

Определение ВОЗ

- ЦП – процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией органа в аномальные узелки в результате следующих процессов:
 - непрерывный некроз гепатоцитов
 - непрерывная регенерация гепатоцитов
 - несбалансированный фиброгенез
 - нарушение архитектоники печеночной долики с появлением ложных долек

Определение

Цирроз печени - хроническое полиэтиологическое диффузное прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием, в последующем, печеночной недостаточности и портальной гипертензии

А.Ф.Блюгер

Этиология ЦП

- Вирусы гепатитов В,С,Д
- Алкоголь
- Метаболические поражения печени (генетически обусловленные нарушения обмена веществ: гемохроматоз и т.д.)
- Заболевания ЖВС: ПБЦ, ВБЦ
- Сосудистые поражение печени (окклюзия печеночных вен)
- Иммунные нарушения (АИГ)
- Лекарственные поражения печени
- КRYPTOгенный

Актуальность

- Более 1 млрд. людей на Земле инфицированы вирусами гепатитов В и С
- У 25 % из них развиваются выраженный фиброз или цирроз;
- Максимальная распространенность ЦП ожидается в 2010- 2015гг.

Частота формирования цирроза при хроническом гепатите В

- Хронический гепатит низкой или умеренной активности (АЛТ/АСТ – 2-5N)
в течении 15-20 лет у 30%
- Хронический гепатит высокой активности (АЛТ/АСТ > 5-10N, мостовидные некрозы)
в течение 5-10 лет у 50%

*Ohlen J. et al. // Leber Magen
Darm.-1995.-Vol.25,N5.-p.205-210.*

Влияние HCV-инфекции на здоровье общества

Вирус гепатита С - причина:

- **20% случаев острого гепатита**
- **80% случаев хронического гепатита**
- **40% случаев терминального цирроза печени**
- **60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы**
- **30% случаев трансплантации печени**

Факторы, влияющие на прогноз хронической HBV, HCV- инфекции:

- суперинфицирование и коинфицирование с другими вирусами,
- коинфекция с HIV;
- злоупотребление алкоголем;
- длительная иммуносупрессия (лечение стероидами, цитостатиками)

Актуальность

- В США более 200 тыс. смертей в год от алкоголизма.

13000 случаев от осложнений алкогольной болезни печени, в том числе от цирроза печени

Структура АБП

Стеатоз	70-75%
Стеатогепатит	15-25%
Цирроз печени	5-10%

*Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.-Болезни орг.
пищеварения.-2000.-№2.-с.41-45.*

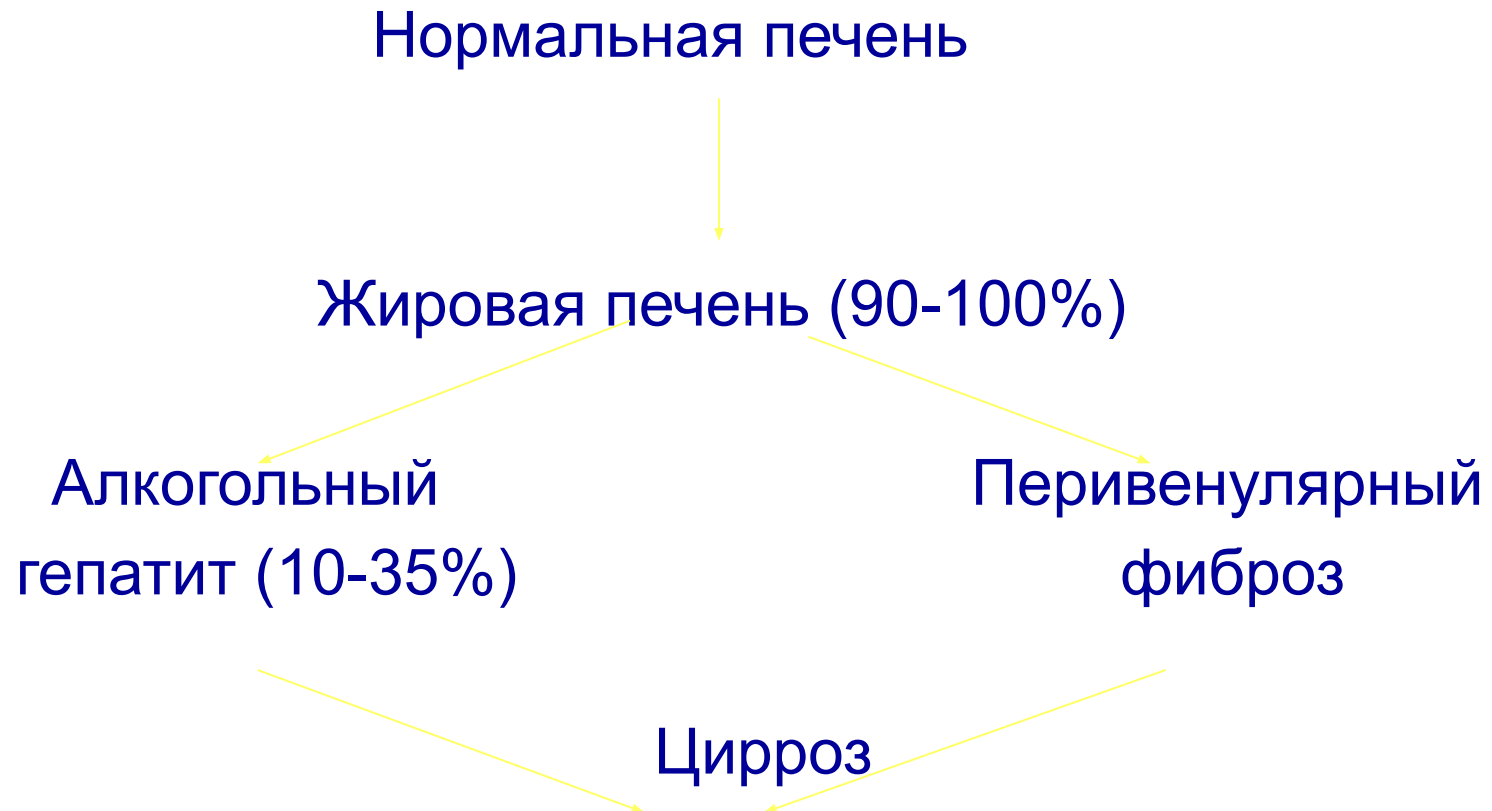
Хазанов А.И. .-Болезни орг.пищеварения.-2003.- с.277-280.

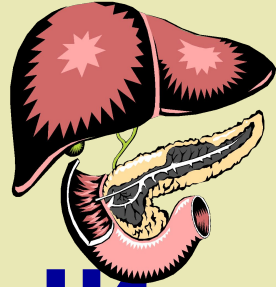
Hiromasa J. Hepatology.2004.-v.28.-p.18-20.

Схема метаболизма этанола в печени



Основные формы Алкогольной болезни печени





Первичный билиарный цирроз

**Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) -
воспалительное заболевание междольковых и
септальных желчных протоков иммунной
природы, при котором постепенно
разрушаются внутрипеченочные желчные
протоки, что ведет к дуктопении и
персистирующему
холестазу с развитием терминальной стадии
печеночной недостаточности**

Эпидемиология

ПБЦ болеют преимущественно женщины среднего возраста независимо от расовой принадлежности. В структуре мировой смертности от всех циррозов печени доля ПБЦ составляет почти 2%. Заболевание встречается с частотой 19-151 случай на 1 млн населения. Вероятность заболевания в семьях, где имеется больной ПБЦ, в 1000 раз больше, чем в общей популяции.

НАЖБП

60-80% криптогенного ЦП развивается на фоне нераспознанного НАСГ

Caldwell S.H., Delsher D.H. et al – Hepatology, 2001.

5-8% трансплантаций печени в США и ЕС выполняется по поводу ЦП в исходе НАСГ

Carneero de Moure Hepatology, 1997.

Wiener I.R. – Hepatology, 2001.

Осложнения ЦП

Портальная гипертензия (ПГ) -
системный многоуровневый синдром с
наличием факторов его
прогрессирования, органами
«мишенями» и различными
клиническими формами

При ЦП выявляется в 90%

*Franchis R.-Hepatology, 2000, 30,
846-852.*

Механизмы развития ПГ:

- Нарушение взаимоотношения клеток синусоидального компартмента;
- Нарушение вегетативной регуляции сосудистого тонуса и с-сс;
- Нарушение гуморально-метаболической регуляции сосудистого тонуса;
- Нарушение реологических свойств крови;
- Механическое препятствие току крови

Системная реализация ПГ (поражение органов- «мишеней»)

- **Печень:** нарушение микроциркуляции с формированием «порочного круга», прогрессирование фиброза
- **Коллатеральное кровообращение** и зоны порто-кавальных анастомозов как проявление и следствие и последующая «мишень» ПГ (варикоз вен пищевода, желудка, геморраидальных сплетений)

Системная реализация ПГ:

- **ЖКТ:** нарушение микроциркуляции, расстройство моторно-эвакуаторной функции, дисбактериоз
- **Сердечно-сосудистая система:** гиперкинетический тип кровообращения с перегрузкой сердца;
- **Легкие:** артерио-венозное шунтирование крови, легочная гипертензия;

Системная реализация ПГ:

- **Почки:** нарушение венозного оттока из почек, расстройство микроциркуляции, ↓ перфузии коркового вещества;
- **Головной мозг:** ↑ проницаемости ГЭБ на фоне эндотоксемии, ↓ церебраль-ного кровотока;
- **Брюшина:** ↑ лимфопродукции, нарушение микроциркуляции, асцит;
- **Селезенка:** спленомегалия, нарушение микроциркуляции, фиброз

Осложнения ПГ

- **Печень:** печен.-клеточн. недост-ть;
- **ЖКТ:** кровотечение из ВРВП;
- **Сердечно-сосудистая система:** сердечная недост-ть, нарушение ритма;
- **Легкие:** дыхательная недост-ность;
- **Почки:** гепаторенальный синдром;
- **Головной мозг:** ПЭ;
- **Брюшина:** спонтанный бактер.перитонит, грыжи передней бр.стенки;
- **Селезенка:** гиперспленизм

Осложнения ЦП

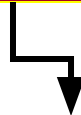
Кровотечение из ВРВП:

- 1/5 случаев смерти при ЦП.
- 1-ое кровотечение в 30% случаев – фатальное
- *Graham D.Y., Smith J.L.-Gastroenterology, 1981,800-809.*
- *The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal varices. N.Engl.J.Med.-1988.-319.-p.983-989.*

Портальная гипертензия

- Давление более 8 мм рт ст
- Осложнения начинаются при давлении > 12 мм рт ст
- Зависит от: скорости кровотока в портальной вене & сопротивления в печени
- Вывод....

