ЦИРРОЗ печени

САНКТ – ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени академика И.П.ПАВЛОВА

www.spbmeduftk.ru

Доцент Е.В.КРАЕВСКИЙ

Анатомия печени

Морфологическая структура печени (печеночной дольки). Схема

В зависимости от кровоснабжения гепатоциты ацинусов условно распределяют на 3 зоны. Периферические клетки 3 зоны кровоснабжа-ются хуже 1 зоны, и наиболее подвержены повреждению вируса-ми, токсическими веществами. Здесь локализуются мостовидные некрозы. Регенерация гепатоцитов исходит из 1 зоны. Rappoport A.M. 1976.

ЗДОРОВАЯ ПЕЧЕНЬ

- Синтезирует витамины А1, В12, D, Е и К;
- Метаболизирует липиды. Инактивация глюкокортикоидов,андрогенов,эстрогенов,альдостерона;
- Продуцирует холестерин, желчь;
- Синтезирует гликоген – углевод, который может быть конвертирован в глюкозу для быстрого получения энергии.
- Синтезирует альбумины, а-глобулины, в-глобулины, частично гамма-глобулины, факторы свертывающей системы крови в т.ч.

Цирроз печени

Диффузная дезорганизация нормальной структуры печени, при которой узелки регенерации окружены фиброзной тканью.

Сопровождается недостаточностью функций гепатоцитов, изменением кровотока печени, что приводит к портальной гипертензии, асциту, энцефалопатии.

Причины цирроза печени

«Внутренние болезни по Дэвидсону» 2006г

- Алкоголь
- Хронический вирусный гепатит В или С
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Иммунные нарушения: первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит
- Поражение жёлчных протоков: первичный билиарный цирроз, муковисцедоз
- Наследственные нарушения: гемохроматоз, недостаточность а1-антитрипсина, болезнь Вильсона – Коновалова
- Спленомегалический цирроз – болезнь Банти
- Криптогенные (неизвестные) причины

Криптогенный хронический гепатит - это гепатит, который невозможно отнести ни к вирусному, ни к аутоиммунному. К нему относятся воспалительные заболевания печени, продолжающиеся 6 месяцев и более, но определенно установить этиологический фактор не представляется возможным, в т.ч. по (биопсии) морфологическим признакам.

ФИБРОЗ

Независимо от причины цирроза печени ключевую роль в его развитии играет активация звёдчатых клеток (Ито) печени, распологающихся в пространстве Диссе. При активации звёздчатые клетки , в норме накапливающие липиды (жирозапасающие), приобретают множество новых функций и начинают продуцировать коллаген и цитокины, приобретают контрактильную активность. При этом активную роль принимают Купферовские клетки и гепатоциты. В конечном итоге звездчатые клетки (клетки Ито) превращаются в фибробласты.

Скопление в печени фиброзной ткани в результате нарушения равновесия между образованием и разрушением внеклеточного матрикса и усиленное спадение и уплотнение (коллагеновых) волокон ведет к развитию фиброза – склероза – цирроза печени, нарушению архитектоники печеночных структур, нарушению печеночного кровообращения и в конечном счете к печеночной недостаточности.

R.Berkow.,Andrew J.Fletcher.,1992.

Печень реагирует монотонно развитием фиброза на любое токсическое воздействие:

* нарушения жирового обмена (стеатоз диабетический неалкогольный, алкогольный). Нарушения обмена меди, железа, воспаление нарушающее печеночный гемостаз, нарушение кровотока через печень, вирусные и бактериальные инфекции , паразиты (шистоматоз) поражающие печень.
* Многочисленные химические препараты и лекарства (особенно алкоголь, метотрексат, метилдофа, амиодарон, НПВС, статины и др.).
* Нарушения оттока желчи по внутрипеченочным и внепеченочным путям.
* Нарушения печеночного кровообращения: ХСН, синдром Бадда-Киари, эндофлебит печеночных вен и портальной вены.

ФИБРОЗ

- Обычно развивается вследствие хронического токсического действия на гепатоциты, нарушения кровообращения, некроза печеночных клеток ;
- Выявляется в ходе гистологического исследования биоптатов печени;
- Может быть выявлен путем физикального или ультразвукового обследования в ходе предварительной диагностики.

Механизм регуляции фиброгенеза до сих пор не совсем понятен, увеличение синтеза и/или уменьшение распада коллагена ?. В начальной стадии фиброз обратим. Не известно когда и в каком количестве фиброз достигает критической точки когда он не обратим (Andrew J.Fowell , 2006) и трансформируется в склероз-цирроз.

