Цирроз печени- хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, характеризующееся избыточным развитием соединительной ткани в печени и обязательной перестройкой ее структуры с <u>формированием ложных долек.</u>

Классификация циррозов печени
(Логинов А.С., Блок Ю.Е., 1987)

1. По этиологии:

а) Вирусный (вирусы гепатитов B,C,D)

б) Алкогольный

в) Аутоиммунный

г) Холестатический

д) Токсический (связанный с влиянием на печень гепатотоксических веществ: четыреххлористый углерод, метотрексат, парацетамол, НПВП, ГКС, ПАСК и пр.)

е) Обусловленный генетическими нарушениями обмена веществ

Классификация циррозов печени (продолжение)

(Логинов А.С., Блок Ю.Е., 1987)

2. *По морфологии:*

a) ***Мелкоузловой (микронодулярный)- с формированием в печени узлов диаметром 1-3 мм***

b) ***Крупноузловой (макронодулярный)- с формированием в печени узлов диаметром более 3 мм, иногда они могут достигать 5 см в диаметре***

c) ***Неполный септальный- когда между крупными узлами имеется перегородка***

d) ***Смешанный- паренхима печени содержит равное количество мелких и крупных узлов***

Классификация циррозов печени (продолжение)

3. По активности процесса:

- ***Активный (минимальная, умеренная, выраженная активность)***
- ***Неактивный***

4. По течению:

- ***Стабильное***
- ***Медленно прогрессирующее***
- ***Быстро прогрессирующее***

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И СИМПТОМЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ- боли в области правого подреберья связаны с:

- увеличением печени и разтяжением, вследствие этого, глиссоновой капсулы (в которой локализованы ноцицепторы)

ЛИХОРАДОЧНЫЙ СИНДРОМ

- связан с прохождением через печень кишечных бактериальных токсинов.

При этом пораженные гепатоциты неспособны их детоксицировать.

Данная лихорадка не поддается лечению антибиотиками и проходит только при улучшении детоксикационной функции печени.

АСТЕНОВЕГЕТАТИВНЫЙ СИНДРОМ

- ✔ слабость,
- ✔ выраженная утомляемость,
- ✔ снижение работоспособности,
- ✔ нервозность,
- ✔ иппохондрия,
- ✔ снижение мнестических функций и пр.

- обусловлен нарушением дезинтоксикационной функции печении и токсическим влиянием недоокисленных продуктов обмена на состояние центральной нервной системы

ДИСПЕПСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- ✔ снижение аппетита,
- ✔ неприятный привкус во рту,
- ✔ отрыжка,
- ✔ тошнота,
- ✔ рвота,
- ✔ вздутие живота и пр.

- обусловлен нарушением дезинтоксикационной функции печени.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

✔ кровоточивость десен,
✔слизистых оболочек,
✔носовые,
✔маточные,
✔кишечные кровотечения,
✔геморрагии на коже,
✔спонтанные кровотечения и пр.

Развивается за счет:

- ***Дефицита факторов свертывания крови (которые вырабатываются в печени)***

- ***Тромбоцитопении, развивающейся вследствие повышения функциональной активности селезенки – явлений гиперспленизма (как известно, в селезенке происходит разрушение не только эритроцитов, но и тромбоцитов : гиперспленизм сопровождает повышенное разрушение тромбоцитов в селезенке)***

Гиперспленизм

- повышение функции селезенки вследствие депонирования и усиленного разрушения эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в застойной селезенке и иммунных механизмов, приводящих к торможению костно-мозгового кроветворения и иммунной цитопении.

Причины гиперспленизма: цирроз печени.
Клинические признаки: при развитии наружных и внутренних кровотечений в различные органы и ткани выявляются признаки геморрагического синдрома:
жалобы на слабость, головокружение, шум в ушах, головная боль.
При осмотре: бледность кожных покровов, петехии на коже.
При пальпации: селезенка может не пальпироваться.
При перкуссии: размеры селезенки могут не меняться.
Лабораторные признаки.
1.Анемия менее 100г/л.
2.Тромбоцитопения менее 100×10^9/л.
3.Лейкопения менее $3,5\times10^9$/л.

СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

При диффузных заболеваниях печени развивается внутрипеченочная портальная гипертензия, связанная с нарушением ангиоархитектоники печени и формированием ложных долек. В синусоидальной сети ложных долек нарушены механизмы, регулирующие ток крови по ветвям воротной вены, печеночной артерии и печеночных вен. В результате повышается давление в портальной системе. Поскольку в развитии портальной гипертензии обязательным механизмом является формирование ложных долек, характерных для цирроза печени, внутрипеченочный тип портальной гипертензии является патогномоничным для цирроза печени, цирроза-рака.

СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

Сущность: нарушение ангиоархитектоники печени и формирование ложных долек ведет к повышению давления в портальной системе. Внутрипеченочный тип портальной гипертензии патогномоничен для цирроза печени, цирроза-рака. **Клинические признаки.** Метеоризм, неустойчивый стул, снижение аппетита. Асцит. Спленомегалия, гиперспленизм. Варикозное расширение вен пищевода, желудка, геморроидального сплетения, симптом «головы медузы». Кровотечение из варикознорасширенных вен пищевода, желудка, геморроидального сплетения.

7.

Варикозное расширение вен пищевода, желудка, геморроидальных и мезентериальных вен

Вследствие повышения гемодинамического давления в системе портальной вены формируются портокавальные анастомозы. В условиях портальной гипертензии быстро происходит истончение стенок и развитие варикозно-расширенных вен, что создает условия для нарушения их целостности, и развития кровотечения. На фоне печеночно-клеточной недостаточности со снижением гемокоагуляции кровотечения приобретают угрожающий, а подчас несовместимый с жизнью характер.

Клинические признаки.

Жалобы и анамнез: прослеживается прогрессирующая дисфагия, вследствие варикознорасширенных вен нижней трети пищевода. Наблюдается появление наружного и внутреннего геморроя, склонного к кровоточивости. Часто усиливаются проявления кишечной диспепсии.

При осмотре:

- бледность кожных покровов, которая указывает на повторные кровотечения;
- расширение вен на передней поверхности брюшной стенки, формирование симптома «головы медузы».

При аускультации: наличие симптома Крювелье-Баумгартена – длительный сосудистый шум в области пупка, возникающий при прохождении крови через варикозно-измененные вены анастомозов.

Гепатодепрессивный синдром.Клиника.

- •снижение интеллекта, замедление мышления, возбудимость и эйфория, которые сменяются депрессией, сонливость, слуховые и зрительные галлюцинации, провалы памяти;
- •иногда тонические судороги, подергивание различных мышечных групп, симптом «хлопающего тремора»;
- •сухожильные и зрачковые рефлексы снижены, появляются патологические рефлексы Бабикского, Гордона, Россолимо, клонус;
- •общая слабость, отсутствие аппетита, потеря веса;
- •печеночный запах изо рта;
- •усиливается желтуха, уменьшаются размеры печени (особенно при острой патологии печени);
- •нарастают явления геморрагического диатеза;
- •асцит, отеки;
- •температура тела повышена

Лабораторные синдромы при ХГ (4)

ГЕПАТОДЕПРЕССИВНЫЙ СИНДРОМ

(или СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ):

- гипербилирубинемия за счет прямой фракции
- ↓ альбуминов (35-50 г/л)
- ↓ протромбина (ПТИ 80-120 %; МНО 0,85-1,15)
- ↓ трансферрина
- ↓ проконвертина (фактор VII) – витамин К-зависимый (80-120%)
- ↓ проакцелерина (фактор V) – витамин К-независимый (80-120%)

ЛАБОРАТОРНЫЕ СИНДРОМЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

- ***Синдром цитолиза-***

✔ ***повышение в крови уровней АЛТ и АСТ,***

✔ ***ЛДГ,***

✔ ***глутаматдегидрогеназы и пр.,***

✔ ***билирубина (в основном прямой фракции).***

Связан с нарушением целостности гепатоцитов и выходом их содержимого в межклеточное пространство и кровь.

- ***Синдром мезенхимального воспаления –***

✔ ***ускорение СОЭ,***

✔ ***лейкоцитоз,***

✔ ***появление СРБ,***

✔ ***изменение осадочных проб (тимоловая, сулемовая, формоловая).***

ЛАБОРАТОРНЫЕ СИНДРОМЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

- ***Синдром холестаза - в крови увеличивается содержание***
- ✔ ***холестерина,***
- ✔ ***желчных кислот,***
- ✔ ***связанного билирубина,***
- ✔ ***щелочной фосфатазы,***
- ✔ ***меди.***

Цитолитический синдром

(«малой печеночной недостаточности»)

Клинические признаки

- Снижение массы тела
- Геморрагический диатез
- «Печеночный» запах, «печеночный» язык, «печеночные» ладони
- Сосудистые звездочки
- Изменение оволосения, гинекомастия

Лабораторные признаки

- ↑ АсТ, АлТ
- ↓ альбумина, протромбина, факторов свертывания, холестерина, холинэстеразы
- ↑ прямого билирубина

Синдром холестаза. Клиническая картина

- Желтуха
- Зуд, расчесы
- Темная моча, светлый кал

Мезенхимально-воспалительный синдром.Клиника

- Субфебрильная температура
- Гепатомегалия
- Портальная гипертензия (асцит, варикозное расширение вен пищевода, с – рм «головы медузы»)

ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

1. **Лечебный режим и питание. При наличии активности и декомпенсации- постельный режим:**

