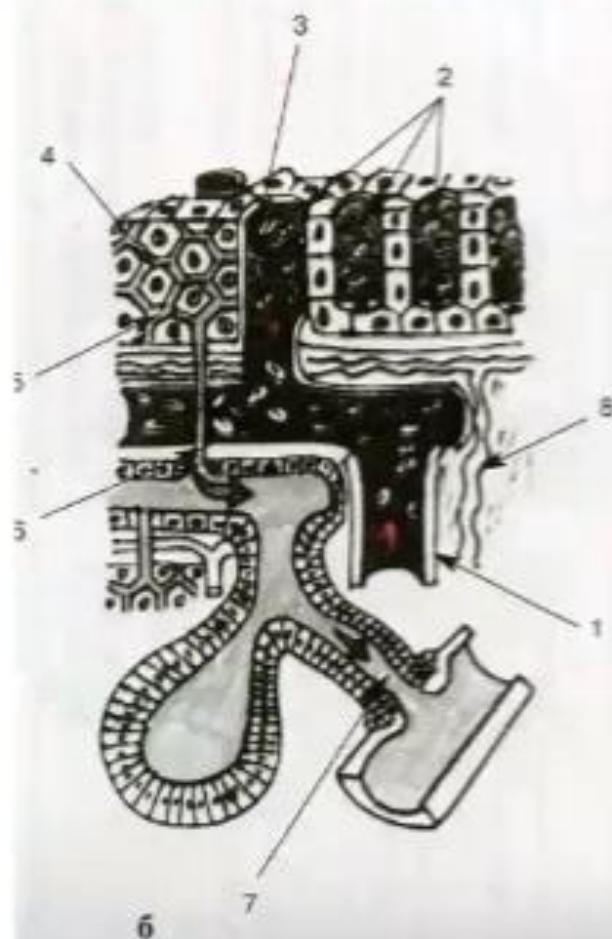
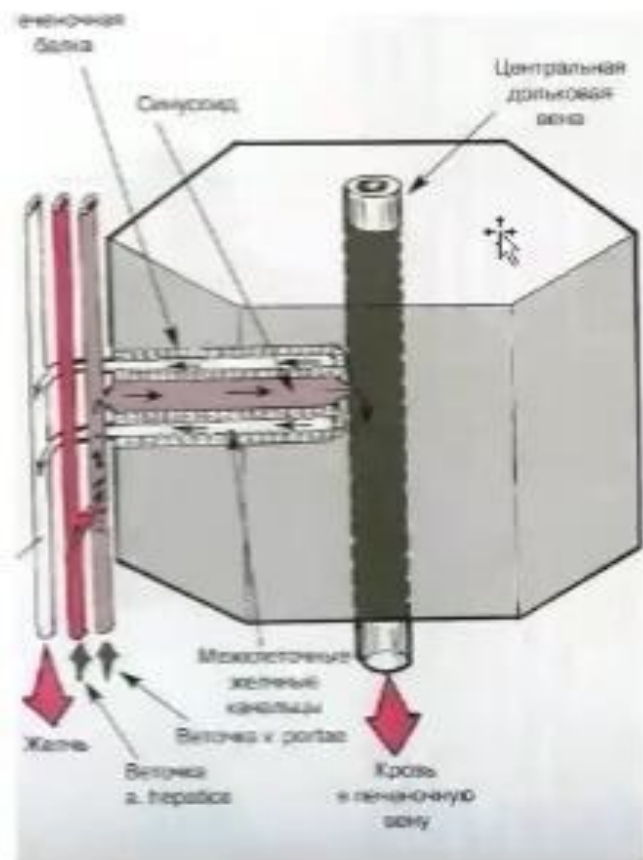


# Физиология печени

- **Пигментный обмен.** Возникновение желтухи всегда обусловлено нарушением обмена билирубина, который образуется в результате распада гемоглобина, эритроцитов и разрушения гема. **Обмен билирубина.** Печень выполняет три важнейшие функции в обмене билирубина:
  - 1) захват билирубина из крови печеночной клеткой;
  - 2) связывание билирубина с глюкуроновой кислотой;
  - 3) выделение связанного билирубина из печеночной клетки в желчные капилляры.