Портальное давление- Градиент Давления Вен Печени (ГДВП)



Разница давлений во входящих венах & свободного давления вен печени

Давление входящих вен печени

Синусоидное давление



Свободное давление вен печени

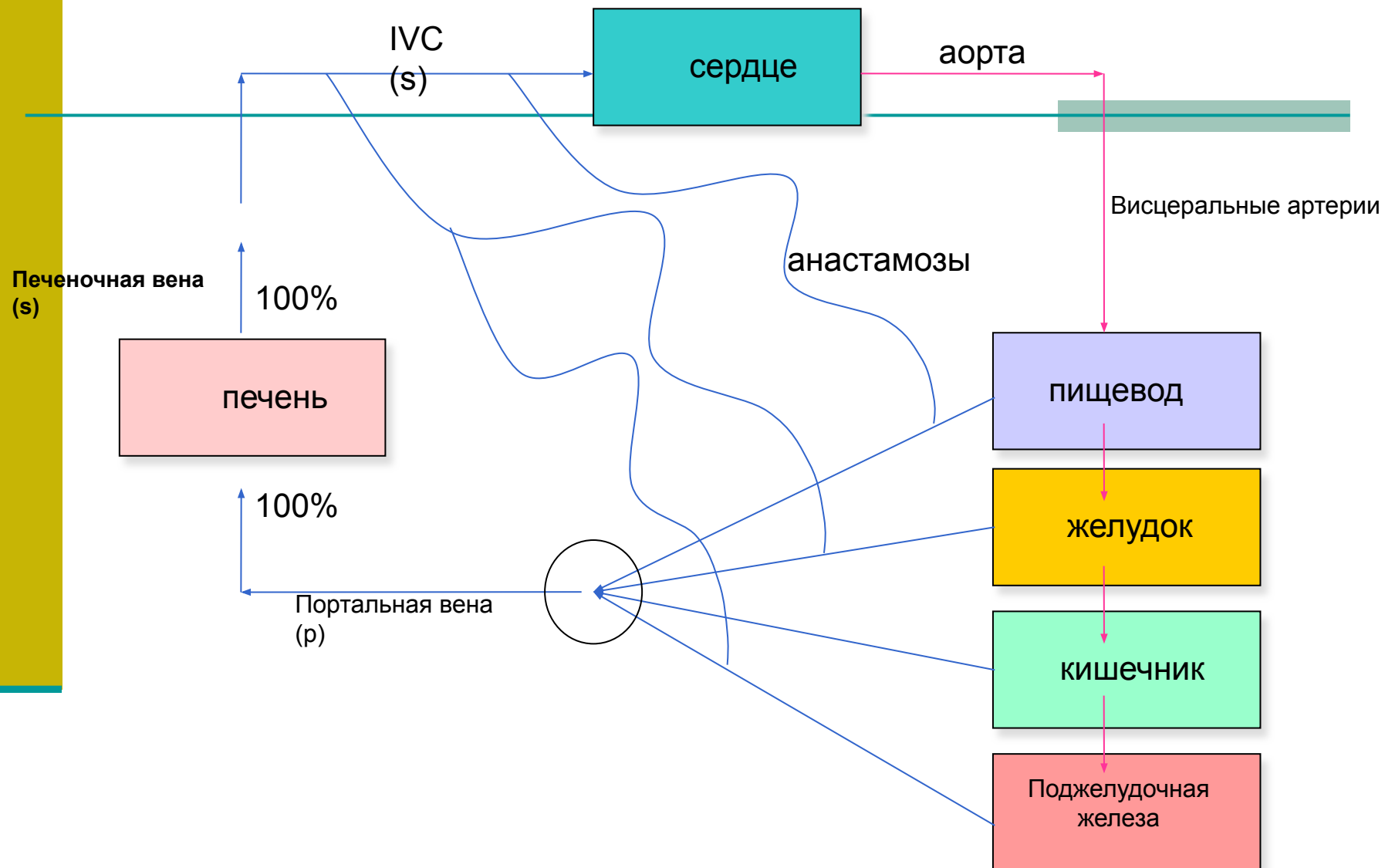


Коррекция на абдоминальное давление

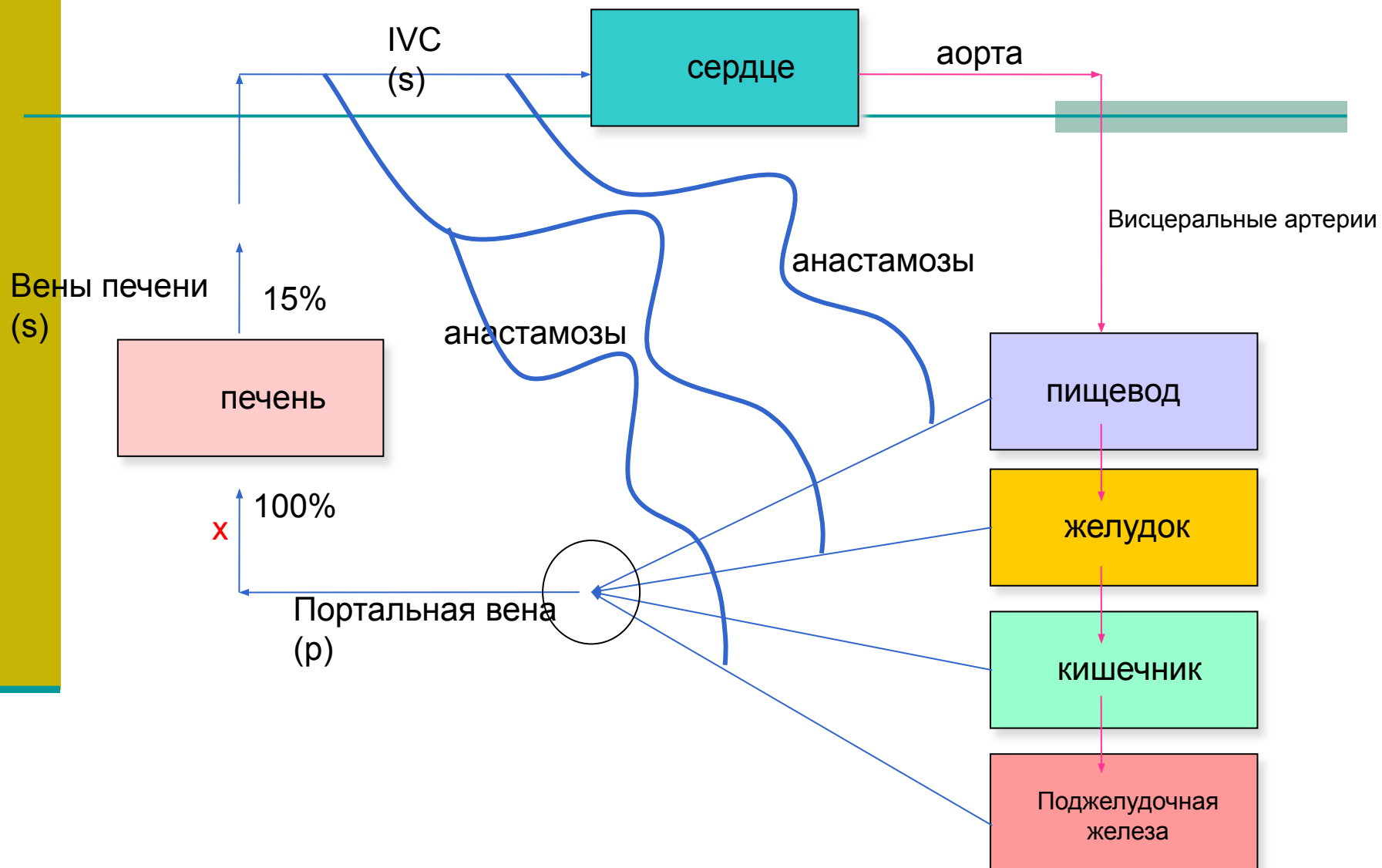
**ГДВП < 8mm
> 8mm портальная гипертензия**