в горизонтальном положении усиливается кровоснабжение печени, улучшается печеночный и портальный кровоток, уменьшаются проявления вторичного гиперальдостеронизма;

- **при развитии энцефалопатии- уменьшение содержания белка в пище**

ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

2 Этиологическое лечение (противовирусная терапия, прекращение употребления алкоголя, лекарственных препаратов, явившихся причиной цирроза)

3. Гепатопротективная терапия

- ***«эссенциальные» фосфолипиды- эссенциале Н, эсливер; флавоноиды- карсил, легалон, силибинин, гепабене, гепатофальк;***
- ***аминокислоты и их производные- гептрал***
- ***препараты альфа-липоевой кислоты- берлитион***

4. Метаболическая и коферментная терапия (поливитамины, актовегин, рутин, рибоксин, витамин Е, кокарбоксилаза)

5. Патогенетическое лечение (глюкокортикостероиды и негормональные иммунодепрессанты).

Декомпенсированный цирроз печени любой этиологии, особенно в терминальной стадии, является противопоказанием для лечения ГКС.

6. Угнетение синтеза соединительной ткани в печени (колхицин).

Билиарные циррозы

- ✓ **Первичный билиарный цирроз -**

  в основе лежит внутрипеченочный холестаз (хронический холестатический гепатит)

- ✓ **Вторичный билиарный цирроз -**

  в основе лежит внепеченочный холестаз (патология желчевыводящих путей, опухоли и метастазы гепатопанкреатодуоденальной зоны)

Клиническая картина при билиарных циррозах

Доминирует холестатический синдром

- ✓ зуд
- ✓ желтуха
- ✓ ксантомы и ксантелазмы
- ✓ болезненность при поколачивании по костям, «барабанные палочки»
- ✓ печень увеличена всегда
- ✓ <u>лабораторные признаки</u>: повышение прямого билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы, γ-ГТ, Ig M, γ-глобулинов, антимитохондриальных Ат

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ (ХГ)

группа заболеваний печени, вызываемых *различными причинами*, характеризующихся различной степенью выраженности печеночно-клеточного некроза и воспаления и протекающее без улучшения более 6 месяцев

МОРФОЛОГИЧЕСКИ:

диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени при сохранении дольковой строения печени

КЛАССИФИКАЦИЯ ХГ

(международный конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, 1994 г.)

ПО ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗУ

1. Хронический вирусный гепатит В
2. Хронический вирусный гепатит С
3. Хронический вирусный гепатит D (дельта)
4. Хронический вирусный гепатит неопределенный (вирусы F, G и др.)
5. Аутоиммунный гепатит
6. Лекарственно индуцированный
7. Криптогенный (неустановленной этиологии)
8. Недостаточность альфа1-антитрипсина

9. ~~Болезнь Вестфаля-Коновалова-Вильсона~~
10. **Первичный склерозирующий холангит**
11. **Первичный билиарный цирроз**

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Нозология	Ведущий патогенетический механизм
Хронический гепатит В	Цитолиз гепатоцитов связан с активностью Т-киллеров, а не с прямым гепатотоксическим действием вируса
Хронический гепатит С	Прямой цитотоксический эффект вируса
Хронический гепатит D	Прямой цитотоксический эффект вируса
Аутоиммунный гепатит	Аутоантителозависимая цитотоксичность-иммуноопосредованный некроз гепатоцитов
Первичный билиарный цирроз	Аутоантителозависимая цитотоксичность-иммуноопосредованный некроз холангиоцитов
Лекарственный гепатит	Усиление ПОЛ, блокада ферментов, участвующих в детоксикационной функции печени и пр.
Болезнь Вильсона-Коновалова	Усиление ПОЛ, активация фиброгенеза

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ

- ***анорексия***
- ***слабость***
- ***гепатомегалия***
- ***желтуха*** *(иногда)*
- ***асцит*** *(иногда)*

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Диагноз	Скрининговые методы	Уточняющие методы
Хронический вирусный гепатит В, ассоциированный с репликативной фазой НСВ	HBsAg(+), АЛТ ,АСТ ↑ или норма, анти HBc+	ДНК HBV+
ХВГ-В, ассоциированный с нерепликатив-ной фазой НСВ	HBsAg+, АЛТ, АСТ- норма	ДНК HBV-
ХВГ-D	HBsAg+, анти-HDV+, АЛТ ↑↑, АСТ ↑↑	РНК HDV +
ХВГ С	анти-HCV+	РНК HCV +
Лекарственный (токсический) гепатит	HBsAg-, анти-HCV-	АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-глобулины
Аутоиммунный гепатит	HBsAg-, анти-HCV-, АЛТ ↑↑↑, АСТ ↑↑↑, гамма-глобулины ↑↑↑	Аутоантитела к гладкой мускулатуре или к печеночно-почечным микросомам
Болезнь Вильсона-Коновалова	HBsAg-, анти-HCV-, кольца Кайзера-Флешнера	Церулоплазмин ↓, медь в моче↓, генетические исследования