# Печень. Анатомо-морфологические особенности.

## Строение печеночной дольки



## Цирроз печени. Определение

- Диффузное полиэтиологическое заболевание с поражением гепатоцитов, фиброзом и нарушением архитектоники печени, формированием узлов регенерации паренхимы, фиброзных септ, развитием портальной гипертензии и печеночной недостаточности



## Циррозы печени. Актуальность.

Цирроз печени чаще встречается у мужчин: соотношение больных мужского и женского пола составляет в среднем 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет.

- Ежегодно около 700 тыс. – умирают от цирроза печени
- Цирроз печени и цирроз-рак оказываются причиной 90-95% летальных исходов хронических заболеваний печени

# Цирроз печени. Этиология.

---

- Вирусы: HBV, HCV, HDV
- Алкоголь
- длительный внутри- и подпеченочный холестаза
- Интоксикации, лекарственное поражение
- Нарушение венозного оттока (сердечная недостаточность, венооклюзионная болезнь)

## Цирроз печени. Этиология.

- Другие факторы: аутоиммунные механизмы (ХАГ), болезни обмена (гемохроматоз, болезнь Коновалова-Вильсона и т.д.)
- криптогенные – причина не устанавливается примерно в 10-20% случаев

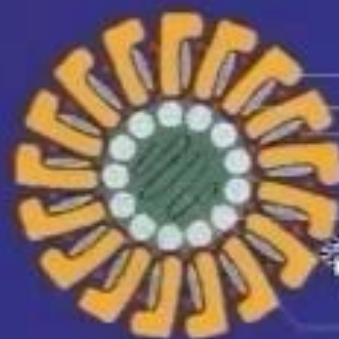
# Этиология циррозов. Наиболее актуальные вирусы: HBV, HCV

Рис.2 ВИРУС ГЕПАТИТА В (частица Дейна)



- семейство гепаднавирусы (Hepadnaviridae)
- двуцепочечная ДНК 3200 нуклеотидов
- 4 гена ( S, С, Р, Х)

Рис.3 Структурные элементы HCV



Оболочка

gp70 (E2)

gp31 (E1)

Клеточная мембрана

Ядро (p21)

РНК



## Этиология циррозов. Алкоголь

- 
- **Острый алкогольный гепатит**
- **Алкогольный стеатогепатоз**
- ЦП развивается у 15-20% лиц, в течение многих лет употребляющих ежедневно или часто **60-80 г этанола у мужчины и 40-50 г этанола у женщин**