Нарушения функции печени в следствие фиброза:

*Фиброзная ткань в пространстве Диссе препятствует прохождению веществ из крови в гепатоциты.

*Перицеллюлярный фиброз нарушает питание клеток печени и приводит к их атрофии.

*Фиброз вокруг портальных трактов и печеночных венул увеличивает венозное сопротивление и ведет к развитию портальной гипертензии.

Не инвазивные методы диагностики фиброза печени

* Биохимические индексы фиброза – информативность до 80%. Наряду с определением АсАТ/АлАТ, уровня тромбоцитопении исследуют коллагеназы, гликопротеиды, полисахариды (гиалуроновая к-та,YKL-40), наборы биохимических маркеров **Fibrospect II, Hepascore, Fibrometer** и ряд др. показателей. Sylvie Naveau et al, 2008.

* **FibroMax и SteatoSkrin** (наборы биохимических маркеров) - в сыворотке крови определяют уровень гемолиза, аполипопротеин А1, АлАТ, АсАТ, билирубин общий, холестерол, Гамма-ГТ, глюкоза, гептоглобин, триглицериды, альфа-2 макрглобулин.

* Метод эластографии –**FibroScan** (специальный метод УЗИ) для оценки степени фиброза.

*Доплерографическое исследование - пульсативный индекс селезеночной артерии и средняя скорость кровотока по воротной вене – прогностическая ценность 89 – 92 % .Точный и воспроизводимый метод оценки тяжести фиброза и цирроза. Chen-Hua Liu et al. 2008.

* Непрямая эластография печени с помощью ультразвука. Диагностическая ценность до 90%. Jayant A.Talwalkar et al.2008.

* Динамическая магнитно-резонансная томография печени с внутривенным контрастированием. Чувствительность и специфичноость до 99% в зависимости от стадии фиброза-цирроза. Стеатоз печени не влияет на показатели . Meng Yin et al., 2008.

Но ни один из методов не является достаточно чувствительным и специфичным, что бы его можно было применять в клинической практике для диагностики бессимптомного, но значимого фиброза печени кроме прижизненного морфологического исследования – биопсии.

Фиброз печени служит «связующим звеном» между воспалением и формированием собственно цирроза печени . Иванкова А.Н. и соавт., 2006 г.

Фиброзные тяжи состоящие из плотной волокнистой соединительной ткани с кровеносными сосудами, окружают узелки-регенераты печеночных клеток, нарушают кровоснабжение их, возможен их некроз.

С другой стороны, соединяют печеночную артериолу и венулу, и с центральной веной направляя кровь мимо синусоидов.

Узелки-регенераты и фиброзные тяжи нарушают архитектонику печени, сдавливают портальные тракты, синусоиды , препятствуют свободному прохождению крови через синусоид, способствуют повышению давления в портальной системе, вызывают дезорганизацию неповрежденных гепатоцитов. Нарушается их дезинтоксикационная и синтетическая функция. Нарушается отток желчи – холестаз.

Гипоксия узелков приводит к их некрозу и дальнейшему прогрессированию фиброза – склероза с исходом в цирроз.

СХЕМА ПОРТОПЕЧЕНОЧНЫХ ВЕНОЗНЫХ АНАСТОМОЗОВ (По H. Elias)

а

б

НОРМА

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

HV – печеночная вена; PV – воротная вена; S – синусоид; HA – печеночная артерия.

Смешанный крупно-мелкоузловой цирроз печени, окраска по методу Ван Гизон х100, ярко розово-красное окрашивание зрелой соединительной ткани. В.Курелевский

ЦИРРОЗ

- Вызван снижением числа функционирующих клеток печени, которые замещаются рубцовой тканью. Нурушается дезинтоксикационная, синтетическая функции печени, определяющие клинические проявления цирроза печени;
- Приводит к повышению сопротивления кровотоку в печени, развитию клинических проявлений портальной гипертензии;
- Цирроз печени не прост в диагностике на ранних стадиях путем использования рутинных методов оценки функции печени; на поздних стадиях цирроз может быть диагностирован при клиническом обследовании.

Морфологическая классификация циррозов печени

Микронодулярный
Макронодулярный
Первичный билиарный
Вторичный билиарный
Болезнь Вильсона – Коновалова

Морфологическая составляющая может быть применена в качестве диагноза, если есть возможность связать ее с причинным фактором.

Например: Вирусный В (С) цирроз печени. **Портальная гипертензия:спленомегалия с гиперспленизмом. Варикозное расширение вен пищевода. Асцит.**

Биопсия печени, впервые выполненная в 1884 г П.Эрлихом, является «золотым стандартом» в оценке состояния архитектоники печени, определения активности воспаления, степени фиброза и цирротических изменений.

