

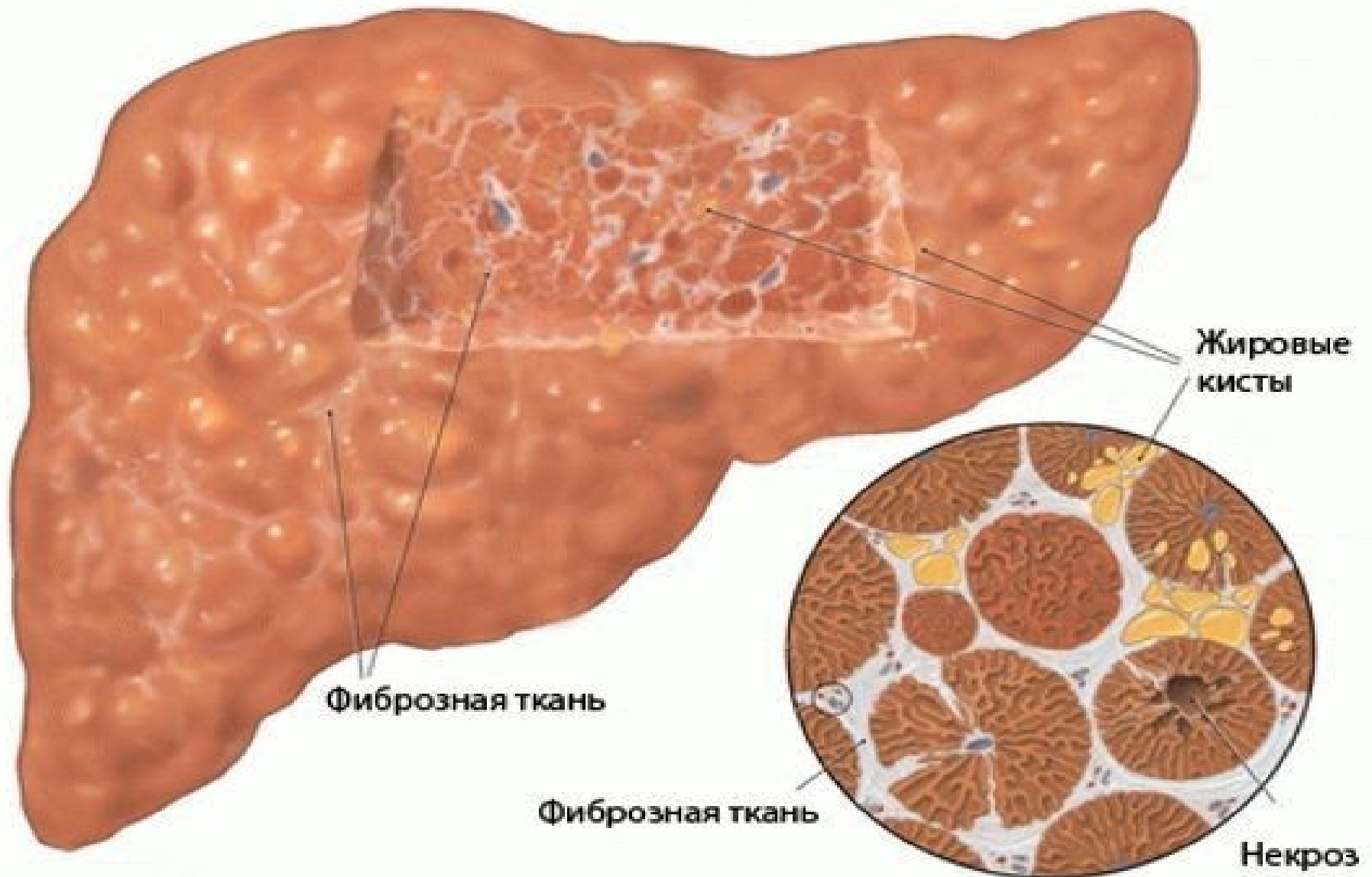
Фиброз и цирроз печени. Гемохроматоз. Болезнь Вильсона.

**Рустамов Мирзабек Надирович
Кафедра кардиологии и внутренних болезней
Белорусский государственный медицинский
университет**



Фиброз печени

Фиброз печени



ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

- Фиброз печени – это сверхвыраженный процесс заживления с **образованием избыточного количества соединительной ткани**, инкорпорированной в ткань печени.
- Происходит сверхпродукция экстрацеллюлярного матрикса, его неполная деградация или и то и другое.
- Триггером является хроническое повреждение, особенно при наличии воспалительного компонента.
- Сам фиброз не вызывает симптомы, но может приводить к портальной гипертензии (рубцы нарушают печеночный кровоток) или к циррозу (рубцы нарушают нормальную печеночную архитектонику и вызывают дисфункцию печени).

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

Причины возникновения фиброза:

- самая распространённая гепатит вирусной этиологии;
- злоупотребление алкогольными напитками на протяжении многих лет;
- острое отравление химическими и токсическими элементами
- травмы передней стенки брюшной полости;
- наличие какой-либо степени ожирения;
- сахарный диабет и приём некоторых лекарственных препаратов;
- существует вероятность врождённой формы фиброза.

По этой причине фиброз печени может диагностироваться у людей начиная с тридцати лет или у детей младшего дошкольного и школьного возраста.

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ патофизиология

Активация печеночных периваскулярных stellate клеток Ито, которые накапливают жир, инициирует фиброз.

Они пролиферируют, становятся контрактивными и называются миофибробластами. Эти клетки продуцируют избыточное количество аномального матрикса (состоящего из коллагена, других гликопротеинов и гликанов) и матрикс целлюлярных протеинов.

Купферовские клетки (резидентные макрофаги) повреждают гепатоциты, тромбоциты и лейкоциты.

В результате повышается количество реактивных форм O_2 и медиаторов воспаления (например, фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста, фактор роста соединительной ткани).

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

патофизиология

- **Миофибробласты, стимулируемые эндотелином-1**, вносят свой вклад в повышение резистентности портальной вены и повышают плотность аномального матрикса.
- **Фиброзные тракты соединяют ветви приносящих портальных вен и выносящих печеночных вен**, которые идут в обход гепатоцитов и ограничивают их кровоснабжение.
- Следовательно, **фиброз вносит свою роль как в ишемию гепатоцитов** (вызывая гепатоцеллюлярную дисфункцию), так и в портальную гипертензию.
- **Выраженность ишемии и портальной гипертензии определяет степень поражения печени.** Например, врожденный печеночный фиброз поражает ветви портальных вен и в основном не затрагивает паренхиму. Результатом является портальная гипертензия с умеренным нарушением гепатоцеллюлярной функции.

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

Основными симптомами :

- анемия;
- кровоизлияния в пищевод;
- нарушение процесса пищеварения;
- увеличение размеров печени и селезёнки;
- снижение уровня иммунной системы;
- повышенное образование на теле синяков и сосудистых «звёздочек»;
- постоянная утомляемость организма;
- понижение работоспособности.

Выраженность одного или нескольких симптомов зависит от степени и стадии прогрессирования фиброза печени, имеющих собственную тактику лечения.

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

Разновидности фиброза:

- врождённый;
 - лекарственный или токсический;
 - алкогольный;
 - сформировавшийся на фоне болезней накопления, например, амилоидоз, гемохроматоз и болезнь Вильсона;
 - возникший по причине гепатита и шистоматоза;
 - застойный;
 - синдром Банти;
 - как последствие билиарной обструкции.
- .

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ степени

- **начальная степень** – характеризуется полным отсутствием или незначительным формированием фиброзной ткани, но при этом наблюдается незначительное расширение портальных каналов.
- На такой степени довольно сложно правильно диагностировать фиброз, поскольку он слабо выражается какими-либо признаками.
- Правильное лечение и соблюдение диеты поможет достичь полного выздоровления;

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ степени

- **средняя степень** – во время диагностики наблюдается начало изменения тканей печени и замещение их на соединительную, при этом большое количество портальных трактов значительно расширено.
- Несмотря на прогрессирование процесса, прогноз от своевременной терапии является благоприятным;

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

степени тяжести

- **средней тяжести** – такая степень характеризуется образованием большого количества портоцентральных септ, отчего наблюдается высокая концентрация соединительной ткани.
- При наличии гепатита исход фиброза может быть неблагоприятным, поскольку процесс замещения соединительной тканью является необратимым.
- Но является вполне возможным замедление процесса разрушения поражённого органа, но только при эффективном и вовремя начатом лечении;

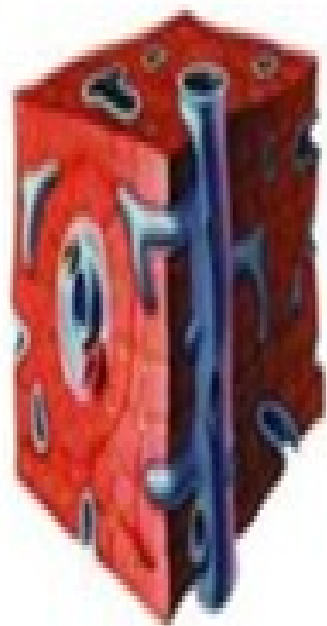
ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

степени тяжести

- **тяжёлая степень** – фиброзные изменения влекут за собой формирование ложных долек, при этом печень уже значительно покрыта фиброзной тканью.
- Диагностируется серьёзное нарушение функционирования поражённого органа, а симптомы выражаются наиболее ярко.
- Лечение лекарственными препаратами не имеет смысла.
- Единственная возможность сохранить жизнь человеку – пересадка донорской печени.