# Патанатомия при циррозе печени (крупноузловой ЦП)



# Патогенез цирроза печени

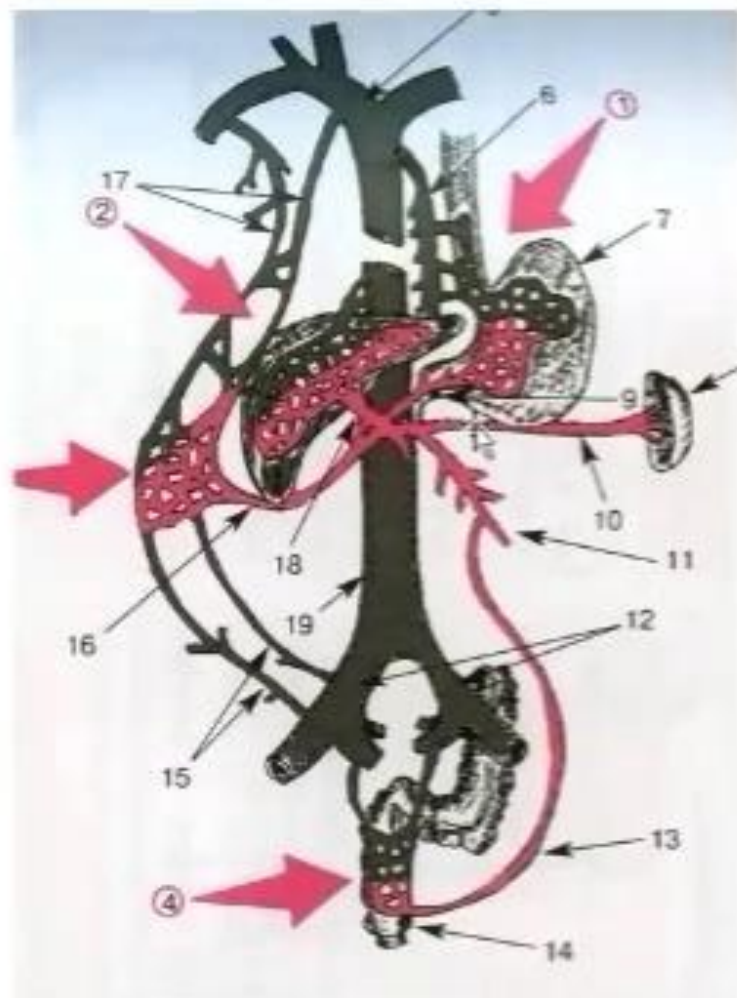
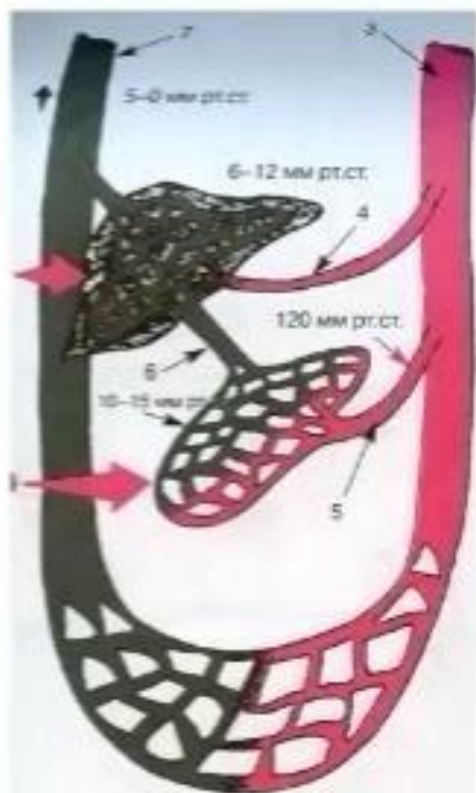


# Патогенез ЦП

- **Неофибриллогенез** (функция перисинусоидальных клеток ИТО) – **избыточный фибропластический процесс**: узлообразование, образование соединительнотканых септ, соединяющих центральные вены и портальные тракты, фрагментация печеночных долек на ложные
- **Шунтирование крови по анастомозам**



# Патогенез ЦП. Шунтирование крови по анастомозам





## Патогенез ЦП

- Шунтирование крови по анастомозам приводит к ишемии и некрозу гепатоцитов
- Продукты распада гепатоцитов стимулируют регенераторные процессы – неофибриллогенез
- Формируется порочный круг, нарушается структура и функции печени, развивается портальная гипертензия

## Классификация циррозов печени (Лос-Анджелес, 1994). По этиологии:

- Вирусный
- Алкогольный
- Аутоиммунный
- Лекарственный
- Первичный билиарный (холестатический)
- Вторичный билиарный (внепечёночная обструкция желчных протоков)
- Застойный (кардиальный)
- Метаболический (гемохроматоз, болезнь Коновалова-Вильсона, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина и др.)