Метод широко не распространен в практической медицине и остается прерогативой специализированных клиник.

Причины:

- недостаточно специалистов владеющих данной манипуляцией
-недостаточно специалистов морфологов специализирующихся на оценке гистологических препаратов печени
-метод инвазивный и имеется риск развития осложнений
-негативное отношение больных к процедуре (и некоторых врачей)
-неравномерность распространения фиброзных изменений при оценке стадии фиброза печени, хотя эти изменения диффузные.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЦИРРОЗА

Исследование	Изменения	Интерпретация
СОЭ	повышение	(особенно при алкогольном гепатите), анемия
Показатели клинического анализа крови	Повышение, снижение, Изменение размера	Лейкоцитоз (особенно при алкогольном гепатите) цитопения при циррозе – гиперспленизм, макроцитоз при алкогольной болезни.
Трансаминазы АЛТ и АСТ	Норма или чаще повышение	АЛТ:АСТ > 1,3 характерно для вирусного, медикаментозного (токсического), алкогольной болезни печени (суррогаты этанола или др.)
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	повышение	Инфаркт миокарда, анемия, острый распад (некроз) клеток почек,опухоли женских и мужских половых органов, гепатиты, циррозы.
Гамма-глутаминтранспептидаза (ГГТП)	повышение	Алкогольная болезнь печени, неалкогольный стетогепатит, холестаз (вместе с ЩФ), регенерация, метастатическое поражение печени
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	Повышение	Холестаз
Холинэстераза (ХЭ)		
Билирубин	повышение	Цитолиз, холестаз, печеночная недостаточность, изолированное повышение непрямого билирубина при синдроме Жильбер
Альбумин	снижение	Печеночная недостаточность

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЦИРРОЗА И ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Симптомы гиперспленизма : лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Последняя смешанного генеза: возможные кровотечения, макроцитарная вследствие нарушения обмена вит.В12 и фолиевой кислоты, аутоиммунная при активном вирусном гепатите (ALT,AST показатели активности). Диспротеинемия (гипоальбуминемия, изменение осадочных проб). Снижение содержания протромбина.
- «Гепатогенный диабет» вследствие гиперинсулинизма, и одновременно нарушения инсулинорезистетности тканей к инсулину. Возможно в следствие аутоиммунных реакций. Уровень инсулина регулируется печенью, где он в норме разрушается. Печень здорового человека работает как глюкозогомеостат, используя инсулин как инструмент регулирования уровня глюкозы в организме. При этом используются жиры, глюкагон, галактоза и др. углеводы. Гепатоциты ответственные за обмен липидов и играют решающую роль в синтезе триглицеридов, холестерина.

Стадии развития цирроза

* Начальная стадия – диагносцируется инструменально и морфологически. Сочетаются симптомы гепатита и симптомы малой печеночной недостаточности (астения, интоксикация, диспепсия, холестаз)

- Вторая стадия – стадия сформировавшегося цирроза с **признаками портальной гипертензии**: стойкий метеоризм, спленомегалия, гиперспленизм, варикоз вен, асцит, **печеночная недостаточность проявлющаяся появлением телеангиоэктазий - «сосудистых звездочек», «печеночные ладони» , контрактуры Дюпюитрена, гинекомастия и др.**

- **Третья стадия (декомпенсация) . Выше изложенные симптомы прогрессируют, латентны к консервативной терапии, нарастает печеночная недостаточность и энцефалопатия**

ОСОБЕННОСТИ ПОРТАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Просвет селезеночной вены в 5 раз больше артерии

В ходе пищеварения количество крови в портальной системе возрастает на 2/3, давление в воротной вене повышается, его давление выравнивается синусом селезенки.

В системе воротной вены отсутствуют клапаны, что способствует ретроградному кровотоку

Где бы ни находилась блокада печеночного кро-вотока, в селезеночной вене давление повыша-ется, и кровь через коллатерали попадает в полую вену.

Показатели венозного давления в венах в мм рт. столба

В состоянии покоя кровоток в воротной вене составляет около 1 – 1,2 л/мин.

Давление на 6 мм рт. ст. выше чем в правом предсердии.

Диагноз портальной гипертензии ставят, когда давление поднимается выше этих пределов.