Стадии фиброза печени.

**Здоровая
ткань
печени**



**1 стадия
фиброза
печени**



**2 стадия
ФП**



**3 стадия
ФП**



**Цирроз
печени**



**Портальный и
перипортальный
фиброз**

**Порто-
портальные
септы**

**Порто-
центральные
септы**

**Ложные
дольки**

Стадии фиброза печени по индексу Кноделя

Первая система – Кноделя имеет несколько индексов. Первый измеряется в пределах от нуля до десяти, остальные два – от нуля до четырёх. Комбинация этих значений и указывает на стадию процесса:

- **ноль** – фиброза не наблюдается;
- **от одного до четырёх** – возникновение незначительного патологического процесса;
- **от пяти до восьми** – небольшой воспалительный процесс;
- **от девяти до двенадцати** – характеризуется развитием умеренного процесса воспаления;
- **от тринадцати до восемнадцати** – значительное поражение органа патологическим процессом.

Первые три стадии можно лечить лекарственными препаратами и бессолевой диетой. Четвёртая и пятая требуют комплексной терапии, с применением хирургического вмешательства.

Стадии фиброза печени по шкале Исхак

- **0 стадия** – фиброз не обнаружен;
- **1 стадия** – распространение патологического процесса на несколько портальных путей и формирование коротких септ;
- **2 стадия** – прогрессирование заболевания с вовлечением в болезнетворный процесс большого количества портальных трактов, а также обнаружение коротких септ;
- **3 стадия** – фиброз наблюдается на большом количестве портальных каналов и единичных порто-портальных септ;
- **4 стадия** – формирование множества септ;
- **5 стадия** – ярко выраженный фиброз с неполным циррозом;
- **6 стадия** – вероятное наличие цирроза.

Стадии фиброза печени по шкале Метавир

- **F0** – фиброз не диагностирован;
- **F1** – начало формирования недуга, но без септ;
- **F2** – происходит образование единичных септ;
- **F3** – диагностируется наличие нескольких септ, но без цирроза;
- **F4** – большое количество септ со сформировавшимся циррозом.

Показатель по шкале МЕТАВИР	Результаты эластографии (кПа)	Выводы
F0	<6.2	фиброз отсутствует
F1	6.2–8.3	начальная стадия
F2	8.3–10.8	умеренные проявления
F2	10.8–14	существенные изменения
F4	>14	цирроз

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

ДИАГНОСТИКА

- Клиническая оценка;
- Анализы крови
- Неинвазивные тесты визуализации;
- Биопсия печени.

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

ДИАГНОСТИКА Клиническая оценка

- Подозрение на фиброз печени возникает, если у пациентов обнаруживают хронические заболевания печени (ХВГ С) или если результаты исследований функции печени аномальны.
- В таких случаях проводится исследование на выявление фиброза и, если фиброз присутствует, определяют его степень тяжести (стадия). Знание стадии фиброза может определить медицинское решение. Например, обследования на гепатоцеллюлярную карциному и ВРВП назначаются, если подтверждается цирроз печени, но при легкой или умеренной стадии фиброза не назначается..

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

ДИАГНОСТИКА Анализы крови

- Включают доступные тесты, которые сочетают в себе косвенные маркеры (например, билирубин в сыворотке крови) и прямые маркеры функции печени.
- Прямые маркеры являются компонентами, вовлеченным в патогенез отложения внеклеточного матрикса или цитокинов, которые вызывают отложения внеклеточного матрикса.
- Эти анализы лучше всего использовать для различия 2 степеней фиброза: в пределах от его отсутствия до минимальных признаков и в пределах от умеренного до тяжелого состояния; они не точно различают степени между умеренным и тяжелым фиброзом.
- Поэтому, если подозревают фиброз, в первую очередь нужно начать с одного из этих тестов, и если он показывает, что фиброз умеренный или тяжелый, сделать биопсию печени.

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

ДИАГНОСТИКА

Неинвазивные тесты визуализации

- Включают в себя УЗИ, КТ, МРТ и должны включать изображения поперечного среза.
- Эти анализы могут обнаружить признаки цирроза и портальной гипертензии, такие как спленомегалию и варикозное расширение вен.
- Тем не менее, они не чувствительны к умеренному или даже выраженному фиброзу, если спленомегалия и варикоз отсутствуют.
- Хотя фиброз может проявляться в виде изменения эхогенности на УЗИ или гетерогенности при КТ, эти признаки не специфичны и могут указывать только на жир в печеночных паренхиматозных клетках.

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

ДИАГНОСТИКА

- **Биопсия печени** остается золотым стандартом в диагностике и определении стадии развития фиброза и для диагностики первичных нарушений печени, которые вызывают фиброз.
- Тем не менее, биопсия печени является инвазивной, в результате чего от 10 до 20% возникает риск незначительных осложнений (постпроцедуральная боль) и от 0,5 до 1% риск серьезных осложнений (значительное кровотечение).
- Кроме того, биопсия печени ограничивается ошибкой забранного материала и неполной согласованностью заключений различных исследователей в интерпретации гистологических данных.
- Таким образом, не всегда можно сделать биопсию печени.

ЛЕЧЕНИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ-1

Поскольку фиброз развивается в ответ на повреждение печени, **в первую очередь необходимо лечить причину, которая его вызвала:**

- устранение вирусов гепатита В и С при хронических вирусных гепатитах;
 - воздержание от приема алкоголя при алкогольной болезни печени;
 - выведение тяжелых металлов, таких как железо при гемохроматозе и медь при болезни Вильсона; и
 - декомпрессию желчных протоков при билиарной обструкции.
- Такие процедуры могут остановить развитие фиброза, а у некоторых пациентов способствовать устранению некоторых фиброзных изменений.**

ЛЕЧЕНИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ-2

Лечение обычно слишком токсично для длительного использования (например, кортикостероиды, пеницилламин) или не имеет доказанной эффективности (например, колхицин).

Другие антифибротические агенты пока изучаются. Одновременное применение нескольких антифибротических средств обещает быть наиболее успешным.

Силимарин, присутствующий в молочном чертополохе, является популярным альтернативным лекарством для лечения фиброза печени. Он представляется как безопасное средство, но недостаточно эффективное.



