/к, мидодрин 2.5-12.5 мг

3. Исключение нефротоксических препаратов (НПВС, аминогликозиды и др.)
4. Гемодиализ, артериовенозная гемофильтрация
5. Хирургическое лечение (TIPS и др.)
6. Трансплантация печени

Salerno F. et al. Gut 2007; 56:1310-1318
Angeli P. et al. J. Hepatol. 2008; 48(suppl 1):93-103

Гепатопульмональный синдром – ГПС дыхательная недостаточность при ЦП

Цирроз печени + ГПС - 4-47%

Цирроз печени Child-Pugh C > 60%

- Портальная гипертензия
- Артериальная гипоксемия

  (в покое, лежа на спине paO_2 < 70 мм рт. ст.)
- Дилятация легочных артерий

  (до 500 мкм, N – 6-8 мкм)

<u>Портопульмональная гипертензия (ППГ) –</u> повышение легочного артериального давления, артериолярной вазоконстрикцией и локальной гиперпродукцией вазоконстрикторных субстанций.
ППГ - у 2-8% больных ЦП

- платипное
- цианоз по смешанному типу
- «барабанные пальцы»
- «часовые стекла»
- венозное полнокровие в малом круге кровообращения
- косвенные признаки гиповентиляции
- дистелектазов в базальных сегментах

Патогенез гепатопульмонального синдрома

Цирроз печени

↓

Синусоидальная внутрипеченочная портальная гипертензия

↓

Спланхническая артериальная вазодилатация

↓

Снижение эффективного объема циркулирующей крови

↓

Активация ангиотензин-рениновой, симпатической и альдостероновой систем

↓

Задержка натрия и воды

↓

Увеличение объема циркулирующей крови

↓

Рост портального давления

↓

Асцит

↓

Отечно-асцитический синдром

Гиперпродукция NO в спланхнических сосудах

↓

Открытие легочных артерио-венозных шунтов

↓

Печеночно-легочный синдром - ГПС

Почечная вазоконстрикция

↓

Гепаторенальный синдром

Гипоальбуминемия как проявление печеночно-клеточной недостаточности (гипоонкия крови)

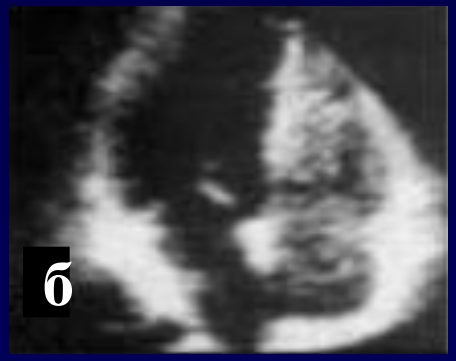
Типы ГПС

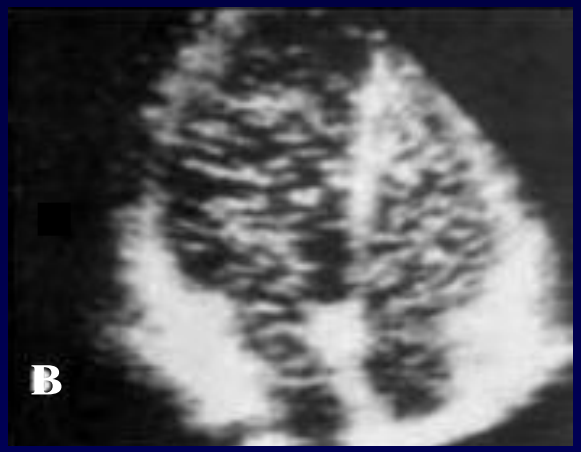
- **I тип ГПС формируется при диффузной дилатации прекапиллярного русла легких.**

  При этом респираторная поддержка с помощью вдыхания чистого кислорода значительно улучшает процессы оксигенации

- **II тип ГПС обусловлен наличием локально расширенных артериол, образованием единичных внутрилегочных артериовенозных шунтов. Для этого варианта ГПС характерно отсутствие реакции на вдыхание кислорода**

Двухмерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ при ГПС

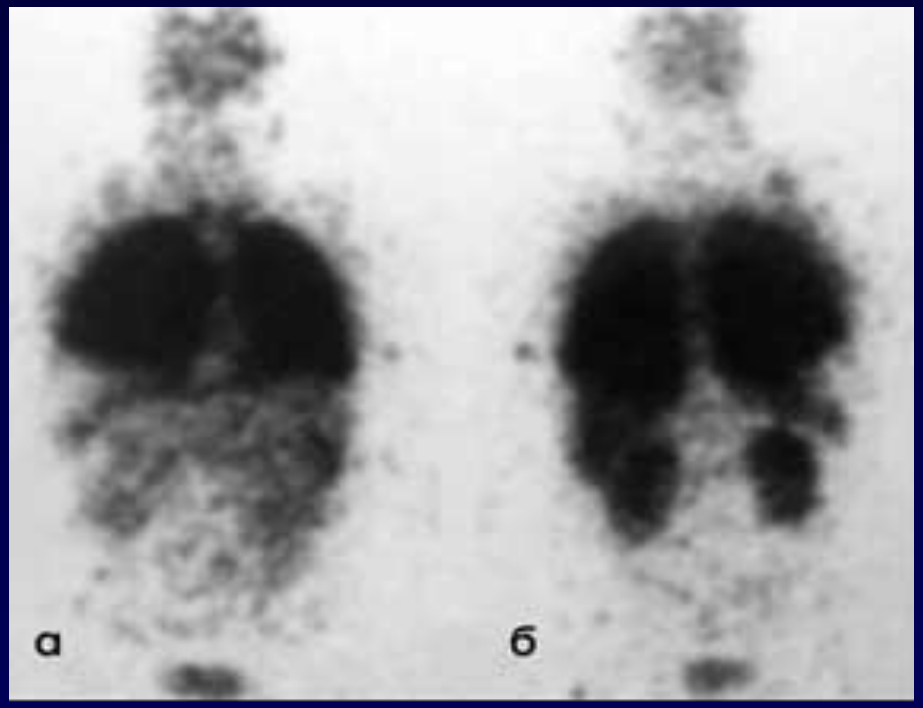




а – камеры сердца до ДТК ЭхоКГ,
б – микропузырьки в правых отделах сердца
в – микропузырьки во всех полостях сердца (после его 4-6 сокращений)

- Препараты Левовист®, Эховист® (микропузырьки d > 15 мкм; 10 мл в/в)
- Визуализация правых камер сердца
- Микропузырьки “захватываются” легочной капиллярной сетью и не достигают в норме левых отделов сердца (d капилляров – 8-15 мкм)

Радиоизотопное сканирование легких при ГПС



а – вид спереди, б – вид сзади

Визуализация легких, печени, селезенки, почек, мочевого пузыря, головного мозга, щитовидной железы

- **Альбумин, меченный ^{99m}Tc**
- **Размер - от 10 до 90 мкм (в среднем - 20-50 мкм)**
- **В норме 95% А-^{99m}Tc “захватывается” легкими**
- **При внутрилегочной вазодилатации – мене 40%**

Компьютерная томография легких при ГПС

до 500 мкм

Дилатация легочных артериол

Гепатопульмональный синдром - лечение

1. При ГПС I - респираторная поддержка: вдыхание увлажненного кислорода 4-6 л/мин в течение 10-20 мин с перерывами в 10-30 мин

2. Хирургическое лечение (TIPS и др.) – перед трансплантацией печени

3. ГПС II типа - селективная эмболизация отдельных артериовенозных шунтов

4. При выраженной дыхательной недостаточности - дренирование плевральной полости

5. Трансплантация печени либо печени/легких, либо печени/легких/сердца

Гепатоцеллюлярная карцинома

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В и С

HBV

Хронический гепатит В

Мутации в Pre-S
C1653T
T1753V
A1762T/G1764A)

Цирроз печени 10-40%

10-20 лет

10-15 лет

АЛКОГОЛЬ

ГЦК(4-6%)

Хронический гепатит С

HCV

Цирроз печени 30-50%

- интеграция в геном гепатоцита
- вовлечение участков вируса в процессы цис- и трансактивации под действием Х-антигена
- мутация генов супрессии
- повышение уровня TGF-a

наследственность

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ (АФЛАТОКСИН В1, НИТРОЗАМИНЫ, ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ)

- деструкция и регенерация ткани печени
- апоптоз

Вероятность развития ГЦК у больных ЦП различной этиологии

Takada A., 1993

Употребление алкоголя в дозах: 41-80 г/сут - ↑ риск ГЦК в 2 раза
>80 г/сут - ↑ риск ГЦК в 4 раза