Размеры **портальной вены** по данным УЗИ: диаметр **9 – 13 мм** .Площадь поперечного **сечения:280-850 мм кв.** Скорость кровотока 624-952 +- 273 мл/мин **Диаметр селезеночной вены 4,2 – 6,2 мм. Затруднение кровотока через печень ВСЕГДА сопровождается повышением давления в портальной вене и селезеночной, что ведет к их расширению и развитию спленомегалии**. При внимательном УЗИ исследовании обнаруживают расширение ветвей брижеечной вены, реканализацию пупочной вены, развитие новых венозных коллатеральных сосудов , включая почечные.

Вены пищевода ,желудка

Вены подслизистого сплетения пищевода

Нижняя полая вена

Вены пищевода

Портальная вена

Желудочные вены

ПЕЧЕНОЧНАЯ БЛОКАДА

КЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА - ЦИРРОЗ ЛАЭННЕКА

СИМПТОМЫ:

Худое, морщинистое лицо, темно-красный гладкий язык, серовато-коричневая кожа, сосудистые звездочки, эритема на ладонях и подошвах, обильные , долго не седеющие волосы, отсутствие волосатости в подмышечной области и на груди, гинекомастия и атрофия яичек.

ПЕЧЕНЬ:

Уменшена или близка к нормальным размерам, бугристая, плотная, край заостренный, неболезненна.

СЕЛЕЗЕНКА:

Умеренно увеличена.
В пунктате увеличение количества ретикулярных клеток и моноцитов - признак раздражения эндотелиальной системы.
Гиперспленизм - анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

АСЦИТ. РАСШИРЕНИЕ ВЕН ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА, возможно "ГОЛОВА МЕДУЗЫ".

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ:

Перестройка печеночной ткани - пролиферация соединительной ткани из портальных трактов в печеночные дольки. Центральные вены расположены эксцентрично и не проходят через ложные дольки. В гепатоцитах жир, желчный пигмент.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

свидетельствуют о нарушении функции гепатоцитов: трансаминаземия при сопутствующем гепатите, нарушение пигментного обмена, белкового обмена,снижение протомбинового индекса и удлинение протромбинового времени.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

вирусного гепатита возможны, трансаминаземия свидетельствует об активности ассоциированного гепатита.

СХЕМА ПОРТО-ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ

S – синусоид; 1 – аорта; 2 – селезеночная артерия; 3 – печеночная артерия; 4 – селезеночная вена; 5 – воротная вена; 6 – нижняя полая вена.

СХЕМА ПРОТО-ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В СТАДИИ СУБКОМПЕНСАЦИИ

1. Вены желудка и пищевода.

2. Внутрипеченочные фиброзные септы (порто-септальные). Кровь минуя дольку попадает в центральную вену. Начальная стадия цирроза. Д-з чаще морфологический.

СХЕМА ПОРТО-ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В СТАДИИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ КОЛЛАТЕРАЛИ МЕЖДУ ВОРОТНОЙ ВЕНОЙ И СИСТЕМОЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

МЕХАНИЗМ ПОРТОСИСТЕМНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Источник азота

Пищевые белки
Проглоченая кровь
Лекарства и бактериальное воздействие

ПРЕДПЕЧЕНОЧНАЯ БЛОКАДА

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ:

Спленомегалия.
Кровотечения из расширенных вен.
Изменения костного мозга
(как следствие гиперспленизма:
размножение незрелых элементов).
Печень увеличена несущественно.
Функциональные пробы печени без особенностей.

Спленомегалия, гиперспленизм, кровотечения, асцит развиваются медленно, как и портальная гипертензия.

ПРЕДПЕЧЕНОЧНАЯ БЛОКАДА

ПРИЧИНЫ:

Тромбоз, стеноз, стойкий или рецидивирующий продолжительный спазм селезеночной вены.

ТРОМБОЗ И СТЕНОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Причины аналогичны, что и селезеночной вены.

Симптоматика аналогична.

Без доплерографии, портографии локализация и распространенность препятствия не могут быть точно установлены.

КРОВООБРАЩЕНИЕ ПО ВЕНЕЧНОЙ ВЕНЕ ЖЕЛУДКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ ПОРТАЛЬНОГО БЛОКА.

а – цирроз печени (внутрипеченочный блок); ***б*** – блок в воротной вене; ***в*** – блок в селезеночной вене; ***г*** – блок в селезеночной вене при другом расположении сосудов; **+** - место блокирования сосудов.

Пациора М.Д. , 1984**.**

ПРЕДПЕЧЕНОЧНАЯ БЛОКАДА

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК:

Измененные сосуды, флебит, панкреатит, сдавление вен извне лимфоузлами или опухолью, нарушение свертываемости крови. Длительно протекающие неопределенные боли в верней половине живота с повышением температуры требуют исключения флебита вен портальной системы. Впервые появившаяся портальная гипертензия у молодых людей без явного гепатита требуют исключения пупочного сепсиса в раннем детстве.