Пищеводное кровотечение----ГДВП более 12 мм рт ст

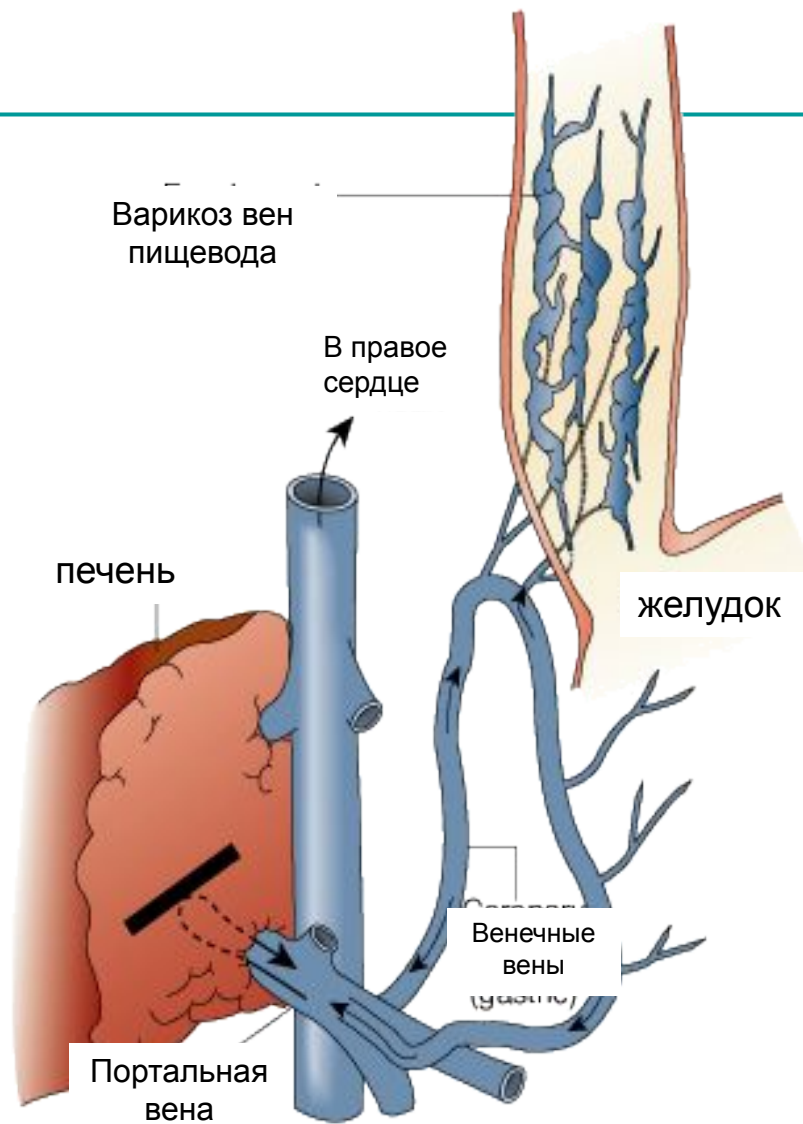
Система коллатералей



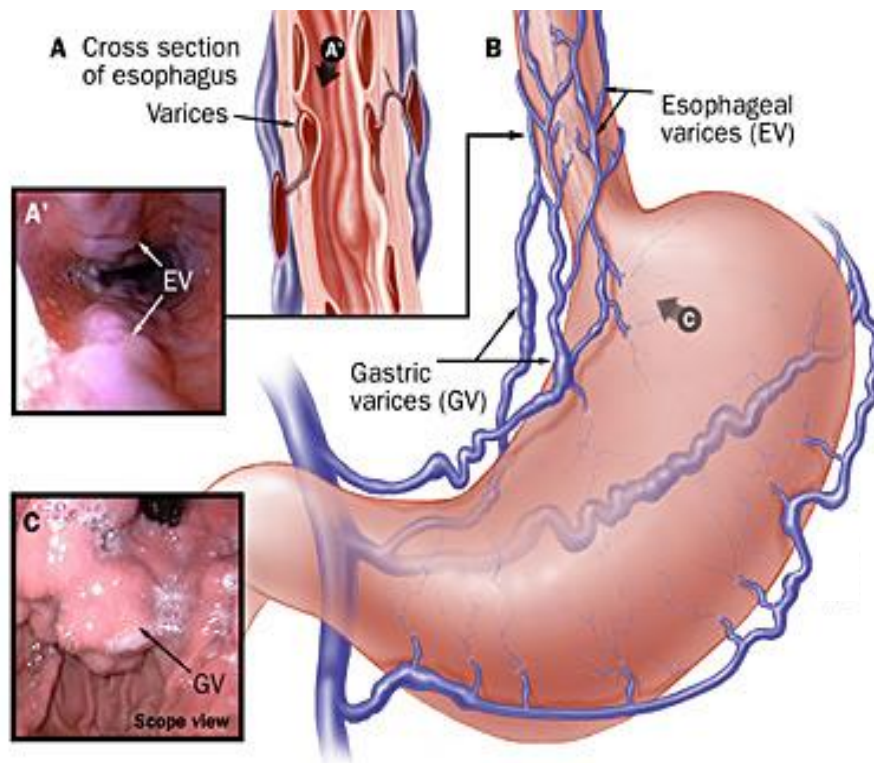
Варикоз



Варикоз



ВАРИКОЗ



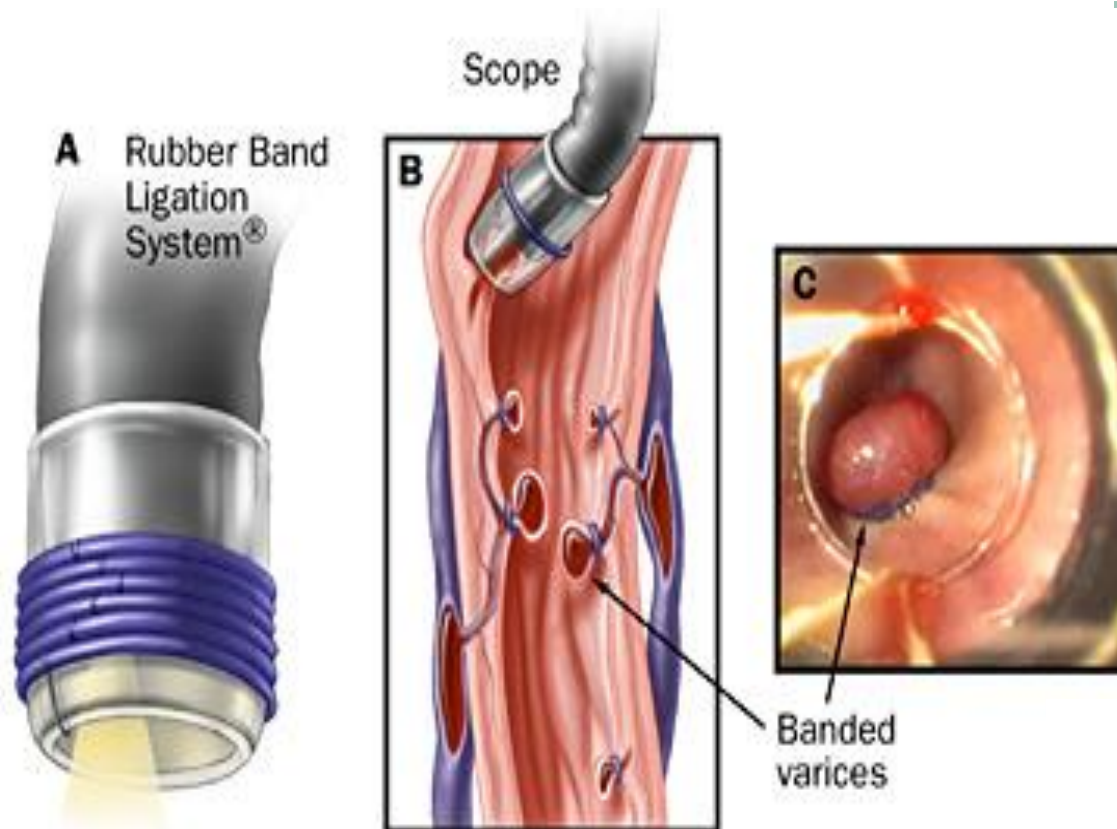
Кровотечение

- Давление > 12 мм рт ст
- Варикоз с портальной гипертензией < 12 мм рт ст обычно не кровоточит
- Наиболее часто возникает варикоз вен пищевода

Кровотечение

- Рвота кровью
- Мелена

Лигирование



Факторы риска кровотечения из ВРВП:

- Большие размеры ВРВП (II-III степень);
- Красные «пятна» и «полоски» на стенках варикозных узлов;
- Класс В и С по Child-Pugh
- Злоупотребление алкоголем;
- Наличие тромбоза воротной вены
- Градиент печеночного венозного давления >12 мм.рт.ст.

Осложнения ЦП:

■ Гепато-ренальный синдром:

- эндотоксемия; нарушение микроциркуляции и венозного оттока;
- ↓ перфузии коркового вещества почек вследствие выраженной вазоконстрикции ветвей печеночной артерии.
- Симптомы: жажда, вялость, ↓ АД, атония ЖКТ, суточный диурез < 300 мл.

Осложнения ЦП:

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)

Частота от 7 до 30%

Navasa V., Rodes J.-Liver International, 2004.-24.-p.277-280.