Donato, 2002

Сроки формирования ГЦК

Быстрое прогрессирование - 6-20 лет
Среднее - 21-35 лет
Медленное - 35-50 лет

У 40% больных ГЦК при первом УЗИ выявляют множественные очаги

Диагностика ГЦК

- **УЗИ**

Онкомаркары

- **АФП (L3 - фракция)**
- **Онкогены**
- **DCP – des-gamma-carboxy-prothrombin**

4-5%

Тактика лечения ГЦК

- Хирургические методы (резекция, трансплантация)
- Чрескожная деструкция опухоли (этанол, криотерапия, радиочастотная абляция)
- Трансартериальная эмболизация
- Химиоэмболизация (доксорубицин, митомицин, цисплатин, липиодол)

- Фармакотерапия

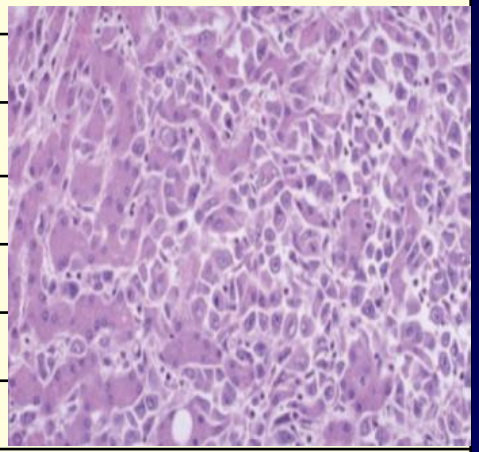
  - ингибиторы ангиогенеза
  - ингибиторы тирозинкиназ (передачи сигналов факторов роста)
  - ингибиторы теламеразы …….

- **Нексавар (сорафениб) 200 мг (800 мг/сут)**

Пятилетняя выживаемость у 40% пациентов с начальной ст. ГЦК
Улучшает трехмесячную выживаемость больных с поздней ст. ГЦК

AASLD: мониторинг пациентов групп риска ГЦК

Гепатит В
•**Мужчины (40 лет и старше) и женщины (50 лет и старше) азиатского происхождения**
•**Цирроз**
•**Родственники с ГЦК**
•**Пациенты африканского происхождения 20 лет и старше**
•**Пациенты без ЦП с наличием HBeAg, высокого уровня HBV DNA и АЛТ и/ или воспаления по данным биопсии печени**
Гепатит С с наличием фиброза или цирроза печени
Алкогольный цирроз печени
Наследственный гемохроматоз или цирроз
Первичный билиарный цирроз (стадия цирроза)
Пациенты имеющие цирроз при наличии следующей патологии
•**Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность**
•**Неалкогольный стеатогепатит**
•**Аутоиммунный гепатит**



Guy J, Kelley RK, Roberts J, Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Nov 11. [Epub ahead of print]

Прогностические шкалы

Дискриминантная функция (DF) по Maddrey, 1978

$$DF = 4.6 \times (ПВ_{пациента} - ПВ_{контроль}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг\%)}$$

При DF > 32 вероятность летального исхода составляет 50%.

Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S. et al.
Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterol., 1978; 75:193-199

Шкала Лилль

R = 3.19 – 0.101 (возраст, годы)
+ 0.147 (альбумин в день поступления, г/л)
+ 0.0165 (сывороточный билирубин, мкмоль)
+ 0.206 (наличие почечной недостаточности – 0 или 1*)
+ 0.0065 (сывороточный билирубин в день поступления, мкмоль)
+ 0.0096 (протромбиновое время, с)

При R > 0,45 выживаемость в течение 6 мес. составляет 25±3.8%, при R < 0,45 выживаемость составляет 85±2.5% (p<0.0001)

Louvet A., Naveau S., Abdelnour M. et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatol. 2007; 45(6): 1348-54.

MELD (Model for End-Stage Liver Disease)
Модель терминальной стадии болезни печени

10 x (0.957 x loge[креатинин мг/дл]
+ 0.378 x loge[протромбиновое время]
+ 0.643 x этиология цирроза
(0 – алкоголь, холестаз; 1 – другая этиология)

При сумме баллов более 18 – высокий риск летального исхода (50%)

Sheth M, Riggs M, Patel T. BMC Gastroenterol., 2002, 2, 2.

Оценка выживаемости пациентов с ЦП на основании модели MELD

Баллы	Классификация	Прогноз выживаемости
6-10	легкая	> 10 лет
11-18	умеренная	~ 3-5 лет
19-24	тяжелая	< 1 года
25-39	критическая	< 3 мес.
40+	терминальная	< 2 нед.

Freeman R.B. et al. Liver Transpl. 2002;8(9):851-858.