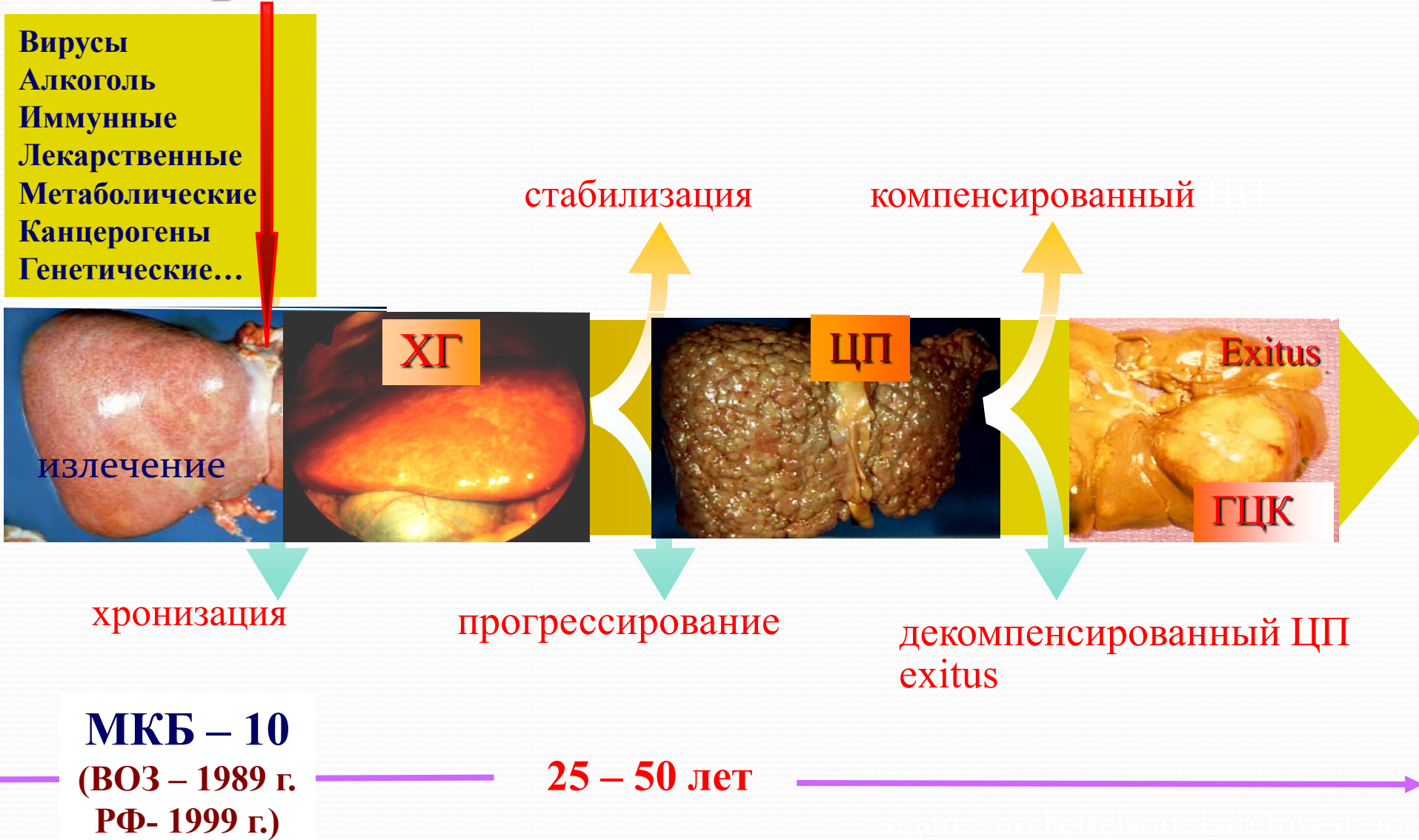
Цирроз печени

Основные функции печени

- Синтез белков, факторов свертывающей системы крови, гемоглобина, компонентов иммунной системы.
- Участие в обмене жиров, углеводов, воды, витаминов.
- Участие в работе эндокринной системы (переработка гормонов).
- Выработка и выделение желчи, без которой невозможно нормальное пищеварение.
- Накопление и хранение полезных соединений: гликогена (вещество, обеспечивающее запас глюкозы в организме), жиров, микроэлементов.
- Обезвреживание различных соединений, поступающих в организм из окружающей среды (в том числе - лекарств)

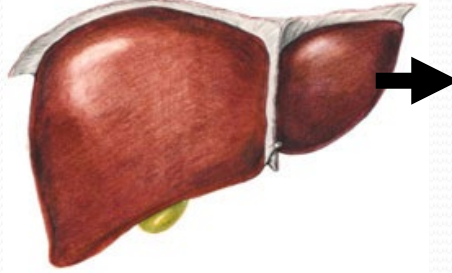
Эволюция

хронических заболеваний печени



Заболевание и его последствия

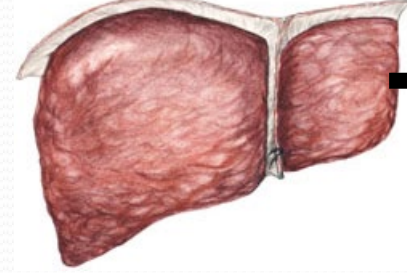
Острый гепатит



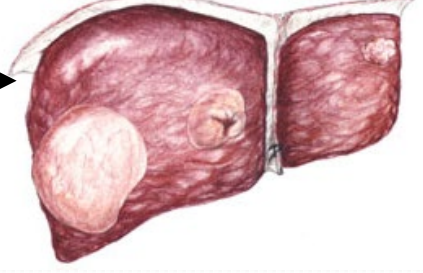
Хронический гепатит



Цирроз печени



Гепатоцеллюлярная
карцинома



ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прогрессирующее полиэтиологическое диффузное хроническое заболевание печени, характеризующееся дистрофией, некрозом ее паренхимы, уменьшением массы функционирующих клеток, узловой регенерацией, резко выраженным фиброзом, перестройкой дольковой структуры паренхимы и сосудистой сети печени и портальной гипертензией.

Цирроз печени



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- В экономически развитых странах цирроз входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14—30 случаев на 100 тыс. населения.
- Ежегодно в мире умирают 40 млн человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вирусного гепатита В.
- В странах СНГ цирроз встречается у 1% населения.
- Чаще наблюдается у мужчин: соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 3:1. Заболевание может развиваться во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

- мелкоузловой, или мелконодулярный цирроз (диаметр узлов от 1 до 3 мм)
- крупноузловой, или макронодулярный цирроз (диаметр узлов более 3 мм)
- неполная септальная форма
- смешанная (при которой наблюдаются различные размеры узлов) форма

Этиологическая классификация - 1

- вирусный
- алкогольный
- лекарственный
- вторичный билиарный
- врождённый, при следующих заболеваниях:
 - гепатолентикулярная дегенерация
 - гемохроматоз
 - дефицит α_1 -антитрипсина
 - тирозиноз
 - галактоземия
 - гликогенозы

Этиологическая классификация - 2

- застойный (недостаточность кровообращения)
- болезнь и синдром Бадда-Киари
- обменно-алиментарный, при следующих состояниях:
 - наложение обходного тонкокишечного анастомоза
 - ожирение
 - тяжёлые формы сахарного диабета
- цирроз печени неясной этиологии
 - криптогенный
 - первичный билиарный
 - индийский детский

КЛАССИФИКАЦИЯ

По активности (определяет выраженность цитолиза):

- минимальная
- слабая
- умеренная
- высокая

По стадии цирроза (отражают морфологические изменения (количество и плотность соединительнотканых септ и выраженностью ангиогенеза):

- компенсированный
- субкомпенсированный
- декомпенсированный

По наличию осложнений:

- асцит
- портальная гипертензия
- печеночная недостаточность
- энцефалопатия
- кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка
- Гепаторенальный синдром и др.

Патогенез - 1

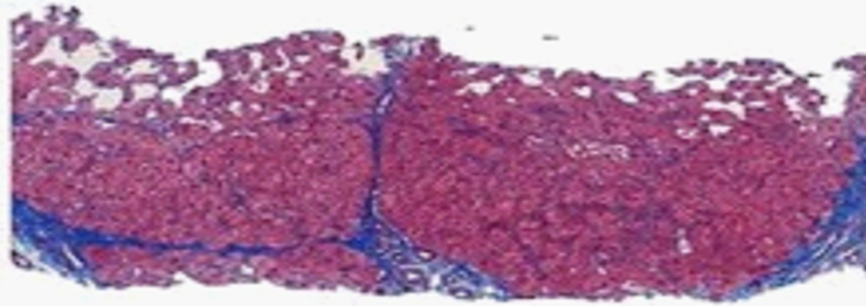
- Ключевую роль в патогенезе играют **фиброгенез и узловая регенерация** ткани печени.
- Вследствие хронического повреждения и некроза гепатоцитов наблюдается **активация звездчатых клеток** печени, в результате чего происходит их пролиферация, из них исчезают капли жира, содержащие ретиноиды, **клетки трансформируются в миофибробласты**, которые приобретают свойства гладкомышечных клеток, способных к сокращению. **На поверхности клеток увеличивается количество рецепторов к цитокинам, которые еще больше стимулируют их пролиферацию и фиброгенез.**

Патогенез - 2

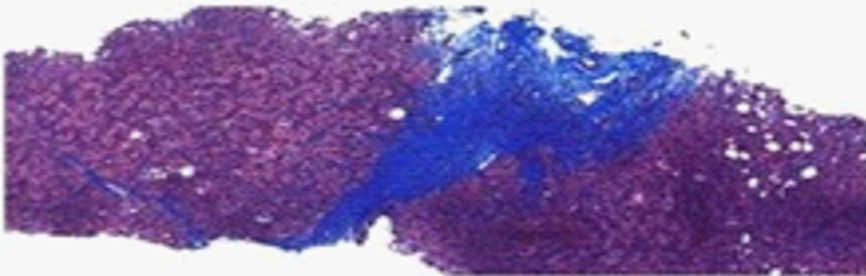
- Активированные клетки мигрируют и скапливаются в местах повреждения ткани печени, секретируя **большое количество внеклеточного коллагенового матрикса**, который накапливается в перипортальном и перисинусоидальном пространствах. Это препятствует нормальному обмену между кровью синусоидов и гепатоцитами. Возникает пресинусоидальный блок со снижением кровотока и **развитием диффузного склероза**, а также **облитерации внутрипеченочных ветвей воротной вены**, что сопровождается **повышением давления в системе воротной вены**.