Стойкий асцит , трудно поддающийся консервативной терапии. Биохимические показатели функции печени длительно не изменены.

Прицельное УЗИ сосудов портальной системы с доплерографией и определением скорости кровотока, КОМПЮТЕРНАЯ АНГИОГРАФИЯ ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, СПЛЕНОПОРТОГРАФИЯ, позволяют точно установить место стеноза или обтурации.

БОЛЕЗНЬ (СИНДРОМ) БАНТИ

СПЛЕНОМЕГАЛИЯ (+) АНЕМИЯ , по мнению Banti , не известно почему появившиеся в детстве или молодом возрасте ведут к развитию цирроза печени. Вовремя выполненная спленэктомия ведет к выздорвлению, если печень еще не повреждена (по И.Барта, 1976)

Морфология селезенки не имеет типичной картины, соответствующей этому заболеванию.

Первичный фиброз селезенки в перспективе заканчивается циррозом предположительно вследствие образования в селезенке **противопеченочных антител.**

Если есть цирроз и спленомегалия -
невозможно разобраться в первопричине,
в том числе и используя морфологию органов.
Гистологическая картина органов не специфична.
Раннее удаление селезенки предотвращает развитие цирроза.
Для диагностики важна история развития заболевания.

ПОСТПЕЧЕНОЧНАЯ БЛОКАДА - ОКЛЮЗИЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ ВЕН ИЛИ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ СИНДРОМ БАДДА-КИАРИ

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ:

Тромбоз печеночных вен на фоне истинной полицитемии.
Лимфопролиферативные заболевания, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ведущая к тромбозу печеночных вен и нижней полой вены примерно у 40% больных.
Инфильтрация опухоли в нижнюю полую вену.
Облитерирующий эндофлебит мелких печеночных вен и венул вследствие: облучения печени, противоопухолевой терапии, контрацепции.

ДИАГНОСТИКА:

Исключение сердечной недостаточности (констриктивный перикардит, легочное сердце). Особенности проявления заболевания: за короткое время развивается гепатомегалия, печень болезненна при пальпации, увеличение селезенки - небольшое. Асцит не поддающийся диуретической терапии.
Коллатерали по боковым поверхностям тела.

КТ ангиография портальной системы.
УЗИ сосудов полых вен.

Идиопатическая портальная гипертензия

Нозологическая форма, представляющая собой внутрипеченочную портальную гипертензию при отсутствии цирроза и других известных причин печеночной дисфункции.

Присутствуют симптомы ПГ: варикозное расширение вен желудка и пищевода (кровотечение), спленомегалия и симптомы гиперспленизма, при хорошо сохранившейся функции печени.

Гистологически (биопсия) широкий спектр неспецифических изменений, и основным из свойств является **отсутствие цирроза.**

Обнаруживают фиброз портальной вены, расширение синусоидов, портальная гипертензия **ПЕРЕД СИНУСОИДАМИ**. После **шистоматоза** печени это вторая причина ИПГ, причина которой не известна.

Предпологаемые причины: ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПРИЕМ МЫШЬЯКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ, ВОЗДЕЙСТВИЕ ВИНИЛХЛОРИДНЫХ МОНОМЕРОВ, СУЛЬФАТА МЕДИ, ГИПЕРВИТАМИНОЗ А , АЗАТИОПРИН , АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ (ДИДАНОЗИН) У НЕКОТРЫХ ВИЧ ИНФИЦИРОВАНЫХ БОЛЬНЫХ.

Пациенты с ИПГ на фоне ВИЧ подвержены риску развития тромбоза портальной вены.

Chang et al., 2009

Осложнение варикозного расширения вен пищевода и желудка - кровотечения из варикозных вен

При кровотечении из варикозных вен целесообразно введение зонда Блэкмора, при этом каждые полчаса промывают желудок антацидами. Внутривенно капельно вводят вазопрессоры: (одно- или двукратно) 15-20 ЕД питуитрина (в 200 мл 5% раствора глюкозы) в течение 15 – 20 мин. Затем 5 -10 ЕД через каждые 30-40 мин. Далее каждые 4 часа до остановки кровотечения. Можно применять синтетический вазопрессор ТЕРЛИПРЕСИН (Реместил) по 1-2 мг в\в или в/м каждые 4 часа. Можно использовать комбинацию питуитрина и терлипресина.