## Классификация циррозов печени. По морфологическим признакам

- Микронодулярный, или мелкоузловой (узлы регенерации до 3 мм) (в этиологии алкоголь или ХГ С)
- Макронодулярный, крупноузловой (узлы свыше 3 мм) (чаще исход вирусного гепатита В и аутоиммунного гепатита)
- Смешанный (присутствуют оба типа узлов, чаще гепатиты В+С, вирусы + алкоголь)



# Классификация циррозов печени

## По клиническим характеристикам

- **Стадии:** начальная, выраженных клинических проявлений, терминальная
- **Фазы:** активная (минимальная, умеренная, высокая), неактивная
- **Степени функциональных нарушений:** лёгкая, средняя, тяжёлая
- **Клиническая классификация (по Чайлду–Пью)**





**Типичный  
внешний вид  
больного с  
алкогольным  
циррозом  
печени**

## Клиника цирроза печени

- **Синдромы гепатитов** (цитолитический, мезенхимально-воспалительный, холестатический, геморрагический, диспепсический, астеновегетативный) **сохраняются, но меняется их выраженность (больше или меньше)**
- **Появляются новые специфичные для цирроза печени синдромы**

## Клиника цирроза печени. Неспецифичные синдромы

- Отмечается уменьшение проявлений **цитолитического синдрома** (уменьшается вирусная активность)
- **Увеличение холестатического синдрома** (изменение архитектоники и функции гепатоцитов)
- - **Наращение геморрагического** (портальная гипертензия и нарушение кроветворения),
- Возможно присоединение **болевого синдрома** (выраженная гепатомегалия, спазм, дистензия, перитонит, ишемия, тромбоз воротной вены, напряжённый асцит)



## Клиника цирроза печени. Специфические синдромы

- **Портальная гипертензия:** порто-кавальные и другие анастомозы, варикозно расширенные вены пищевода, желудка, прямой кишки, асцит, анасарка,
- **Гепатомегалия** (в поздних стадиях уменьшение размеров) – у 80-90% пациентов и **уплотнение** печени



## Клиника цирроза печени. Специфичные синдромы

- Синдром недостаточности гепатоцитов:
- нарушение белково-синтетической, детоксикационной, гормонально-синтетической, гемостатической, пищеварительной и других функций. Проявляется похуданием больных с проявлениями белковой, жировой дистрофии, гинекомастией у мужчин, телеангиоэктазиями, пальмарной эритемой, геморрагическими проявлениями, нарушениями в нервной системе, изменениями в б/х крови и т.д

## Клиника цирроза печени. Специфические синдромы

- **Спленомегалия** (портальная гипертензия) , переходящая в **гиперспленизм** (нарушение кроветворной функции селезенки)
- **Гепаторенальный, гепатопанкреатический синдромы** (шунтирование почек, поджелудочной железы приводит к нарушению их функции)

## Клиника ЦП. Печеночная энцефалопатия

*Клиническая классификация печеночной энцефалопатии предусматривает 4 стадии:*

- – I — нарушения настроения или поведения, психометрические дефекты;
- II — сонливость, неадекватное поведение;
- III — ступор, однако больной может говорить и выполнять простые команды, дизартрия, выраженная спутанность сознания;
- IV — кома, контакт с больным невозможен.



# Клиника

- Наиболее частые жалобы — слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, ухудшение аппетита, диспептические расстройства (вздутие живота, плохая переносимость жирной пищи и алкоголя, тошнота, рвота, диарея), нарушение сна, раздражительность. Особенно часто отмечается чувство тяжести или боли в животе, преимущественно в правом подреберье и эпигастрии, импотенция, зуд кожи, нарушения менструального цикла у женщин.



# Клиника

- Наиболее частым объективным симптомом выступает гепатомегалия. Печень имеет уплотненную консистенцию, заостренный край, мало- или безболезненна. У 30 % больных пальпируют узловатую поверхность органа. В терминальной стадии болезни в 25 % случаев отмечается уменьшение размеров печени. Спленомегалия выявляется у 50 % больных.