Факторы риска СБП:

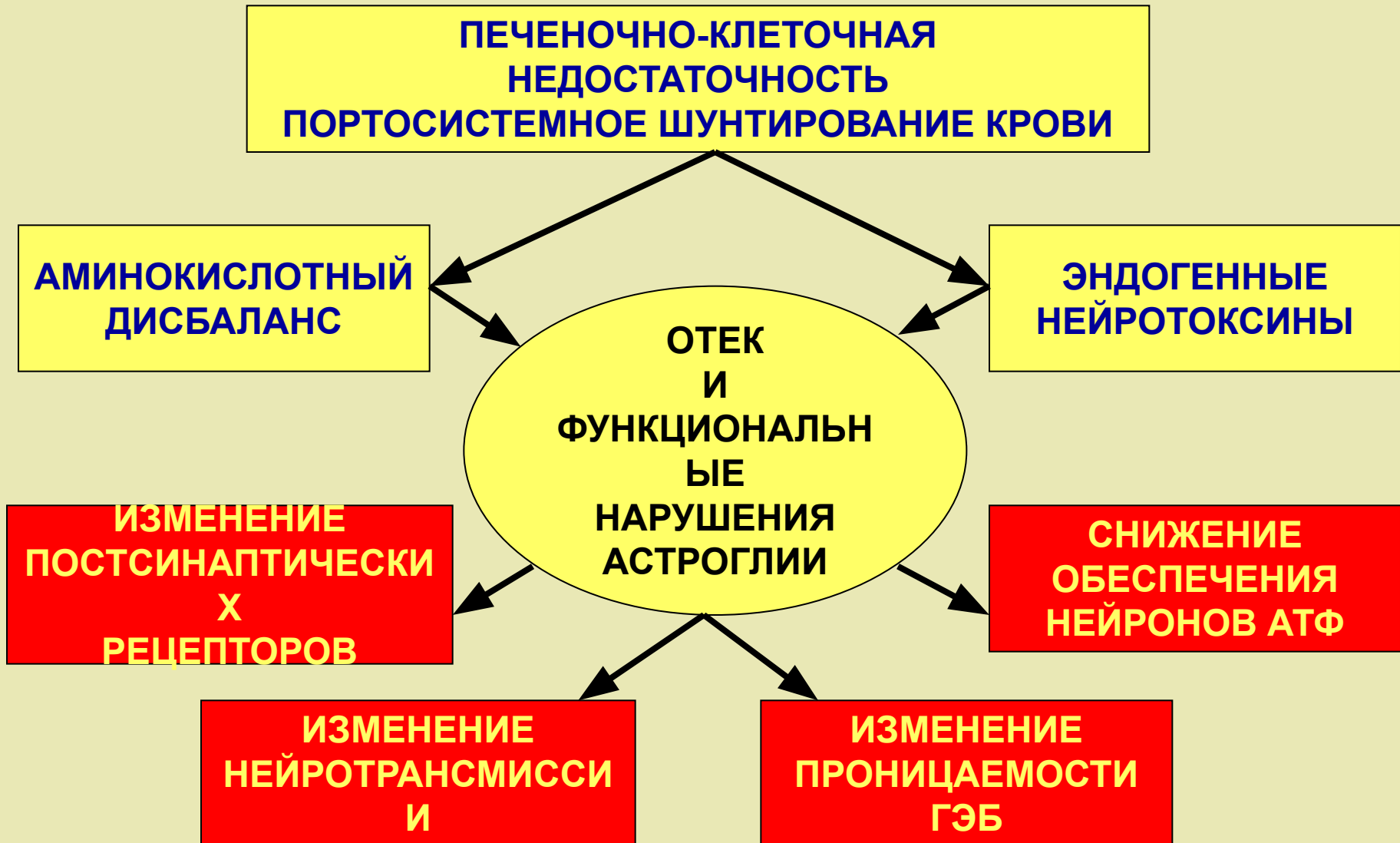
- уровня альбумина сыворотки крови < 27 г/л
- удлинение протромб.времени > 12 сек.
- повышение билирубина $> 42,7$ ммоль/л
- наличие печеночной энцефалопатии
- тромбоцитов $< 98 \times 10^9$
- другие инфекционные осл-я.

Симптомы: напряжение мышц передней бр. стенки, боли в животе, лейкоцитоз, лихорадка

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ (ПЭ) – КОМПЛЕКС ПОТЕНЦИАЛЬНО ОБРАТИМЫХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИЙ ПРИ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И/ИЛИ ПОРТОСИСТЕМНОМ ШУНТИРОВАНИИ КРОВИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙСЯ РАССТРОЙСТВОМ ПОВЕДЕНИЯ, СОЗНАНИЯ, НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, ВОЗНИКАЮЩИМИ У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ, ПРИ ЦИРРОЗЕ

ПАТОГЕНЕЗ ПЭ



КОЭФФИЦИЕНТ ФИШЕРА

ВАЛИН + ЛЕЙЦИН + ИЗОЛЕЙЦИН

ФЕНИЛАЛАНИН + ТИРОЗИН + ТРИПТОФАН $\leq 1,5$

В НОРМЕ 3,0 – 4,5

СТАДИИ ПЭ

(Международная ассоциация по изучению болезней печени, 1992)

Стадия	Психический статус	Двигательные нарушения
Субклиническая	При исследовании изменения не выявляются, возможны нарушения при выполнении обычной работы, снижение способности к вождению	Нарушение выполнения стандартизованных психологических тестов (тест линий и тест чисел)
I стадия предвестники комы	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория нарушение ритма сна (сонливость днем, бессонница ночью)	Легкий тремор, нарушения координации, астериксис, зрачки расширены, зрачковая реакция ослаблена
II стадия	Сонливость, дезориентация, неадекватное поведение, заторможенность	Астериксис, дизартрия, тонические судороги мышц, примитивные рефлексy (сосательный, хоботковый)
III стадия	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь, печеночный запах изо рта	Сухожильные рефлексy повышены, зрачки широкие, реакция на свет отсутствует, ригидность скелетной мускулатуры, лицо становится маскообразным
IV стадия	Кома	зрачки широкие, р-ция на свет отсутствует, ригидность мышц, сухожильные рефлексy исчезают, появляются патолог. рефлексy

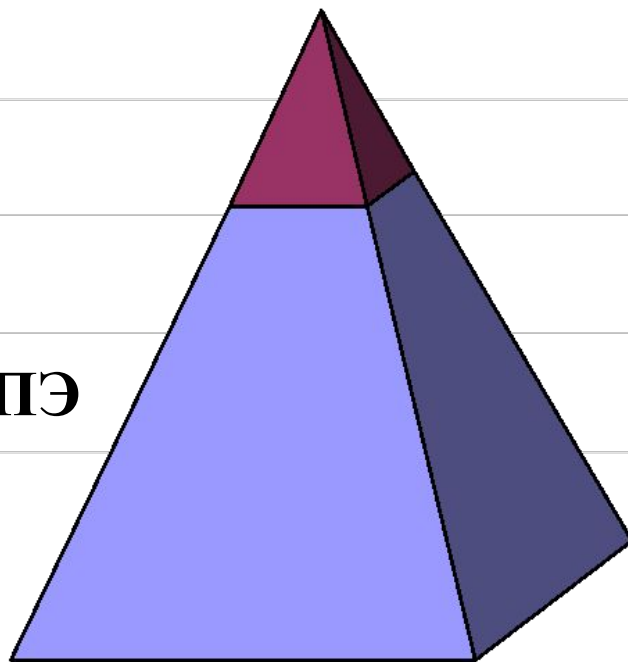
ПЭ : клинический спектр у больных циррозом печени