Патогенез - 3

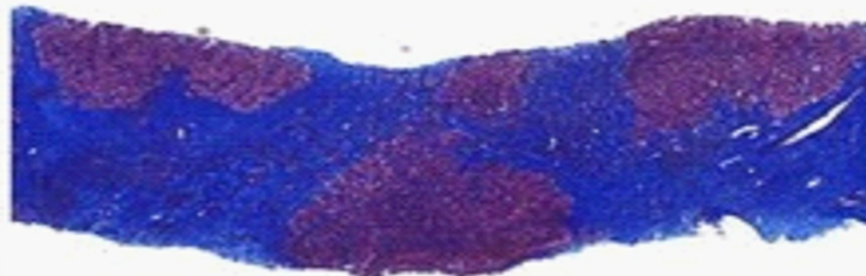
- Исходными центрами регенерации при формировании цирроза являются уцелевшие печеночные клетки и фрагменты печеночной долики. Регенераторные узлы не имеют нормальной дольковой структуры и окружены фиброзной тканью, то ведет к перестройке сосудитского русла.
- В пределах вновь образованных узлов формируются новые сосуды, которые **в обход паренхиматозных клеток соединяют печеночную артерию и воротную вену с печеночными венулами и образуют шунты**, в которых повышено давление.



Тонкие септы,
крупные узлы



Средние септы,
средние узлы



Мелкие узлы, толстые
септы

По мере прогрессирования процесса соединительнотканые септы утолщаются, давление в портальной системе увеличивается, что сопровождается клинически декомпенсацией синдрома портальной гипертензии и печеночно клеточной недостаточностью

Клиника

- В начальной стадии цирроза печени клинические проявления не специфичны. Проявляется астеновегетативным синдромом (немотивированная общая слабость, апатия, сонливость, повышенную утомляемость и др.).
- По мере прогрессирования процесса появляется болевой (жалобы на умеренную тупую боль в правом подреберье, не купирующуюся спазмолитиками), диспептический (снижение аппетита, стеаторея, неустойчивый стул, метеоризм), желтуха, геморрагический (носовые кровотечения, парадонтоз, синяки) синдромы, асцит, дисфункция половых желез (снижение либидо, импотенция-у мужчин, аменорея, бесплодие-у женщин).

Диагностика - 1

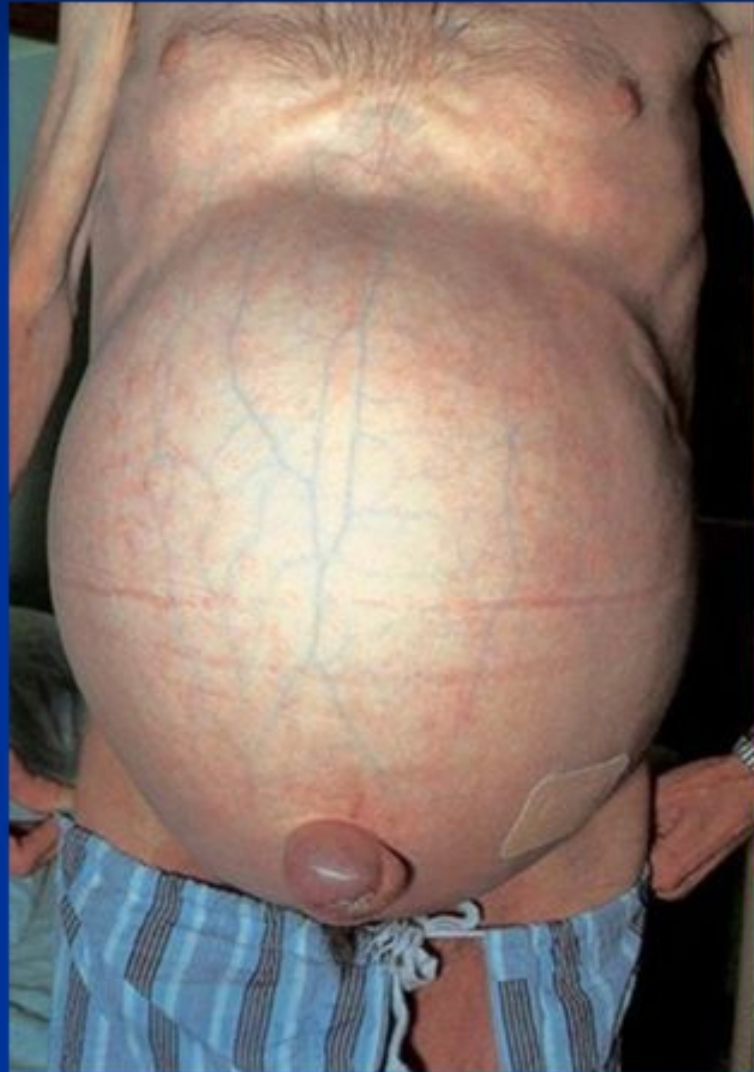
Клиника

Анамнез (уточняют перенесенные заболевания, употребление алкоголя, лекарственных средств, наследственные заболевания обмена, наличие данной патологии у родственников)

Физикальный осмотр :

- Похудание вплоть до кахексии
- Сухая, шелушащаяся желтушно-бледная кожа
- Расширение подкожных вен передней брюшной стенки (голова медузы)
- Телеангиоэктазии

Асцит, «голова медузы», пупочная грыжа



Телеангиэктазии



Диагностика - 2

- Пальмарная эритема
- Контрактура Дюпюитрена
- Лакированный, отечный язык
- Гинекомастия
- Асцит
- Следы расчесов на теле
- Пальцы в виде «барабанных палочек» и ногти в виде «часовых стекол»
- Кольца Кайзера- Флейшера

Контрактура Дюпюитрена - разрастание соединительной
ткани в ладонной фасции по ходу сухожилий IV-V пальцев кисти



Пальмарная эритема





Критерии диагностики хронических заболеваний печени

- **Этиологический фактор**
- **Степень активности**
- **Стадия печеночного процесса**

IWP. WCG – 1994

J.G. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle et al. Hepat; 1994; 14:1513-1520

ШКАЛА ТЯЖЕСТИ ЦИРРОЗА ПО CHILD-PUGH

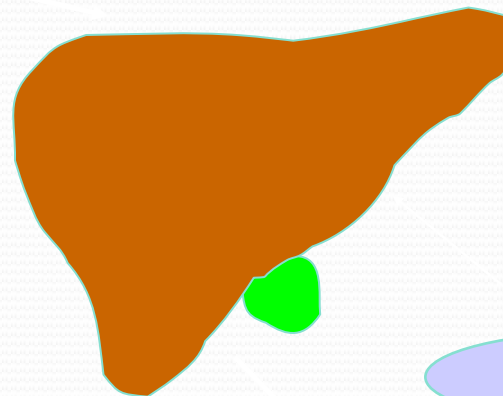
Признаки	1 пункт	2 пункта	3 пункта
Асцит	нет	легкий	выраженный
Энцефалопатия	нет	I и II ст.	III и IV ст.
Сывороточный альбумин (г/л)	>35	28-35	<28
Сывороточный билирубин (мкм/л)	<34	34-51	>51
при ПБЦ (мкм/л)	17-67	68-169	>170
Протромбиновый индекс	>70	40-70	<40

Класс А: 5-6 пунктов. Класс В: 7-9 пунктов. Класс С: 10-15 пунктов

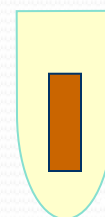
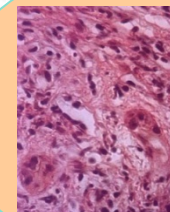
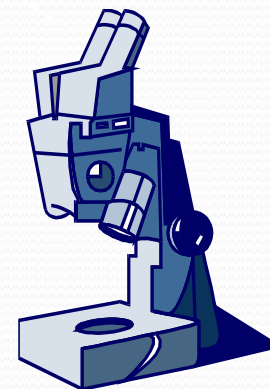
Методы исследований



УЗИ



МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ



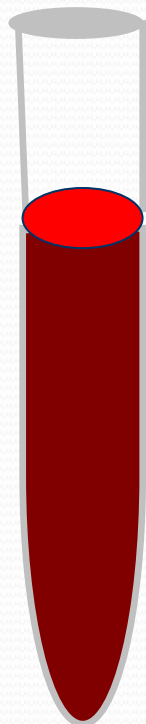
Клинические и
параклинические
методы

БИОХИМИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

МАРКЕРЫ ВИРУСНЫХ
ГЕПАТИТОВ

IFA PCR



ЭГДС, ЭРХПГ, КТ/МРТ, МРТХ...