## Клиника. Ранние достоверные признаки ЦП

- Телеангиоэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия (увеличение грудных желез у мужчин), гепатомегалия с уплотненным, фестончатым краем печени
- В анамнезе перенесенный гепатит, алкоголизм, периодический метеоризм, нарушение цвета мочи (потемнение), кала (осветление)

# Малые признаки ЦП. Пальмарная эритема



# Малые признаки цирроза. Сосудистые звездочки. Телеангиоэктазии





## Клиника. Поздние проявления ЦП

- **Варикозное расширение вен, спленомегалия. Асцит, анасарка, «голова Медузы».**
- **Трофологическая недостаточность** – следствие нарушения синтетической функции печени, дисбаланса поступления и потребления питательных веществ
- **Квашиоркор** (белковая недостаточность в крови и внутренних органах).
- **Маразм** (истощение соматического пула белков и запасов жира)



**Больной с  
ярко  
выраженной  
портальной  
гипертензией**



## Диагностика цирроза печени. Биохимия крови. Признаки гепатоцеллюлярной недостаточности

- **Снижение общего белка, альбуминов.**  
Увеличение глобулинов.
- Увеличение белково-осадочных проб.  
Тимоловая, сулемовая (в 10 и более раз)
- Увеличение уровня маркеров холестаза в крови – билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТП
- **повышение уровня холинэстеразы крови, изменение бромсульфалеиновой пробы**  
(задержка его выделения более 25% при N 5%)
- Нарушение гемостаза: **снижение ПТИ, фибриногена пропорциональное степени тяжести, увеличение АЧТВ, МНО и др.**



## Биомаркеры в диагностике фиброза печени

ФиброТест – в сыворотке крови определяют содержание специфических биомаркеров

- - общего билирубина, АЛТ, ГГТП,  $\alpha$ 2-макроглобулина, аполипопротеина А и гаптоглобина

*Специальная программа диагностирует наличие и степень фиброза*

## Диагностика цирроза печени

### Необходимые дополнительные обследования

- **ФГДС** (визуализация варикоза, размеров узлов),
- **УЗИ** (определение размеров и структуры печени, выявление крупных узлов регенерации, гепатоспленомегалия),
- **КТ печени и желчевыводящих путей и ЭРПХГ** в случае дифференциального диагноза при билиарном ЦП,
- **Сканирование печени и селезенки**
- **Лапароскопия с пункционной биопсией печени** - верификация диагноза
- **Эластография печени**

# Эластометрия



Таблица 4 а.

Индекс фиброза (F)

F0: портальный фиброз отсутствует

F1: портальный фиброз без септ

F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ

F3: многочисленные септы без цирроза

F4: цирроз

Источник: Simmonds et al., 1996 (20) [spib.globe.com.cn](http://spib.globe.com.cn)

LB x 100

Probe

2.5 cm

Volume

1 cm  $\varnothing$

4 cm

Sandrin et al. Ultrasound Med Biol 2003;29:1-8



# Циррозы печени. Дополнительное обследование



## Прогностическая шкала Чайлд-Пью (оценки тяжести ЦП)

Критерии	А	В	С
<b>Билирубин</b>	28-45мкм*л	45,1-67,3	Более 67,2
<b>Альбумин</b>	Более 50%	40-50%	Менее 40%
<b>Протромб. Индекс ПТИ</b>	80-110%	60-79%	Менее 60%
<b>Асцит</b>	нет I	Небольшой транзиторный	Большой Торпидный
<b>Энцефалопатия</b>	нет	Возникает периодически	кома
<b>Варикозное расширение вен</b>	До 2мм	3-4 мм	5 мм и более