Возможно использование в/в 40 - 400 мкг нитроглицерина или под язык каждые 30 минут. При недостаточной эффективности можно комбинировать вазопрессоры с нитроглицерином под постоянным контролем за пульсом и давлением. **Октреотид 100мкг х 3раза – 5 суток. Эндоскопический гемостаз.**

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ПИЩЕВОДНОГО ЗОНДА-ОБТУРАТОРА

ПОВТОРНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ВРВП В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ВОЗНИКАЕТ У 80% БОЛЬНЫХ

Рекомендации по профилактике и рецидиве кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

- Больные нуждаются в лечении неселективными в-адрено-блокаторами (метопролол до 200 мг/сутки) или в выполнении эндоскопической перевязки варикозных вен изначально, если больной не может их принимать или имеются противопоказания для их назначения. После легирования вен показано назначение метопролола с профилактической целью.
- Больным , у которых первый эпизод кровотечения был на фоне приема в-адреноблокаторов, лигирование вен обязательно . Возможна установка трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта. Если в-адреноблокаторов недостаточно, или больной их не переносит (нарушения ритма) , рационально присоединение изосорбида мононитрата в терапевтических дозах
- Эндоскопический контроль за состоянием варикозно расширенных вен осуществляется не реже раз в 1 года.
- При наличии ГЭРБ назначаются ИПП практически постоянно.

трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт

•Кроме того, вводят антибиотики (цефалоспорины III, IY пок.

•Назначают гепатопротекторы (гептрал, эссенциале), очистительные клизмы (уменьшают возможность развития печеночной комы). Если кровотечение удалось остановить, необходимо обследовать больного с целью выявления показаний к портокавальному шунтированию. Для профилактики рецидива кровотечения необходим систематический прием бетаблокаторов (метопролол до 200 мг/сутки или может быть использован пропранолол по 40 мг 2-3 раза в день), осуществляя контроль за пульсом и ЭКГ . Нитраты, - снижающих портальную гипертензию (пролонг-ированные нитраты типа нитросорбида по 1 таблетке 3 раза в день). При рецидиве или продолжающемся кровотечении показана экстренная лапаротомия - чаще производят прошивание субкардиального отдела желудка аппаратами УКЛ-60, УО-60 отдельно передней и задней стенок желудка.

Фульминантная печеночная недостаточность проявляется печеночной энцефалопатией : нервно-психический синдром, проявляющийся расстройством поведения, сознания, нервно-мышечными нарушениями. Причина – печеночно-клеточная недостаточность как следствие прогрессирования:

алкогольного, вирусного гепатитов,

отравления медикаментами, промышленными ядами,грибами.

Ишемия печени.

Обменные нарушения (медь, о. жировая дистрофия беременных)

Массивная инфильтрация злокачественной опухолью., и др.

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадии ПЭ	Сознание	Неврологический статус	Уровень амиака
Субклиническая или латентная	Не изменено	Нарушения по данным психометрического тестирования	Не изменено
1 стадия	Нарушение ритма сна	Тремор, дискоординация	↑
2 стадия	Вялость/апатичность	атаксия	↑ ↑
3 стадия	сонливость	Гиперреактив-ность рефлек-сов, рефлекс Бабинского +	↑ ↑ ↑
4 стадия (кома)	Отсутствие сознания	Децеребральная регидность	↑ ↑ ↑ ↑

Цифровой эквивалент (баллы)	Билирубин крови, мкмоль/л	Альбумин сыворотки, %	Протромбиновый индекс	Печеночная энцефалопатия, стадия	Асцит
1	< 34,208	< 35	80 – 60%	нет	нет
2	34,20-51,32	28 – 35	60 – 40%	I – II	мягкий, эпизодический
3	> 51,31	> 28	< 40%	III - IV	тяжелый, рефрактерный

Экспертный показатель тяжести хронического заболевания печени

Примечание: цифровые эквиваленты показателей суммируются и результат позволяет отнести больного к одному из классов по **Child – Pugh**:

- класс А – от 5 до 6 баллов (очень низкий риск)
- класс Б – от 7 до 9 баллов (сердний риск)
- класс С – больше 9 баллов (Очень высоки й риск)

Продолжительность жизни больных, относящихся к классу А в среднем 6-7 лет, к классу С – 2 месяца.