Основные патологические синдромы поражения печени

- Синдром цитолиза
- Синдром холестаза
- Мезенхимально-воспалительный синдром
- Синдром печеночно-клеточной недостаточности

Синдром цитолиза

Увеличение активности индикаторных ферментов в сыворотке крови:

- аланинаминотрансферазы (АлАТ);
- аспартатаминотрансферазы (АсАТ);
- γ – глутамилтрансферазы (ГГТП);
- глутаматдегидрогеназы (ГДГ);
- лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 4, 5.

Увеличение в сыворотке крови концентрации:

- железа;
- витамина В₁₂;
- конъюгированного билирубина.

Коэффициент де Ритиса - соотношение АСТ/АЛТ

N - 1,33 (0,91-1,75)

Синдром цитолиза

АЛТ катализирует перенос аминогруппы с аланина на α -кетоглутаровую кислоту, в наибольших количествах содержится в печени в цитоплазме гепатоцита, **ее повышение коррелирует со степенью цитолиза.**

АСТ катализирует перенос аминогруппы с аспарагиновой кислоты на α -кетоглутаровую кислоту.

АСТ широко распространена в тканях человека, имеет митохондриальные и цитоплазматические изоферменты.

Значительное повышение АСТ свидетельствует о некрозе гепатоцита, сопровождающегося распадом клеточных органелл.

Синдром холестаза

Увеличение активности экскреторных ферментов в сыворотке крови:

- щелочной фосфатазы;
- γ – глутаматтранспептидазы.

Увеличение сывороточной концентрации:

- желчных кислот;
- холестерина;
- β -липопротеидов;
- конъюгированного билирубина.

Мезенхимально-воспалительный синдром

В крови выявляются:

- увеличение концентрации общего белка;
- увеличение уровней α_2 -, β -, γ -фракций глобулинов;
- увеличение уровней IgA, IgM, IgG;
- положительные осадочные пробы – тимоловая, сулемовая;
- положительный С-реактивный протеин;
- антитела к ткани печени;
- LE – клетки;
- лейкоцитоз, ускорение СОЭ.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности

В сыворотке крови снижена активность секреторных ферментов:

- холинэстеразы;
- псевдохолинэстеразы.

В сыворотке крови снижены концентрации:

- альбуминов;
- холестерина;
- мочевины;
- протромбина;
- фибриногена;
- V, VII, IX, X факторов свертывания крови;
- церулоплазмина.

Биохимические критерии активности хронического гепатита

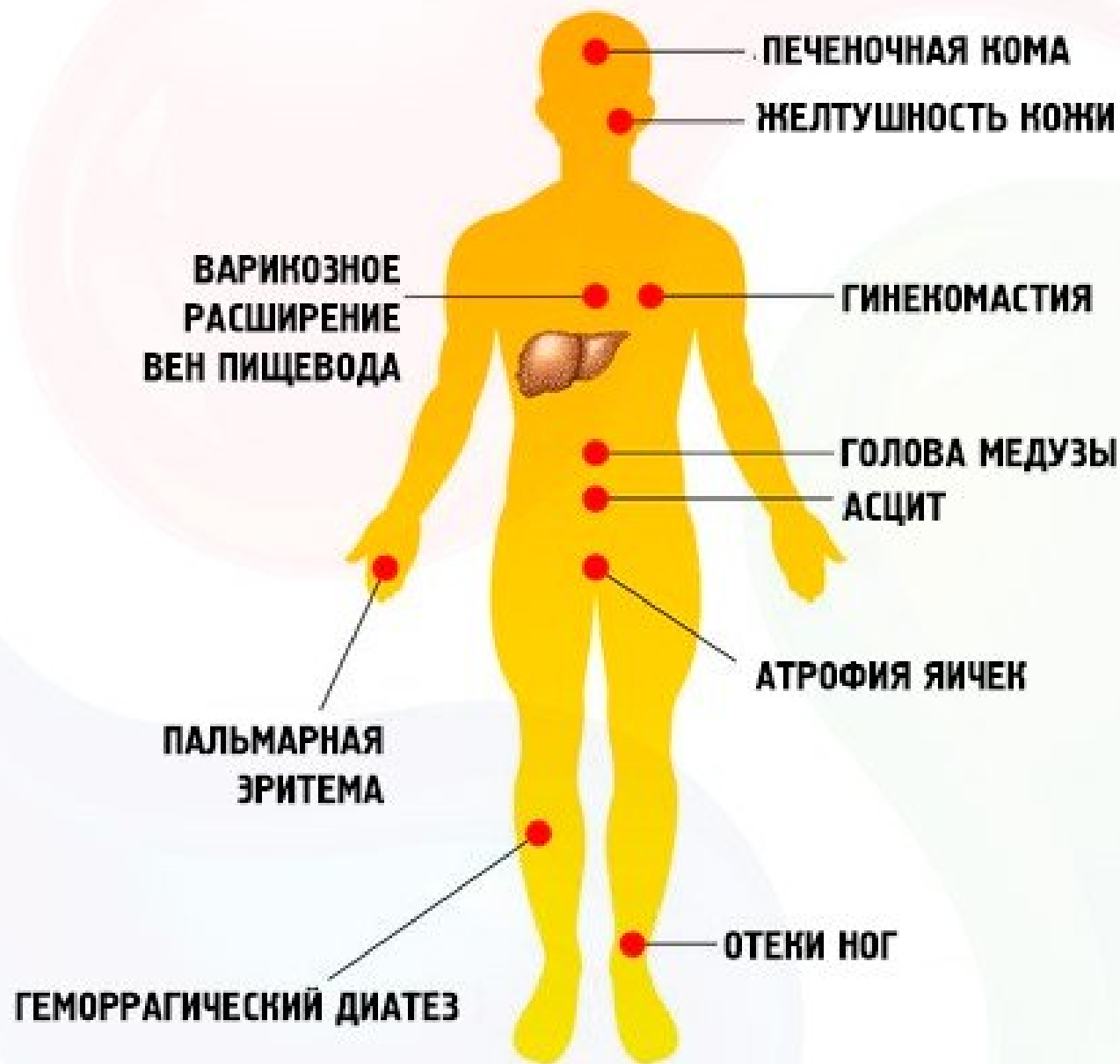
Степень активности	Уровень АЛТ	Морфологическая активность по ИГА
Норма	N	Ткань печени не изменена
Низкая активность	Менее 3 N	Слабо выраженная
Умеренная	От 3 до 10 N	умеренная
Высокая	Более 10 N	Выраженная

Динамика появления маркеров вирусного гепатита В





ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ



Осложнения цирроза печени-1

- **Варикозное кровотечение** (кровотечения из желудка и пищевода, вследствие разрыва кровеносных сосудов).
- **Спонтанный бактериальный перитонит** является одной из форм перитонита (воспаление стенки брюшной полости), связанного с асцитом. Другие бактериальные инфекции также могут являться причиной осложнения цирроза печени.
- **Печеночная энцефалопатия** (дисфункция головного мозга). Утрата способности печени нейтрализовать вредные вещества может привести к нарушениям функций мозга и к коме. Печеночная энцефалопатия проявляется различными нарушениями сознания, интеллекта, поведения, нервно-мышечными расстройствами. В тяжелых случаях печеночная энцефалопатия переходит в кому

Осложнения цирроза печени-2

- **Рак печени.**
- Долгосрочное и прогрессирующее развитие цирроза является серьёзным риском для возникновения рака печени и других серьёзных осложнений в протекании заболевания.
- Гепатит В и С, алкоголизм, гемохроматоз , первичный желчный цирроз печени и другие причины возникновения цирроза - являются основополагающими факторами, провоцирующими развитие рака.
- Цирроз печени вследствие гепатита С является одной из наиболее распространённых причин гепатоцеллюлярной карциномы.