АИГ - хроническое ***рецидивирующее*** некровоспалительное заболевание печени, с наличием ***типичных антител, повышением иммуноглобулинов*** (IgG) и хорошим ответом на ***иммуносупрессивную терапию***

Эпидемиология АИГ

- **ежегодная заболеваемость АИГ в Европе – 0,8-1,9 случаев на 100 тыс. населения**
- **распространенность АИГ – от 2,2 до 11,6-17 на 100 тыс. населения**
- **в основном развивается в детском и молодом возрасте, реже у лиц старшего возраста**
- **женщины : мужчины = 4 : 1**

Клиническая картина АИГ

- **НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ в начале заболевания** на усталость и утомляемость (до 60%), мышечные и суставные боли, лихорадку, боли в животе, сыпь на коже

- **НАЛИЧИЕ АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:**
  - тиреоидит (10-23%)
  - сахарный диабет (СД) 1 типа (7-9%)
  - язвенный колит (2-8%)
  - ревматоидный артрит (2-5%)
  - целиакия (1-2%)
  - системная красная волчанка (1-2%)

Развернутая стадия АИГ

- Лихорадка до фебрильных цифр
- Прогрессирующая желтуха, синдром холестаза, цитолиза
- Артралгии, миалгии
- Рецидивирующая пурпура
- Системные проявления: плеврит, миокардит, перикардит, спленомегалия и др.

Лабораторные изменения при АИГ

- **Цитолитический синдром**
- **Мезенхимально-воспалительный синдром**
- **Наличие аутоантител:**
  - антинуклеарные антитела – ANA
  - антитела к гладкой мускулатуре – SMA
  - антитела к микросомам печени и почек – ALKM-1
  - антитела к цитозолю печени – LC-1
  - антитела к растворимому антигену печени и/или поджелудочной железы – SLA/LP
  - перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела – pANCA *(прогностически важны при рецидивах, определяют тяжесть заболевания)*

① ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОКАЗАНА:

- **при 10-кратном повышении АСТ/АЛТ**
- **5-кратном повышении АСТ + 2-кратное повышение γ-глобулинов**

② ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ НЕ ПОКАЗАНА:

- бессимптомное течение с нормальным уровнем АСТ и γ-глобулинов
- неактивный цирроз печени при условии динамического контроля каждые 3-6 мес.
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний: вертеброгенная компрессия, неконтролируемая артериальная гипертензия, лабильный СД 1 типа, тяжелая цитопения (лейкоциты $\leq 2{,}5 \times 10^9$/л или тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9$/л)

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

1. **Немедикаментозное:**

a) **Режим: исключение употребления алкоголя, гепатотоксических лекарственных препаратов**

b) **Диета:должна быть полноценной, содержащей 100-120 г белков, 80-90 г жиров, из них 50%-растительного происхождения, 400-500 г углеводов. Важно исключить продукты, содержащие химические добавки, консерванты и токсические ингридиенты.**

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

2. Медикаментозное:

a) **Противовирусные препараты (только в стадии репликации вируса)**

b) **Иммунодепрессанты**

c) **Иммуномодуляторы**

d) **Гепатопротекторы**

Лечение HCV

Для лечения больных в качестве стандарта используют **интерферон-альфа-2а.**

Лучше поддаются лечению больные , инфицированные генотипами 1а и 2 а, чем больные 1b.

Максимальные результаты терапии достигаются при лечении больных с невысоким уровнем виремии и гиперферментемии.

«Золотой стандарт» лечения HCV

Альфа-интерферон 3 раза в неделю (пегилированные интерфероны)

Ежедневно рибавирин в течение 6-12 мес. (доза 800-1200 мг)

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Нозология	Схемы лечения
Хронический гепатит В стадия репликации вируса	А) Альфа-интерферон п/к 5-6 МЕ/сут 3 раза в неделю в течение 6 мес; Б) Ламивудин внутрь 100 мг 1 р/д 12 мес.
Хронический вирусный гепатит В нерепликативная стадия вируса	Симптоматические средства
Хронический вирусный гепатит С	А) Альфа-интерферон п/к 3 МЕ 3 раза/нед. 6 мес. или пегасис п/к 180 мкг 1 р/нед. 6 мес. Б) Рибавирин
Хронический вирусный гепатит D	Альфа-интерферон п/к 10 МЕ 3 р/нед. 12 мес.
Аутоиммунный гепатит	Глюкокортикостероиды: 1 неделя: преднизолон внутрь 60 мг/сут 2 неделя: преднизолон внутрь 40 мг/сут 3 и 4 недели: преднизолон внутрь 20 мг/сут