Развитию печеночной энцефалопатии способствуют

Провоцирующие факторы	Возможный механизм развития
Запоры Анорексия Инфекция Кровотечения из ж.к.т. Избыточное потребление белка Ограничение жидкости Переливания крови Гипокалиемия Азотемия	Увеличение образования амиака
АЛКАЛОЗ	Увеличение диффузии амиака через гематоэнцефалический барьер
АЦИДОЗ	Торможение синтеза мочевины
Дегидратация: диуретики, диарея, рвота	Замедление метаболизма токсинов как следствие гипоксии печени и усиление катаболизма белков
Психотропные средства: бензодиазепины, опиаты	Усиление процессов торможения в ЦНС
Портосистемные шунты	Снижение кровообращения в печени и как следствие снижение метаболизма
АЛКОГОЛЬ	Дисфункция печени
Гипотония, гипоксия, анемия, лихорадка	Комплекс механизмов выше указанных

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ. ЛЕЧЕНИЕ.

Устранение разрешающих факторов и коррекция вызванных ими нарушений:

- желудочно-кишечные кровотечения

- категорически исключение прием алкоголя

- диуретическая терапия или/и лапароцентез

- операции наложения портокавального ангастомоза, или трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта

- **ДИЕТА (практически исключение натрия, мясо до 1 г/кг веса в сутки)**
- **Медикаментозная терапия: раствор лактулозы (нормазе, дюфалак) неадсорбируемый дисахарид. Препятствует кишечному синтезу аммиака. Превращение лактулозы в молочную кислоту – результат расщепления ее сахаролитическими бактериями. В итоге происходит подкисление кишечного содержимого, что способствует преобразованию NH3 в NH4+ и препятствует прохождению NH3 из кишечника обратно в кровь. Кроме того, подавляется рост бактерий кишечной палочки, что приводит к увеличению уровней лактобактерии .**

Алфа Нормикс (рифаксимин) *в комплексном лечении гипераммониемии. В просвете кишечника создается очень высокая концентрация препарата (концентрация антибиотика в кале достигает 4000-8000 мкг/кг через 3 суток после назначения препарата в дозе 800 мг/сут), которая значительно превышает минимальную подавляющую концентрацию для известных энтеропатогенных микроорганизмов.*

Назначают по 400 мг каждые 8 часов.

Продолжительность лечения не должна превышать 7-10 дней, если иное не предписано врачом.

Можно использовать - **цефалоспорины III поколения.**

Орнитина аспартат («Гепа-Мерц») –гипоаммониемическое средство, 3 г три раза в сутки, п/еды, или в/в от 10 до 50 г в сутки, длительно.

- Энтеросорбенты (энтеродез, «Полисорб», акт. уголь)

- гемоделюция и форсированый диурез

- ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ ,мембраностабилизирующие ср-ва и антиоксиданты (вит. В. С, Е , адеметионин, эссенциальные фосфолипиды, урсодеоксихолиевая кислота при наличии признаков холестаза)

- коррекция нарушений белкового обмена

- седативные средства следует избегать или использовать в малых дозах

Асцит — накопление жидкости в брюшной полости. Обычно сопровождается метеоризмом, гипермоторикой кишечника (урчание) – «буря перед дождём».

Небольшое ее количество может не давать симптомов, но увеличение жидкости ведет к растяжению брюшной полости и появлению дискомфорта, анорексии, тошноты, изжоги, болей в боку, респираторных расстройств.

Более 90 % случаев асцита возникает в результате цирроза печени, опухолей, застойной сердечной недостаточности туберкулеза.

Диагностика асцита:

Пальпация, перкуссия живота.

УЗД брюшной полости

КТ брюшной полости

Лапароцентез или лапароскопия, извлечение и исследование асцитической жидкости

Диагностический парацентез 50-100 мл. Эвакуация асцитической жидкости производится мягким катететром, который находится в стерильном наборе для выполнения парацентеза. Пункцию производится по белой линии на 2 см ниже пупка или в левом или правом нижнем квадранте живота. При этом кожа смещается вниз, для профилактика последующего подтекания.

Возможные причины асцита:

- ***1. Болезни брюшины:*** **инфекции (бактериальные, туберкулезная, микотические, паразитарные), опухоли, васкулит, прочие (болезнь Уиппла, наследственная средиземноморская лихорадка, эндометриоз, перитонит и др).**
- ***2. Заболевания, не поражающие брюшину:*** **цирроз, ЗСН, синдром Бадда—Киари, тромбоз печеночных вен, гипоальбуминемия (нефротический синдром, белоктеряющая энтеропатия, голодание), прочие (микседема, поражение яичников, болезни поджелудочной железы, хилезный асцит).**

Анализ асцитической жидкости и значение наиболее важных показателей

- **Определение количества лейкоцитов**. Абсолютное число **нейтрофилов +>** 250 клеток/мм куб. показатель инфицирования. Требуется эмпирическая терапия антибиотиками. Преобладание **лимфоцитов** указывает на возможность канцероматоза или туберкулезного перитонита.
- Исследование концентрации белка необходимо для отнесения жидкости к трансудату или эксудату. Но при циррозе в > 30% определяют эксудат. Более целесообразно одновременное определение концентрации альбумина в асцитической жидкости и сыворотке крови.