**Клинически выраженная
ПЭ I – IV ст.**

20-35%

**Латентная ПЭ
I – IV ст.**

%



65 – 80

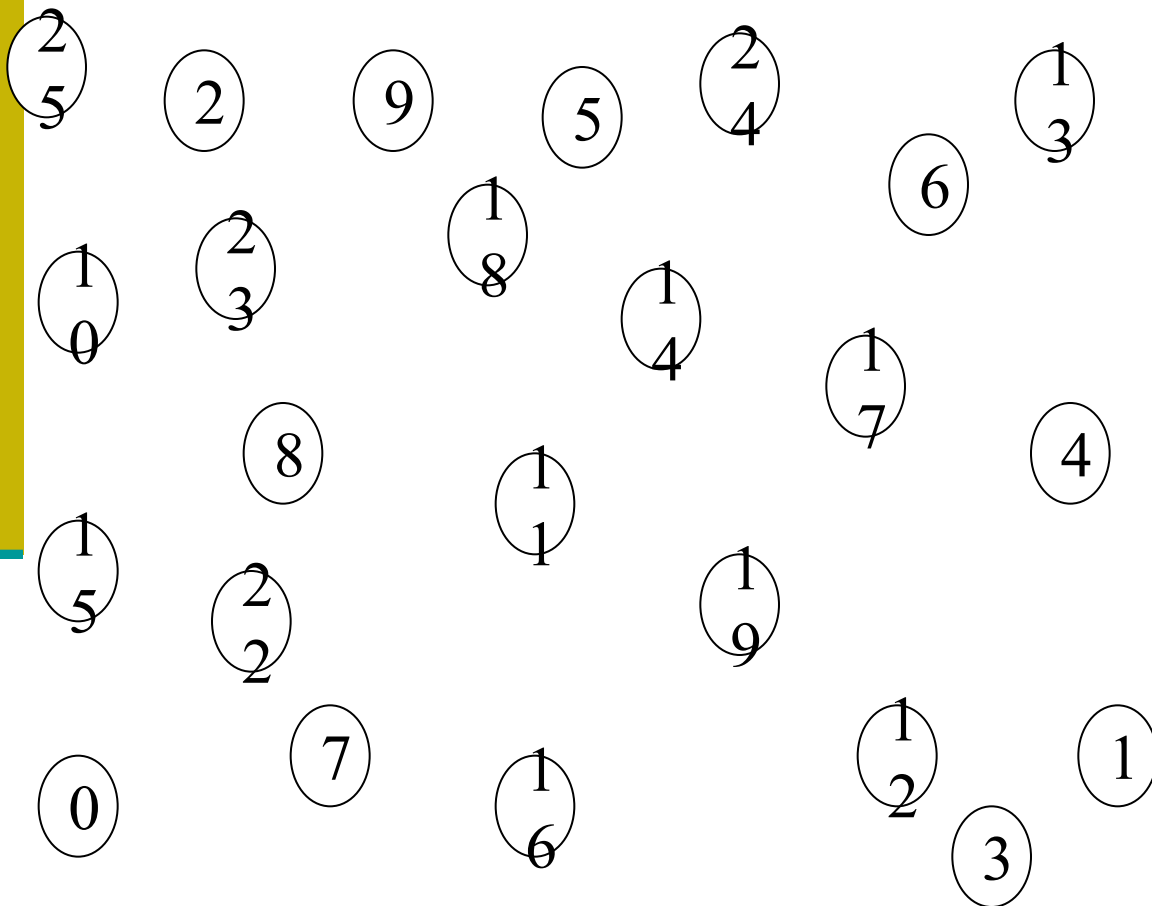
Дополнительные методы диагностики

1. Определение уровня аммиака
2. Психометрическое тестирование
 - А) тесты на быстроту познавательной деятельности – тест связывания чисел, тест число-символ
 - Б) тесты на точность тонкой моторики: тест линий (лабиринт), обведения пунктирных фигур
3. ЭЭГ
4. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС)

ЛПЭ: диагностика

ТЕСТ СВЯЗЫВАНИЯ ЧИСЕЛ

ФИО № Дата Время теста сек



Время стадия ПЭ

<40 нет ПЭ

40-60 ЛПЭ

61-90 I, I-II

91-120 II

121-150 II-III

>150 III

Разрешающие факторы ПЭ

- Желудочно-кишечное кровотечение (19-26%)
- Инфекции в т.ч. спонтанный бактериальный перитонит (9-15%)
- Прием седативных препаратов и транквилизаторов (6-14%)
- Массивная диуретическая терапия (4-8%)
- Прием алкоголя (5-14%)
- Операция наложение портокавального анастомоза (6-8%)
- Избыточное употребление животных белков (3-7%)
- Хирургические вмешательства по другим поводам (2-6%)
- Парацентез с удалением большого количества асцитической жидкости (2-5%)

Градация тяжести цирроза печени по системе Child-Turcotte-Pugh

Параметры	1 балл	2 балла	3 балла	Единицы измерения
Общий билирубин*	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)	мкмоль/л (мг/дл)
Альбумин	>35	28-35	<28	г/л
Протромбиновое время или (международное нормализованное отношение)	<4 (<1,7)	4-6 (1,71-2,20)	>6 (>2,20)	Секунды удлинения (единицы)
Асцит	Отсутствует	Поддается медикаментозной терапии	Рефрактерный к лечению	Нет единицы измерения
Печеночная энцефалопатия**	Отсутствует или латентная	I-II степень (или поддается медикаментозной терапии)	III-IV степень (или рефрактерная к лечению)	Нет единицы измерения

* При первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите распределение показателей общего билирубина иное: 1 балл - <68 (<4), 2 балла – 68-170 (4-10), 3 балла - >170 (>10)

Child C.G., Turcotte J.G. In: The liver and portal hypertension. Ed. by CG Child. 1964, 50-64.

Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al. Br. J. Surg., 1973. 60. 648-652.

Градация тяжести цирроза печени по системе Child-Turcotte-Pugh

Сумма баллов	Класс тяжести	1-летняя выживаемость, %	2-летняя выживаемость, %
5-6	A	100	85
7-9	B	81	57
10-15	C	45	35

*Child C.G., Turcotte J.G. In: The liver and portal hypertension. Ed. by CG Child. 1964, 50-64.
Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al. Br. J. Surg., 1973, 60, 648-652.*

Для убыстрения подсчета баллов можно использовать унифицированный калькулятор по адресу
<http://homepage.mac.com/sholland/contrivances/childpugh.html>

Лечение ЦП

Алкогольный ЦП:

- Полный отказ от алкоголя;
- Полноценное питание (1г. белка на 1кг. массы тела в день);
- Дезинтоксикационные мероприятия;
- Лекарственные средства: Адеметионин, УДХК, Эссенциал.ФЛ;
- Аминокислотные смеси, витамины, микроэлементы

Лечение вирусных ЦП

Цели ПВТ:

- снижение темпов или предотвращение прогрессирования заболевания;
- предотвращение перехода в ГЦК;
- профилактика рецидива вирусной инфекции в трансплантанте.

Противовирусная терапия ЦП в исходе ХГС согласно балльной оценке по системе Child-Turcotte-Pugh

Класс А		Класс В			Класс С					
5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Стандартное лечение	LADR-терапия		Индивидуальный подход в назначении LADR-терапии перед ОТП				Противовирусная терапия не показана			
Длительная низкодозовая поддерживающая терапия при отсутствии раннего вирусологического ответа										

LADR- Low Accelerating Dose Regimen

Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Гепатологический форум, 2007, 1, 12-19.

Технология LADR

- **Низкие дозы в начале ПВТ:**
 - ИФН- α 2b 1,5 млн МЕ 3 р/нед или ПЭГ- ИФН- α 2b 0,5 мкг/кг/нед с повышением до оптимальной через 2-4 недели
 - Рибавирин 600 мг/сут (при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин – 400 мг/сут), повышение дозы по 200 мг каждые 2 недели после 4 недель ПВТ
- **Оптимальные дозы – по переносимости**
 - ИФН- α 2b 3 млн МЕ ежедневно или ПЭГ-ИФН- α 2b 1,0-1,5 мкг/кг/нед
 - Рибавирин >10,6 мг/кг/сут

Особенности ПВТ при ЦП в исходе ХГС: тщательный мониторинг и коррекция побочных эффектов

- **Частый лабораторный контроль**
- **Стимуляторы нейтропоза
(гранулоцитарный
колониестимулирующий фактор)**
- **Стимуляторы эритропоза
(эритропоэтин- α)**
- **Коррекция депрессии (пароксетин)**
- **Профилактика и лечение
энцефалопатии (гепта-мерц,
лактuloза)**

Лечение ПБЦ

- Зуд: фенобарбитал 50-150 мг/сут
рифампицин 300-400 мг/сут
H1-блокаторы (тавегил, пипольфен)
- Стеаторея:
 - ограничение нейтрального жира
 - ферменты без ЖК: креон, ликреаза, панцитрат
 - жирорастворимые витамины: вит.К-10 мг/сут, вит.А- 25000 МЕ/сут, вит.Д-400-4000 МЕ/сут, вит.Е -10мг в/м.
- Остеопороз:
 - вит. Д3 – 50000 МЕ 3 раза в месяц+препараты Са.
 - УДХК (Урсофальк, Урсосан) 10-15 мг/кг/сут. длительно

Лечение осложнений ЦП:

Принципы лечения кровотечения из ВРВП:

- Гемостатическая терапия (ε-аминокапроновая к-та, викасол, дицинон, эр.масса);
- Восстановление объема циркулирующей крови (р-р альбумина, свежезамор. плазма);
- Фармакологическое снижение портального давления (вазопрессин+нитроглицерин, соматостатин);
- Механическая томпонада пищевода (зонд Блэкмора)