# Адаптированная классификация степени тяжести цирроза по Чайлд-Пью

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия	0	I-II степень	III-IV степень
Асцит	нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Сывороточный билирубин, мкмоль/л	Менее 34	34-51	Более 51
Сывороточный альбумин, г/л	Более 35	28-35	Менее 28
МНО	1,7	1,7-2,2	Более 2,2

Класс А – 5-7 баллов – компенсированный ЦП

Класс В – 8-10 баллов – субкомпенсированный ЦП

Класс С – 11 и более баллов – декомпенсированный ЦП



# Цирроз печени. Редкие формы.

## Первичный билиарный

- Редкая распространенность (25-30 на 1 млн. населения)
- Болеют чаще женщины от 40 лет до 60 лет
- В патогенезе деструктивный холангит - образование аутоантител к мембране митохондрий клеток желчного эпителия
- Основной клинический синдром – холестатический
- В крови высокое содержание маркеров холестаза (билирубин, ЩФ, ГГТП), АЛТ, выявление антимитохондриальных антител при иммунологическом исследовании

## Цирроз печени. Редкие формы. Вторичный билиарный

- **Всегда является вторичным** на фоне длительно существующего холестаза **при обструкции желчевыводящих путей** (ЖКБ, калькулезный холецистит, стриктуры протоков и т.д.)
- В клинике холестатический синдром часто сочетается с **болевым** (в правом подреберье)
- Лабораторные маркеры холестаза **положительны**, но **нет аутоантител** в крови при иммунологическом исследовании
- **Дополнительные методы** обследования (КТ, УЗИ, ЭРПХГ) выявляют **обструкцию крупных желчных протоков**



[ Воспроизведение ]



а



б

Ярко  
выраженный  
холестати-  
ческий  
синдром у  
больной с  
вторичным  
билиарным  
циррозом  
печени



## Дифференциальный диагноз ЦП

- Различные по этиологии циррозы дифференцируются между собой, а также
- С гепатитами
- Опухолями печени I
- Цирроз-рак (малигнизация или первичная опухоль) с помощью указанных выше критериев и дополнительных методов исследования

## ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

- **Этиотропное:**
- **устранение алкоголя;**
- **лечение вирусных гепатитов** интерферонами и нуклеозидами, класс А (по шкале Чайлд-Пью), при ЦП группы В,С - не показано (возможны осложнения)
- **преднизолон (30-40 мг/сут.), будесонид** при исходах аутоиммунных гепатитов;
- **устранение вторичного холестаза (ВБЦ).**
- **отказ от гепатотоксичных препаратов** (тубазид, метотрексат и др.)

## ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

- Патогенетическое не разработано.
- Базисная терапия направлена на коррекцию и сдерживание **основных синдромов**:
- портальной гипертензии, гепатоцеллюлярной недостаточности, холестаза, геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатии, гиперспленизма, инфекционных осложнений, профилактику и лечение осложнений



## Лечение основных синдромов ЦП

Синдром	Терапевтическая цель	Основные лечебные мероприятия
<u>Портальная гипертензия</u>	Лечение отечно-асцитического синдрома, профилактика кровотечений из варикозных вен	<u>Диуретики</u> – длительно Неселективные В-адреноблокаторы, нитраты Проведение шунтирующих операций
Гепатоцелл. недостаточность	Регуляция белкового, жирового обмена, восполнение дефицита витаминов, улучш. метаболизма	альбумин, аминокислоты парентер., витамины микроэлементы, <u>гепатопротекторы</u>

# Лечение основных синдромов ЦП

Синдром	Терапевтическая цель	Основные лечебные мероприятия
Холестаза	Устранение внутри- и внепечёночного (хирургически) <u>холестаза</u> , связывание желчных кислот	<u>Гепатопротекторы (эссенциале, гептрал)</u> , <u>урсодезоксихолевая кислота</u> , жирорастворимые витамины D, E, K <u>Холестирамин</u> , <u>энтеросорбенты</u>



# Лечение

- **Урсодезоксихолевая кислота.** Появление УДХК является самым большим прогрессивным достижением в лечении заболеваний печени последних десятилетий. Несмотря на то, что механизмы благоприятного терапевтического действия УДХК пока еще окончательно не расшифрованы, препарат имеет возрастающее значение при лечении заболеваний печени, особенно характеризующихся холестазом, вне зависимости от его этиологии улучшающим клинические и лабораторные показатели у больных.