Осложнения цирроза печени-3

- - **Асцит.** Это скопление жидкости в брюшной полости, вызванное сочетанием портальной гипертензии (высокое давление в кровеносных сосудах, печени) и низким уровнем альбумина. Альбумин – это белок, вырабатываемый в печени. Асцит также может привести к ухудшению дыхания и других функций. Сам по себе он не таит в себе смертельной опасности, но может являться предвестником тяжелых и серьёзных процессов, протекающих в организме.
- - **Гепаторенальный синдром** связан с серьёзным поражением почек, возникающим вследствие резкого сокращения кровотока в почках в ответ на измененный кровоток в печени. Это опасное для жизни осложнение на поздней стадии поражения печени, которое происходит у пациентов с асцитом. Симптомы включают в себя потемнение и уменьшение объема мочи, желтоватую кожу, вздутие живота, изменения психики (например, бред и путаница), подергивания мышц, тошноту и рвоту.

Осложнения цирроза печени-4

- **Кровотечение из варикозных узлов.** Одним из наиболее серьезных последствий портальной гипертензии является развитие варикозного расширения вен. В связи с тем, что нарушается нормальный кровоток через печень, альтернативным путём для транспортировки крови становятся вены, проходящие через пищевод и желудок. Однако тонкостенные и деформированные вены подвержены высокому риску разрыва и кровотечения, что является угрозой для жизни. Симптомы включают в себя рвоту с примесью крови или черный и дегтеобразный стул.

Осложнения цирроза печени-5

- **Печеночная энцефалопатия.** Психические нарушения - типичные проявления у пациентов с циррозом печени.

В тяжелых случаях заболевание вызывает энцефалопатию (нарушение функций головного мозга), с психическими симптомами, которые варьируются от спутанности сознания до комы и в конечном результате могут привести к смерти.

Печеночная энцефалопатия обусловлена накоплением в крови вредных кишечных токсинов, в частности аммиака, который затем накапливается в мозге. Энцефалопатия может быть вызвана множеством различных факторов, включая внутренние кровотечения, инфекции, запоры, и обезвоживание.

Ранние проявления печеночной энцефалопатии включают спутанность сознания, забывчивость, и проблемы с концентрацией внимания.

Внезапные изменения в психическом состоянии пациента, в том числе возбуждение или спутанность сознания, могут указывать на патологические состояния. Другие симптомы включают в себя неприятный запах изо рта и тремор. На поздних стадиях симптомами энцефалопатии являются ступор и в конечном итоге - кома.

Осложнения цирроза печени-6

- **Почечная недостаточность.** ПГ и СБП может привести к ряду вторичных осложнений, включая почечную недостаточность. НПВП - такие как ибупрофен, напроксен, и аспирин - также могут быть причиной почечной недостаточности у пациентов с ЦП.
- **Остеопороз.** У многих пациентов с ЦП может развиваться остеопороз, состояние, характеризующееся прогрессирующим уменьшением плотности костной ткани, её истончением, склонностью к переломам. **Причинами остеопороза может быть несбалансированное питание, гормональная недостаточность или пожилой возраст.** Регулярные физические нагрузки, витамины и минеральные добавки могут уменьшить и даже предотвратить потерю плотности костной ткани.

Осложнения цирроза печени-7

- **Резистентность к инсулину и диабета 2 типа.** Цирроз печени часто вызывает резистентность к инсулину, как следствие - избыток сахара (глюкозы) и его накопление в крови, что приводит к диабету 2 типа. В свою очередь, сахарный диабет 2 типа также является фактором риска для безалкогольной жировой болезни печени, являющейся одной из причин цирроза печени.
- **Проблемы с сердцем.** Цирроз печени может увеличить риск сердечной недостаточности и других сердечнососудистых осложнений

АСЦИТ

Асцит (др. греч. ἄσκιτης — **водянка**, от ἄσκος — **мех для хранения жидкости**), брюшная водянка — скопление свободной жидкости в брюшной полости. Количество её может достигать 25 л.

Асцит является следствием цирроза печени в 75 %;

злокачественных новообразований — в 10 %;

сердечной недостаточности в 5 % случаев.

В клинической картине у пациентов отмечается увеличение объёма живота и прогрессирующее нарастание веса.

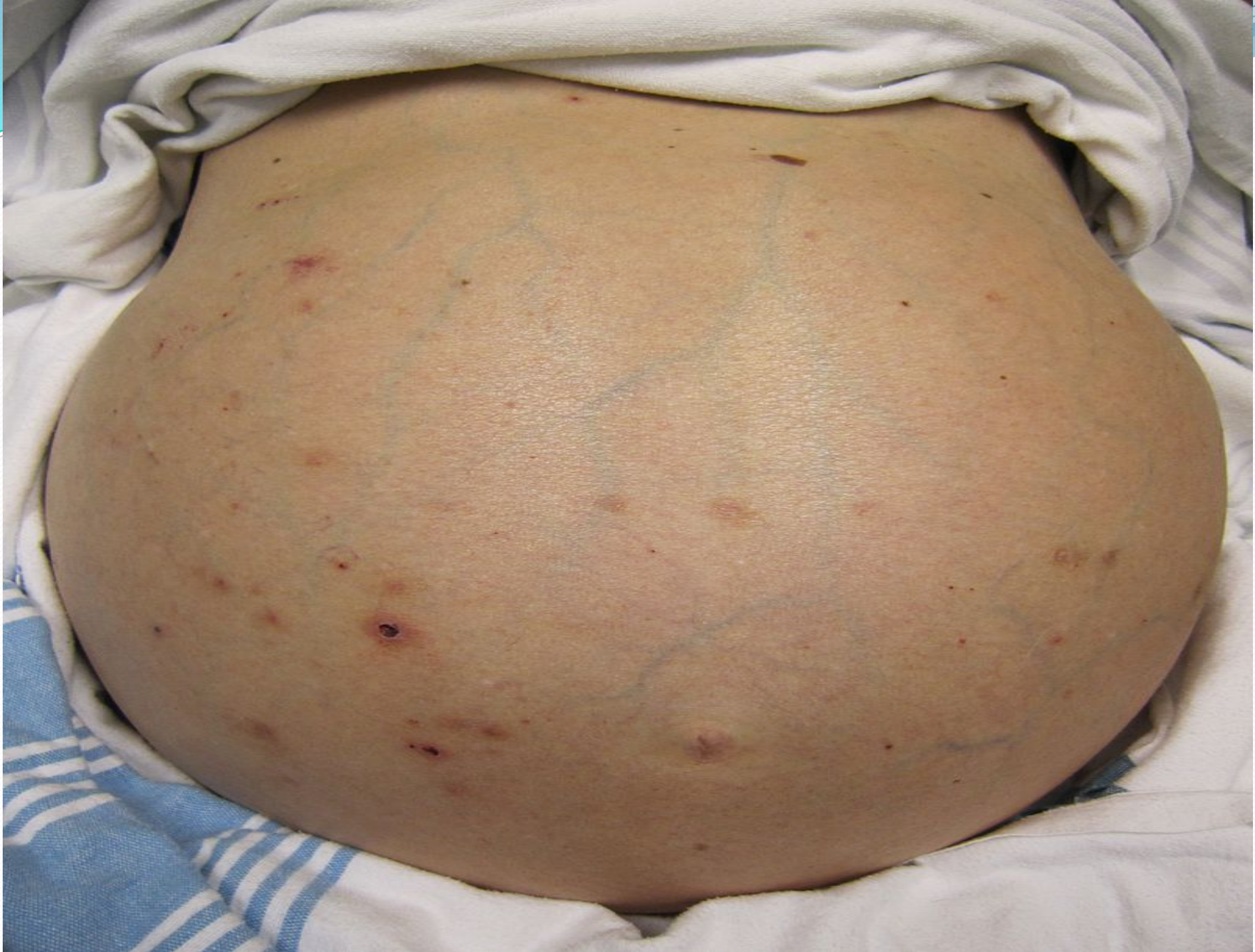
АСЦИТ

Это **вторичное состояние**, при котором происходит скопление транссудата или экссудата в полости брюшины. Симптомы заболевания проявляются в увеличении размера живота, в болях, отдышке, в ощущении чувства тяжести в области брюшины и иными признаками.

Асцит **может сопутствовать множеству заболеваний** в области гинекологии, гастроэнтерологии, урологии, кардиологии, лимфологии, онкологии и пр.

Асцит **не является самостоятельным заболеванием**, а выступает как симптом того или иного тяжелого нарушения в организме.