Возможности контроля кровотечения из ВРВП

**Наиболее часто используются следующие
методы**

□ НАЛОЖЕНИЕ ЛИГАТУРЫ

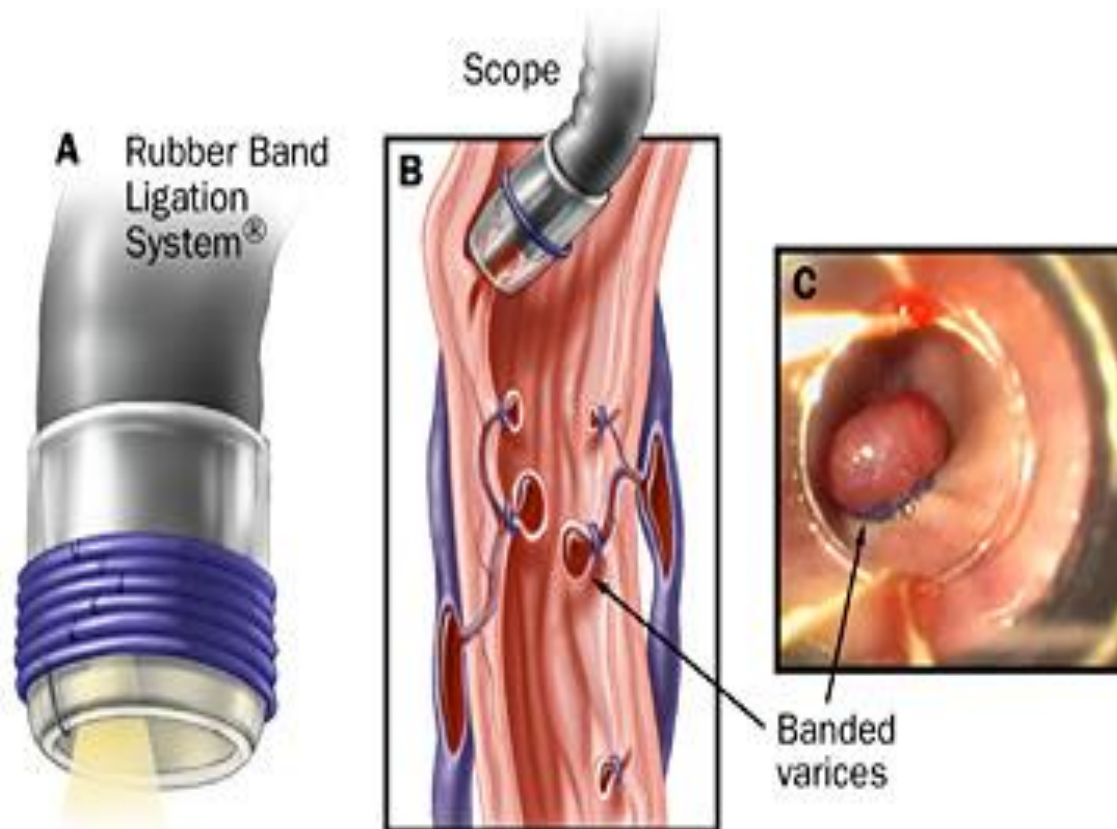
□ СКЛЕРОТЕРАПИЯ

□ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Эндоскопия

- *Помогает при верификации диагноза*
- *Позволяет оценить состояние расширенных вен пищевода*
- *Лечение может быть проведено эндоскопически – инъекцией при склеротерапии или наложением лигатур*

Лигирование



Цели фармакотерапии при варикозном кровотечении

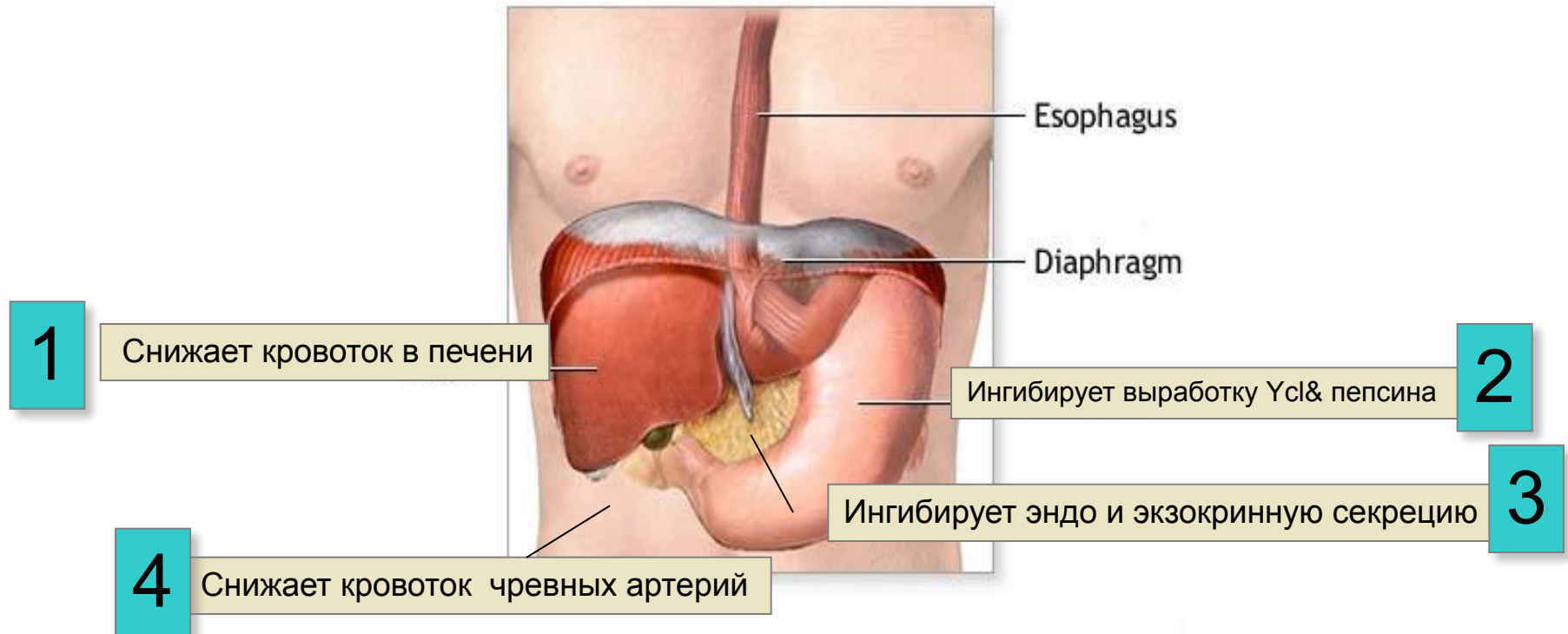
- Ранний контроль кровотечения
- **Профилактика повторного кровотечения**
(которое наблюдается у 30- 50% больных в течении 6 недель от момента первых признаков кровотечения)
- **Предупредить смертность в течении 6 недель**
(связано с нарушением функции печени следующим за варикозным кровотечением)

Соматостатин и его аналоги

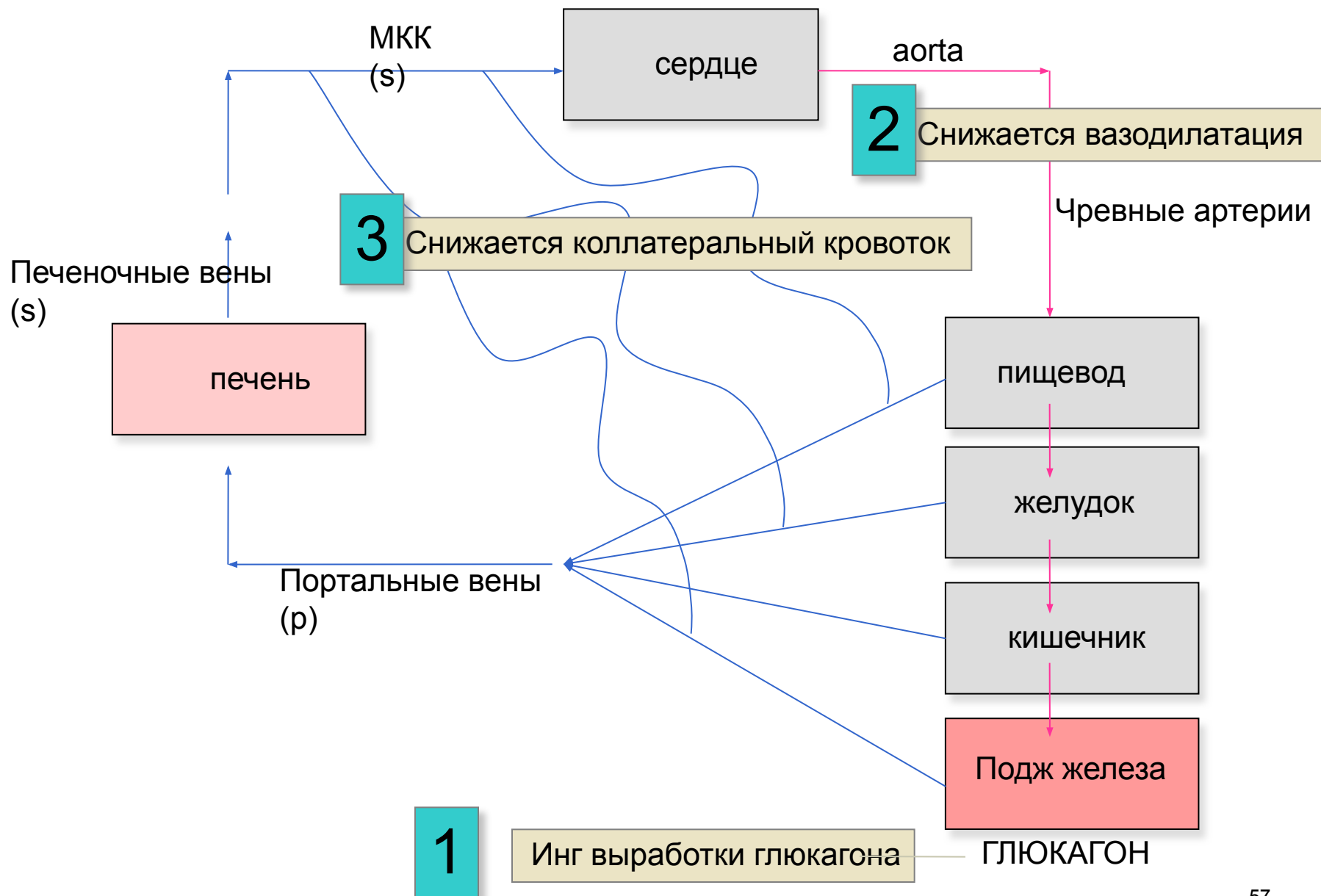
SYNTHESIS

- Естественный гормон
- Соматостатин S28 and Соматостатин S14
- Синтезируется нейронами гипоталамуса, симпатической и парасимпатической системы, дельта клетками поджелудочной железы, желудка, тонкого и толстого кишечника

Эффекты соматостатина



Соматостатин



ОКТРИД

синтетический октапептид, производное
естественного гормона соматостатина
и обладающий сходными с ним
фармакологическими эффектами,
но значительно большей
продолжительностью действия.