## Осложнения циррозов

- Отёчно-асцитический синдром
- Желудочно-кишечные кровотечения
- Гиперспленизм
- Печеночная энцефалопатия. Кома
- Инфекционные осложнения. Спонтанный бактериальный перитонит
- Гепатоцеллюлярная карцинома

# Лечение осложнений ЦП

## Отечно-асцитический синдром

- Поддерживающее лечение больных циррозом с асцитом включает:
- 1) обучение слежению за ограничением натрия в пище
- 2) оральный прием диуретиков.
- Обычно принимается 100–200 мг/сут спиронолактона и 40–80 мг/сут фуросемида через день в сочетании с препаратами калия. Один раз в месяц нужно исследовать содержание калия, натрия и креатинина

# Лечение осложнений ЦП

## Отечно-асцитический синдром

- Часть пациентов со временем не отвечают на лечение диуретиками. Такой асцит называют рефрактерным.
- Серийные терапевтические парацентезы с выведением больших объемов жидкости эффективны для контроля асцита и известны со времен античной Греции и Рима. Парацентезы не очень популярны из-за боязни осложнений (гиповолемии, ПСЭ, гипонатриемии), однако достаточно эффективны.



# Лечение осложнений ЦП

## Геморрагический синдром

- Профилактика и лечение жизнеугрожающих кровотечений:
- **Гемостатические препараты** (дицинон, викасол, **вазопрессин**, соматостатин, нативная плазма, кровь), **балонная тампонада, эндоскопическая коагуляция, лигирование,**
- **эмболизация и склерозирование варикозных вен** (перспективный метод)
- В случае необходимости инвазивных процедур при низких показателях ПТИ и числа тромбоцитов следует предварительно провести вливание СЗП или тромбоцитов.

# Лечение осложнений ЦП.

## Печеночная энцефалопатия

- детоксикация, уменьшение аммонийгенеза, профилактика комы:
- диета с ограничением белка до 30-20 г/сут., высокие клизмы, лактолоза (дюфалак);
- регуляция КЩР - бикарбонат натрия, электролиты;
- орнитин-аспартат, аргинин-малат и др., АК с разветвлённой цепью в/в капельно, (снижают катаболизм белка, улучшают обмен в головном мозге)
- Плазмаферез и др. экстракорпоральные методы



# Лечение осложнений ЦП.

## Гиперспленизм

- **лечение анемии, устранение токсического действия селезёнки на кроветворение:**
- Препараты железа,
- метилурацил, пентоксил,
- преднизолон,
- - при неэффективности - **спленэктомия**



# Лечение инфекционных осложнений ЦП

- Деконтаминация кишечника, профилактика бактериальных инфекций :
- Антибиотики: неомицин, канамицин (токсичность), метронидазол, рифаксимин, цiproфлоксацин
- Высокие очистительные клизмы, лактулоза, кишечные эубиотики (хилак-форте, бифиформ, линекс и др.)

## Прогноз при циррозе печени

- Сформировавшийся цирроз печени является необратимым состоянием, однако проведение всего комплекса лечебных мероприятий могут способствовать тому, что цирроз печени длительное время остается компенсированным.
- Больные ЦП в среднем живут 10 лет, класса В до 5 лет, класса С – 1-2 года

# Профилактика

- Важнейшими мерами профилактики ЦП являются устранение факторов риска ХГ, вакцинопрофилактика. Устранение значимых этиологических факторов (алкоголь, гепатотоксичные лекарства)