Патофизиологическая классификация, учитывающая альбуминовый градиент между сывороткой и асцитической жидкостью.

Градиент альбумина между сывороткой и асцитической жидкостью отражает различие в гидростатическом давлении: низкий градиент (< 1,1): перитонит, опухоль, панкреатит, нефротический синдром при васкулите. Высокий градиент (> 1,1 — признак повышенного гидростатического давления): цирроз печени, ЗСН, синдром Бадда—Киари.

Основная причина асцита при циррозе:

повышение гидростатического давления,

снижение коллоидо-осмотического давления (альбуминемия),

повышение проницаемости капиляров брюшины.

При циррозе этому способствует :

повышение активности

РЕНИНА, АЛЬДОСТЕРОНА, АНГИОТЕНЗИНА, ВАЗОПРЕССИНА

ЛЕЧЕНИЕ АСЦИТА

Строгий постельный режим

Гипонатриевая диета

Диуретическая терапия: антагонисты альдостерона и натрийуретики (верошпирон до 100 мг/ сутки + 40 мг фуросемида, увеличение дозы до 4 раз сооблюдая соотношение)

Терапевтический парацентез (удаление не более 4 литров асцитической жидкости) с внутривенным введением раствора альбумина 6 -8 гр на каждый удаленный литр асцитической жидкости.

Обязательное полноценное (по протоколу) исследование асцитической жидкости с цитологическим исследованием .

Гепаторенальный синдром

является функциональным нарушением и развивается примерно у 25% больных циррозом печени в связи с развитием преимущественно сплено-ренальных анастозов. Последнее приводит к нарушению кровообращения в почке и нарушению её функции, без морфологических паренхиматозных изменений. Компенсация портальной гипертензии улучшает функцию почки.

Сообщается (Salo J., et al.1996, Gentilini P.,1999), что использование **орнипрессина** у указанных больных в дозе 6 ед/час сопровождается выраженным клиническим эффектом. Последнее обусловлено снижением уровня ренина в плазме и стабилизацией гемодинамики.

Стойкий эффект дает только успешная трансплантация печени (Gines P.et al., Davenport A.,2004)

Компенсированный цирроз

- Диспансерное наблюдение для своевременности выявления печеночно-клеточной недостаточночти и контроль за медикаментозной терапией диуретиками.
- Сбалансированная диета: 1 г белка на 1 кг веса.
- Гепатопротекторы и мембраностабилизирующее препараты: адеметионин, урсодеоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды.
- Отказ от масла и др. жиров, яиц, кофе, шоколада не имеет терапевтического значения (если нет других заболеваний, при которых указанные продукты не показаны).

Первичный билиарный цирроз печени

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – хроническое, медленно прогрессирующее, гранулематозное деструктивное воспалительное заболевание междольковых и септальных желчных протоков аутоиммунной природы, приводящее к развитию длительного холестаза, а на поздних стадиях к формированию цирроза.

Часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: тиреоидитом лимфоцитарным, CREST-синдромом (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит,склеродактилия,телеангиоэктазии) , синдром Шегрена и др.

Характерные признаки (до развития портальной гипертензии и печеночной недостаточности):

- Повышение активности ЩФ в 2-6-10 раз,
- Нормальное или небольшое повышение билирубина сыворотки,
- Появление антимитохондриальных антител в 95% случаев
- Повышение Ig M в сыворотке до 75% случаев
- Повышение уровня холестерина, желчных кислот в сыворотке
- Снижение уровня протромбина, увеличение протромбинового времени и возвращение к норме при лечении вит. К (фитоменадионом),
- Гипокальциемия (следствие нарушения всасывания вит. D)

Специфической терапии нет. Используют азатиоприн, кортикостероиды , пенцилламин. Эффективность не высока. ПБЦ – одно из основных показаний для трансплантации печени.

терапия:

- **Урсодеоксихолиевая кислота** (урсосан, урсофальк) 15 - 20 мг на кг веса, длительно (практически постоянно)
- Холестирамин, 3 г внутрь 4 раза в сутки, или «Полисорб». Одновременно вит.К (фитоменадион), фолиевая кислота 1 мг 1 раз в сутки. Контролировать Протромбиновое время.
- При появлении симптомов печеночной недостаточности, портальной гипертензии симптоматическая терапия такая же как и при других циррозах