Асцит не возникает при легких патологиях, **он всегда сопутствует болезням, угрожающим жизни человека.**



АСЦИТ



Классификация асцита

- **По количеству жидкости в брюшной полости:**
 - Небольшое количество жидкости.
 - Умеренное количество жидкости.
 - Значительное количество жидкости (напряжённый, массивный асцит).
- **По инфицированности содержимого:**
 - Стерильное содержимое.
 - Инфицированное содержимое.
 - Спонтанный бактериальный перитонит.
- **По варианту ответа на медикаментозную терапию:**
 - Асцит, поддающийся медикаментозной терапии.
 - Рефрактерный асцит, который не может быть устранён, или ранний рецидив которого не может быть адекватно предотвращен лечением.

ЛЕЧЕНИЕ АСЦИТА

Для облегчения состояния больного назначают бессолевую диету, диуретики.

Больным может производиться терапевтический лапароцентез, выполняются хирургические вмешательства.

Пациенты с асцитом при циррозе печени — кандидаты на трансплантацию печени.

Медикаментозная коррекция асцита

Основными препаратами, помогающими выводить лишнюю жидкость из организма, являются **диуретики**.

Параллельно назначают **препараты калия**.

Одновременно в схему лечения вводят гепатопротекторы.

При этом врачи осуществляют ежедневный контроль диуреза больного и при неэффективности лечения дозу препаратов увеличивают, либо заменяют их на более сильные средства.

Диета при асците

- Питание больного должно быть сбалансированным и высококалорийным, что позволит обеспечить потребности организма во всех необходимых ему микроэлементах.
- **Важно ограничить потребление соли, а в чистом виде включать ее в меню запрещено вовсе.**
- Объемы потребляемой жидкости также должны быть скорректированы в меньшую сторону.
- Больным не рекомендуется за сутки выпивать более 1 литра жидкости без учета супов.
- Важно, чтобы ежедневный рацион пациента был обогащен белковой пищей, но ее количество не должно быть избыточным.
- Потребление жиров следует сократить, особенно это касается больных, у которых асцит был спровоцирован панкреатитом.

Хирургическое вмешательство при асците

- Лапароцентез при асците брюшной полости выполняют в том случае, если пациент остается устойчив к медикаментозной коррекции.
- Возможна постановка перитонеовенозного шунта с частичной деперитонизацией стенок брюшной полости.
- Порото-кавальное шунтирование
- Редукция селезеночного кровотока
- Внутрипеченочное портосистемное шунтирование.
- Трансплантации печени

ВРВП

ВРВП наблюдается в дистальном отделе пищевода или проксимальном отделе желудка, вызвано повышенным давлением в портальной венозной системе, что является характерным для ЦП.

Варикозное расширение вен может осложняться массивным кровотечением без предшествующих симптомов.

Диагноз устанавливается при эндоскопии, а лечение включает, прежде всего, эндоскопическое прошивание и внутривенное введение октреатида.

Иногда необходимо трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное (портокавальное) шунтирование.

Кровотечения из ВРВП

При ЦП, рубцовая ткань блокирует поток крови, которая возвращается в сердце из кишечника и повышает давление в вене (венозная гипертензия).

Когда давление в вене становится достаточно высоким, кровоток идет "в обход", чтобы достичь сердце по венам с более низким давлением.

В результате увеличения притока крови и увеличения давления, вены в пищеводе и под желудком - расширяются, это называют варикозным расширением вен желудка и пищевода.

Кровотечения из ВРВП

- Кровотечение из варикозно-расширенных вен, как правило, является очень серьезным и без немедленного обращения в медицинское учреждение, может быть смертельным. **Симптомы кровотечения** при варикозном расширении вен: **рвота кровью** (с рвотными массами могут быть красные кровяные сгустки), жидкий стул, при этом кал черный из-за содержащейся в нем крови (мелена), головокружения или обмороки (вызванные снижением артериального давления).
- Кровотечение также может возникнуть при варикозном расширении вен в других частях кишечника, например, в толстой кишке, но это редко. По причинам, пока неизвестным, больные, госпитализированные из-за активного кровотечения при ВРВП, имеют очень высокий риск развития СБП.

СБП

- СБП – частный случай первичного перитонита у больных декомпенсированным циррозом печени. СБП развивается в результате транслокации кишечной флоры на фоне избыточного бактериального роста, воспаления брюшины, контаминации асцитической жидкости.
- Первичный бактериальный перитонит встречается достаточно редко и вызывает трудности при диагностике.
- Существует несколько способов проникновения микроорганизмов в брюшную полость: гематогенный путь, при котором бактерии попадают в кровь из отдаленных очагов инфекции (одонтогенный, урогенитальный, бронхогенный и др.), лимфогенный.

Гепаторенальный синдром

У пациентов с запущенным циррозом может развиваться гепаторенальный синдром. Этот синдром является серьезным осложнением, при котором функции почек снижаются, но нет физического повреждения почек. Гепаторенальный синдром определяется, как неспособность почек вывести вредные вещества из крови и производить достаточное количество мочи, хотя некоторые другие важные функции почек, такое как сохранение соли, сохранены. Если функционирование печени улучшается или пересаживают здоровую печень у пациента с гепаторенальным синдромом, почки, как правило, начинают работать нормально. Это позволяет предположить, что снижение функции почек является результатом накопления токсичных веществ в крови, из-за неправильной работы печени. Существует два вида гепаторенального синдрома.

В первом случае все происходит постепенно в течение месяца. Во втором все происходит быстро за неделю или две.

Гепатопульмональный синдром

Редко, у некоторых пациентов с тяжелой стадией ЦП может развиваться гепатопульмональный синдром. У этих пациентов появляются трудности с дыханием из-за некоторых гормонов, не выведенных из-за цирроза, легкие начинают функционировать ненормально.

Основная проблема в легких заключается в том, что недостаточно крови проходит через мелкие кровеносные сосуды, которые находятся в контакте с альвеолами в легких.

Кровь, проходящая через легкие, шунтируется вокруг альвеол и не может забрать достаточно кислорода из воздуха в альвеолах. В результате у пациента появляется одышка.

Печеночная энцефалопатия

- Одним из наиболее часто встречающихся осложнений заболеваний печени является ПЭ – комплекс обратимых симптомов нарушения работы головного мозга, связанный с нарушением детоксикационной функции печени.
- По классификации **West-Haven** в зависимости от степени тяжести выделяют несколько стадий печеночной энцефалопатии:

0 стадия (стадия минимальной ПЭ)

На этой стадии нет никакой клинической симптоматики при обычных условиях.

Однако, минимальная печеночная энцефалопатия опасна неадекватной реакцией в экстремальных условиях (при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском аварийных ситуаций).

I стадия ПЭ

На этом этапе у пациента **появляются нарушения сна** (сонливость днем и бессонница ночью), снижается внимание и способность сконцентрироваться.

Появляется эмоциональная неустойчивость: **депрессивное настроение, раздражительность, агрессия, тревога, слезливость.**

II стадия ПЭ

II стадия характеризуется усилением интеллектуальных расстройств, проявляющихся на первой стадии.

Углубление отмеченных психических нарушений с более выраженным неадекватным поведением (бессмысленные поступки, эпизодическая агрессивность, возможны бредовые состояния).

Появляются **апатия, неопрятность, легкие эпизоды дезориентации во времени и пространстве.**

Речь больного замедленна и невнятна.

Более выраженными становятся и проблемы движения: дизартрия, дисграфия (нарушение письма); появляется характерный хлопающий тремор.

III стадия ПЭ

III стадия обычно характеризуется усиливающейся сонливостью вплоть до ступора, значительной дезориентацией во времени и пространстве, спутанность сознания при сохранении реакции на боль и (зрачков) на свет.

Отмечаются выраженные двигательные нарушения: **тремор, существенные нарушения речи, повышенный тонус мышц.**

IV стадия ПЭ

IV стадия — печеночная кома с исчезновением реакций на боль и на свет, угасанием рефлексов, замедлением ритма работы мозга.

Согласно современным представлениям, одним из важнейших факторов, определяющих развитие печеночной энцефалопатии, является вызванное дисфункцией печени **накопление в организме аммиака** (гипераммониемия).

Больная печень перестает справляться с удалением из крови образующегося в процессе нормального обмена веществ аммиака, и тот в высокой концентрации попадает в мозг и угнетает работу его клеток.

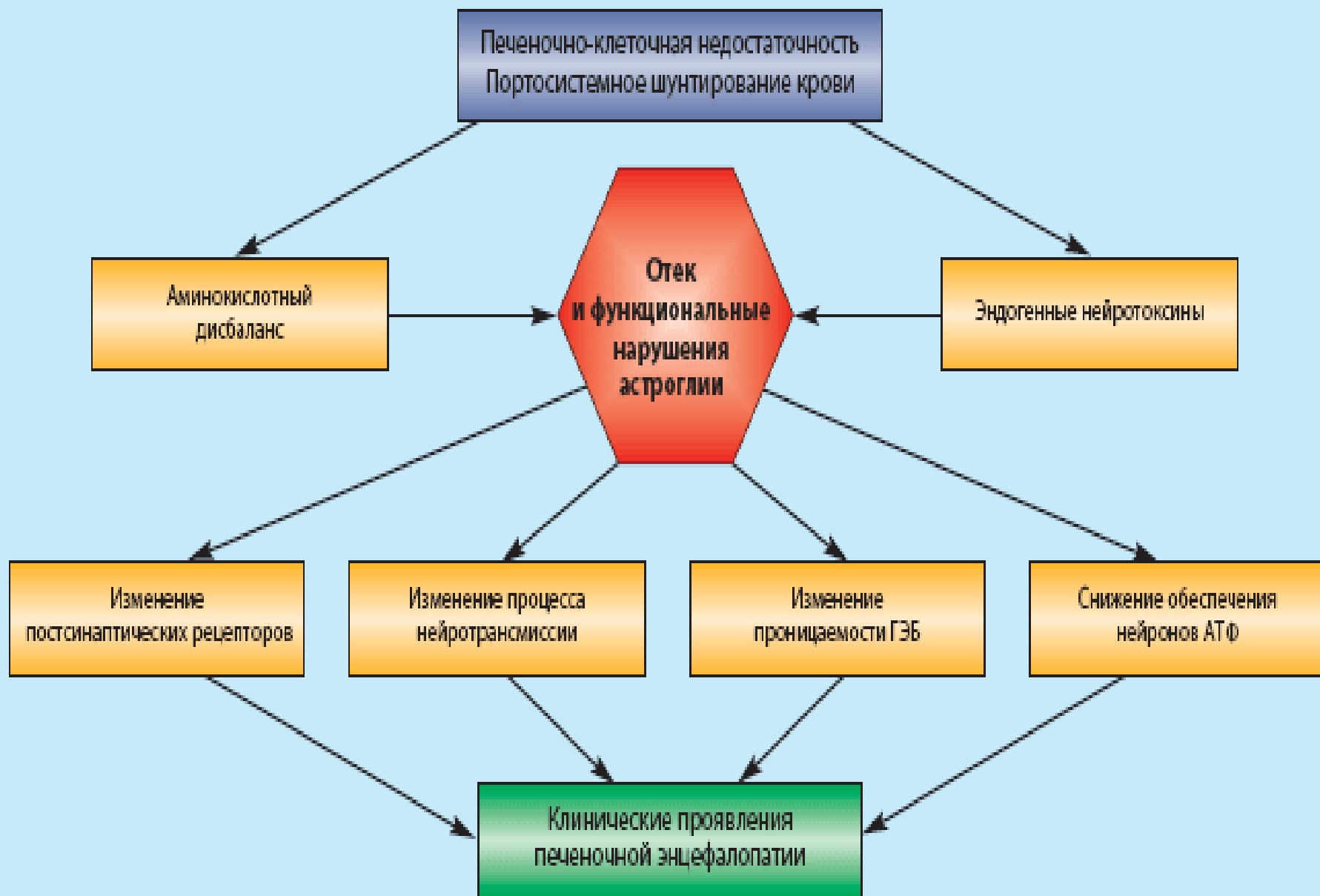


Рис. 1. Схема патогенеза ПЭ [5]

Рекомендации по питанию при ПЭ

Ограничение белка в пище оправдало себя в течение многолетней практики.

Однако для стадии с минимальными проявлениями это является исключением, не необходимым условием.

Потребление белка менее 40 г/сут. приводят к отрицательному азотистому балансу и постепенному развитию истощения.

Подобные нарушения усугубляются большой потерей белка при периодических парацентезах.

Таким образом, рекомендуется ограничивать поступление белка с пищей в основном при отрицательной динамике.

Для пациентов с энцефалопатией I и II стадии рекомендованная суточная доза белка составляет 30–40 г/сут.

Рекомендации по питанию при ПЭ

Тяжелая энцефалопатия III или IV стадии требует дальнейшего ограничения белка от 0 до 20 г ежедневно в течение проведения интенсивной терапии. Однако после выздоровления суточное количество белка должно быть постепенно увеличено в соответствии с неврологическим статусом пациента. **Основная концепция терапии состоит в поддержании баланса между коррекцией энцефалопатии и профилактикой истощения.** При этом большую часть должны составлять растительные белки из-за высокого содержания волокна и низких количеств ароматических аминокислот. Подобная диета не рекомендована для длительного применения.

Желательно проведение подробной беседы с пациентом и его родственниками для объяснения необходимости и методов ограничения белка в пище.

Комбинированная терапия при ПЭ

Лактулоза – препарат, который метаболизируется в толстой кишке сахаролитическими бактериями (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) до короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к подкислению кишечного содержимого, подавляет рост протеолитической микрофлоры (*Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides*) и за счет этого снижает продукцию аммиака. Кроме того, снижение рН в толстом кишечнике приводит к ускорению продвижения кишечного содержимого, что сокращает время на образование аммиака и ускоряет его выведение. Рекомендуемая доза Лактулозы составляет от 30 мл перорально 2–4 раза/сут.

Однако чувствительность к Лактулозе индивидуальна, вследствие чего рекомендовано инструктировать пациентов о необходимости самостоятельного титрования дозы препарата до постепенного достижения 3–5 полужидких испражнений в сутки. К сожалению, **наиболее часто допускаемая врачами ошибка при лечении энцефалопатии – упущение информирования пациентов о правильном использовании Лактулозы.**

Антибиотики-1

Неомицин, метронидазол, ванкомицин, фторхинолоны рекомендованы с целью снижения избыточной контаминации микрофлоры ободочной кишки. Первоначальная дозировка неомицина составляет 250 мг перорально 2–4 раза/сут. Лечение аминогликозидами имеет побочные эффекты: ототоксичность и нефротоксичность, которые препятствуют использованию препаратов.

Рифаксимин – антибиотик широкого спектра действия, является полусинтетическим производным рифамицина, который необратимо связывает β -субъединицы фермента бактерий, ДНК-зависимой РНК полимеразы и, следовательно, ингибирует синтез РНК и белков бактерий. В результате необратимого связывания с ферментом рифаксимин проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий.

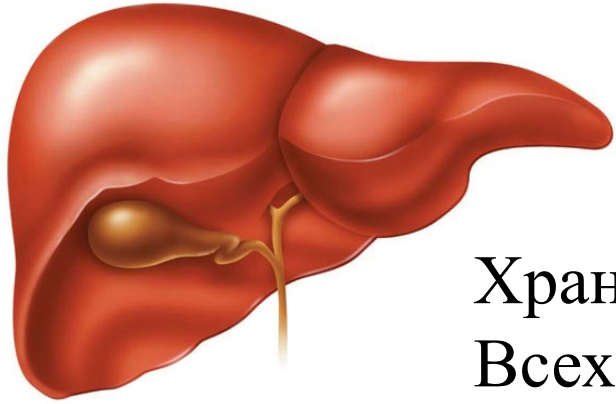
Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих желудочно–кишечные инфекции. В 2005 г. препарат был рекомендован для лечения ПЭ. В отличие от неомицина, его профиль переносимости сравним с плацебо.

Антибиотики-2

Терапевтическая доза рифаксими́на в лечении ПЭ требует титрования в зависимости от тяжести симптомов энцефалопатии. Рифаксимин эффективен при более низкой дозе (400 мг). Кроме того, длительность терапии варьирует (от 1 до 4 нед.).

Продолжительное лечение рифаксимином может вызвать появление резистентности. Широкий антибактериальный спектр рифаксими́на способствует снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки, которая обуславливает некоторые патологические состояния. **Препарат снижает:**

- образование бактериями аммиака и других токсических соединений, которые в случае тяжелого заболевания печени, сопровождающегося нарушением процесса детоксификации, участвуют в патогенезе и симптоматике ПЭ;
- повышенную пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике.



Храни премного печень – от неё
Всех органов зависит бытиё.
Запомни: в ней основа всех основ,
Здоров дух печени – и организм здоров.

Абу Али ибн Сина
(Авиценна)

Берегите Вашу печень!