Механизм действия

основан на подавлении
аденилатциклазы и связанном с этим
уменьшением циклического
аденозинмонофосфата (цАМФ) в
клетке.

Являясь синтетическим аналогом
естественного человеческого
гормона—соматостатина, **октреотид**
оказывает в организме **комплексное**
действие.

Применение октрида при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода

Первичное вмешательство

Проблема:

- Невозможно использовать эндоскопию по требованию (немедленно)
- Сильное варикозное кровотечение затрудняет эндоскопический обзор.

Решение:

- Раннее вмешательство октридом безопасно и эффективно и позволяет использовать эндоскопическую технику несколькими часами позже
- Раннее вмешательство октридом облегчает эндоскопию и снижает частоту неудач

Использование октрида при варикозном кровотечении дополнительно к эндоскопическим процедурам

- Профилактический курс октрида к эндоскопическому лечению снижает частоту рецидива варикозного кровотечения
- Улучшает выживаемость после острого варикозного кровотечения.
- Сочетание склеротерапии и октрида более успешно в сравнении со склеротерапией.
- Октрид рекомендуется как метод лечения после склеротерапии (*пост вмешательство*) - снижает частоту рецидива кровотечения

Октрид – Преимущества при варикозном кровотоке

- **Быстрее начало действия** - снижение *azudous* кровотока за 5-15 минут (измерение кровотока при варикозе)
- **Нет синдрома рикошета** - отличие от соматостатина
- *Легче назначать... практически нет побочных эффектов*

Октрид в сравнении с соматостатином

- Октрид – аналог соматостатина, но в 20 раз более мощен соматостатина
- имеет более быстрое начало действия и снижает азугоз кровотоков за 5 -15 минут
- в 30 раз дольше действует в сравнении с соматостатином
- снижает активность вазоактивных пептидов глюкагона и поэтому эффективно контролирует варикозное кровотечение.
- не дает синдрома отмены и этим также превосходит соматостатин

ДОЗИРОВКА ОКТРИДА

- Варикозное кровотечение: 50 мкг в / в струйно с последующей дозой 25- 50 мкг / час в течении 48 часов

Октреотид

- Кровоток в чревных артериях снижается на 25%
- Общий печеночный кровоток снижается на 25%
- Давление в варикозных венах снижается на 35%
- ЧП, АД и сердечный индекс не изменяется

Октреотид

- Более эффективный контроль кровотечения
- Снижает частоту ранних рецидивов кровотечений после лигирования и склеротерапии
- Минимум серьезных поб эффектов
- Гипергликемия наблюдается у 10% пациентов

Побочные эффекты

- Местные поб эффекты включают - боль, жжение и покраснение в месте инъекции, длящиеся до 15мин.
- Гипогликемия: холодная испарина, кома, тахикардия, дрожь, чувство голода, смятение.
- Гипергликемия: галлюцинации, сонливость, чувство голода и жажды, частое мочеиспускание, снижение веса, сухость губ, приливы.
- Гипотиреозидизм: отеки, брадикардия, интолерантность к холоду, ожирение.
- Панкреатит: абдоминальные боли, тошнота, рвота.
- Аритмия: боль в груди, одышка, головокружение и обморок.
- Др поб эффекты включают: утомляемость, слабость, диарея, тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, запоры, боли в спине, суставная боль, приливы, зуд, и выпадение волос

Профилактика кровотечения из ВРВП:

- ВРВП нет: ФГС -1 раз в 1-2 года. Профилактическое лечение не показано;
- ВРВП I ст.: ФГС – 1 раз в год. Профилактическое лечение не показано;
- ВРВП I-II ст: ФГС – 1 раз в год, длительный прием неселективных β -блокаторов (*пропранолол, надолол*);
- При высоком риске кровотечения: эндоскопическое лигирование, затем β -блокаторы. ФГС- 1 раз в год.

β-адреноблокаторы – препараты 1-ой линии:

- уменьшение сердечного выброса;
- сужение брыжеечных артерий;
- Уменьшение кровотока в органах брюшной полости;
- уменьшение давления в портальной системе и венозных коллатералях.

Пропраналол: нач. доза-20-40 мг/сут. 2 р.
максимально – 160 мг/сут.

Надолол: 40 мг/сут. 1р.

Лечение осложнений ЦП:

- **Отечно-асцитический синдром:**
- Постельный режим;
- Ограничение жидкости до 500-1000 мл/сут.и соли до 7-8 г/сут.
- **I этап:** Бессолевая диета (на руки 7-8г. соли), разгрузочные дни;
- **II этап:** Спиронолактон (Верошпирон): нач. доза от 50-250 мг/сут. макс. доза -400 мг/сут.

Лечение осложнений: (продолжение)

- **III этап:** Спиронолактон+натрийуретики
- (Фуросемид в дозе 40 мг/сут. С последующим увеличением на 40 мг. каждые 2-3 дня, макс. -160 мг/сут.);
- **IV этап:** III этап + Диета Кореля;
- **V этап:** Абдоминальный парацентез, шунтирующие операции, трансплантация печени.

Лечение осложнений ЦП:

Гепаторенальный синдром (ГРС)

1. Ограничение введения жидкости;
2. Вазоконстрикторы в сочетании с раствором альбумина: Орнипрессин 1-6 МЕ/ч, Терлипрессин – 0,5 – 2 мг в течении 4-6 ч. Альбумин (100мл. 20% р-ра). Курс 1-3 нед.
3. Наложение трансъюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунта (ТВПШ)
4. ОТП

Лечение осложнений ЦП

(продолжение)

Профилактика ГРС:

1. Предупреждение развития артериальной гипотензии;
2. Не использовать в лечении нефротоксические средства;
3. Избегать чрезмерной диуретической терапии;
4. Применение антицитокиновых препаратов:
Пентоксифиллин 400 мг 3 р/день - 1 мес.
5. Селективная деконтаминация кишечника:
Норфлоксацин 400 мг/сут. - пожизненно

Лечение осложнений ЦП:

Спонтанный бактериальный перитонит:

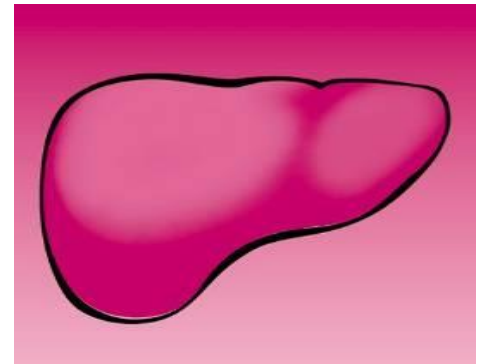
- При неосложненном СБП: а/биотики per os из группы фторхинолонов;
- При СБП при ЦП высокого риска:
цефалоспорины III поколения
(цефтриаксон 1г. в день 5-8 дней.)
дополнительно р-р Альбумина – 1,5 г/кг
веса в/в – 3 дня.

ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

I. БАЗИСНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ:

1. Элиминация этиологического фактора
2. Элиминация разрешающих факторов;
3. Сана́ция кишечника;
4. Диета

II. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ



ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

ДИЕТА

При острой ПЭ:

- Резкое ограничение пищевого белка до 20-30 г. максимум на 3 дня
- Затем повышение потребления белка на 10 г/сут. каждые 3 дня до 1 г/кг. веса в день

При хронической персистирующей ПЭ:

- Ограничение белка до 1 г/кг. веса в день
Белок д.б. преимущественно растительного происхождения (богаты орнитином и аргинином, содержат меньше метионина и ароматических аминокислот).
при достаточной калорийности суточного рациона

Летальность и частота осложнений у больных с ПЭ при ЦП, получавших с пищей более 1500 ккал в день ниже, чем у больных, получавших 1000 -1500 ккал.

Mendenhall C.L., Hepatology. –

1993. - №17. – p.564-576.

ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПЭ

- *Препараты, уменьшающие гипераммониемию:*
 - на уровне кишечника;
 - на уровне печеночных клеток;
 - связывающие аммиак в крови
- *Препараты, уменьшающие тормозные процессы в головном мозге ;*
- **Альтернативные препараты для лечения ПЭ**

ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

Препараты, уменьшающие образование аммиака в кишечнике:

ЛАКТУЛОЗА

(синтетический дисахарид (1,4 в-галактоид-фруктоза))

- снижает рН кишечника,
- изменяет обмен в-в бактерий (азот активно включается в белки бактерий и ↓ его всасывание в виде аммиака);
- за счет слабительного эффекта выводятся потенциально аммониегенные субстраты, образовавшиеся в кишечнике.

Нач.доза по 30-50 мл. 3р. в день., при острой ПЭ: клизмы (300-700 мл. на 1 литр воды ч/з 6-8 ч.)

- Антибиотики: Неомицина сульфат, Метронидазол.

Препараты, связывающие аммиак в крови:

Бензоат натрия: 10г. в сутки.

ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

*Препараты, усиливающие обезвреживание
аммиака в печени:*

*L-орнитин-Lаспартат (Гепа-Мерц),
орнитин- α -кетоглутарат и аргинин-малат*

Механизм действия:

- *включение в орнитиновый цикл в качестве субстратов;*
- *стимуляция активности ферментов орнитинового цикла*

*(карбамоилфосфатсинтетазы,
глутаминсинтетазы).*

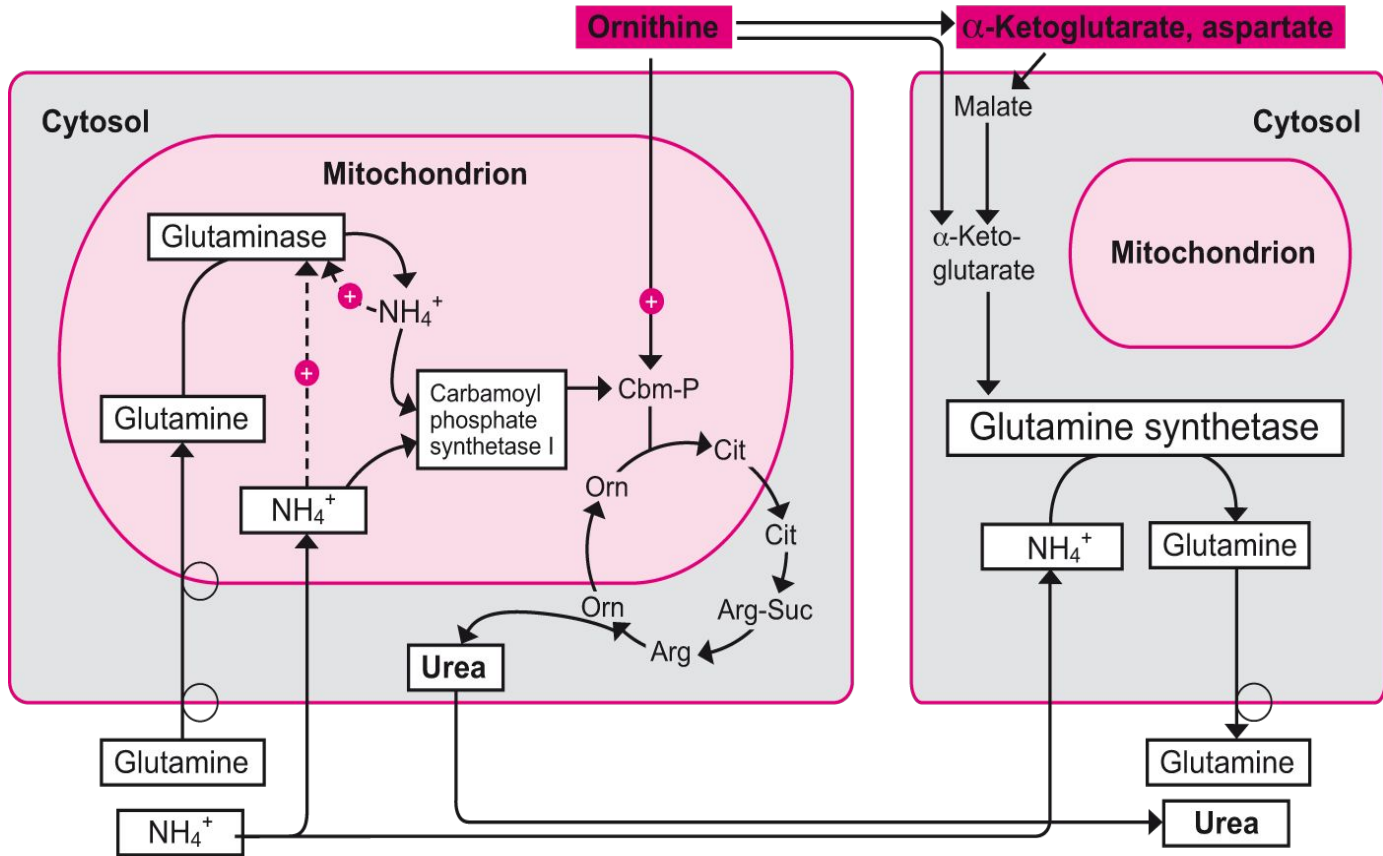
L-орнитин-Ласпартат (Гена-Мерц)

Точки приложения	Механизм действия
Печень	↑ активность карбамоилсинтетазы; ↑ акт-ть глютаминсинтетазы в перивенозных гепатоцитах
Мышцы	↑ активности глютаминсинтетазы в печени ↓ распад мыш. ткани
Головной мозг	уменьшение отека мозга

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОРНИТИН-АСПАРТАТА (ОА)

Periportal hepatocyte

Perivenous hepatocyte



+ aktiviert

ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

ГЕПА-МЕРЦ

Формы выпуска

- Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь №30 (отпускается без рецепта)
- Концентрат для приготовления раствора для инфузий №10



ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

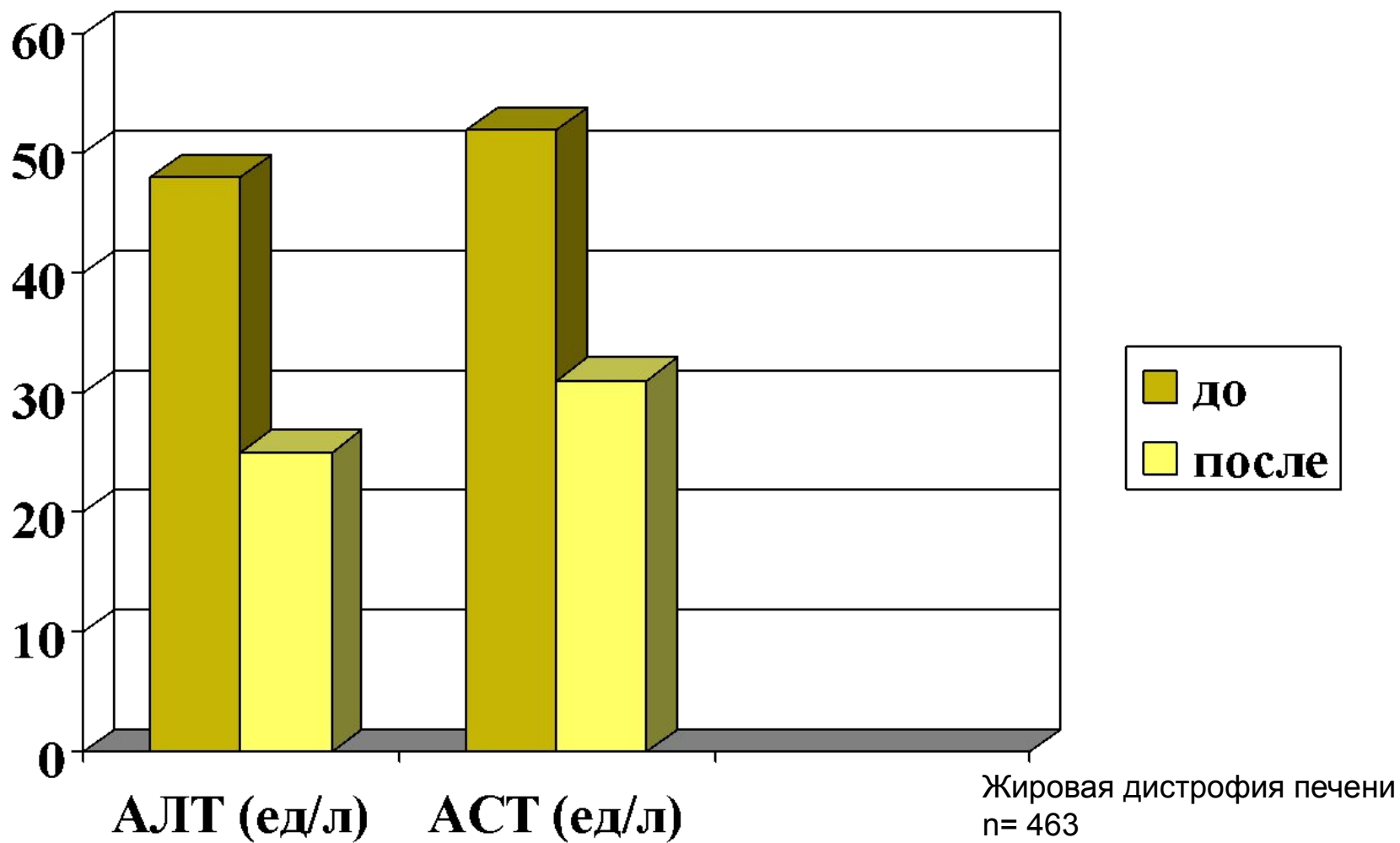
ГЕПА-МЕРЦ

Схема введения препарата:

- I этап:** 7-10 в/венных капельных вливаний от 20 до 40 г. в сутки, растворенного в 500 мл изотонического р-ра при скорости введения не быстрее 6-10 капель в минуту.
- II этап:** пероральный прием по 18 г. в сутки (по 6 г. 3 р.) до полной регрессии симптомов ПЭ.
- III этап:** длительный (6 мес.) профилактический прием по 9 г. в сутки (по 3 г. 3 р.)

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ Гепэ-Мерца

- аспартат, действуя на рецепторы, повышает проницаемость мембран для ионов калия и магния;
- стабилизация заряда мембран;
- повышение устойчивости клеток к различного рода повреждающим факторам, включая активные формы кислорода



ВЛИЯНИЕ НА БЕЛКОВО-СИНТЕТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ

ГЕПА-МЕРЦ

- ✓ Стимулирует биосинтез белков
- ✓ Способствует увеличению мышечной массы у пациентов с заболеванием печени

АНАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГЕПА-МЕРЦ

ГЕПА-МЕРЦ

- Увеличивает биосинтез аминокислот
- Увеличивает биосинтез нуклеиновых к-т
- Стимулирует биосинтез белка

Синтез белка в мышцах у больных циррозом печени на фоне приема Гепат-Мерц и плацебо

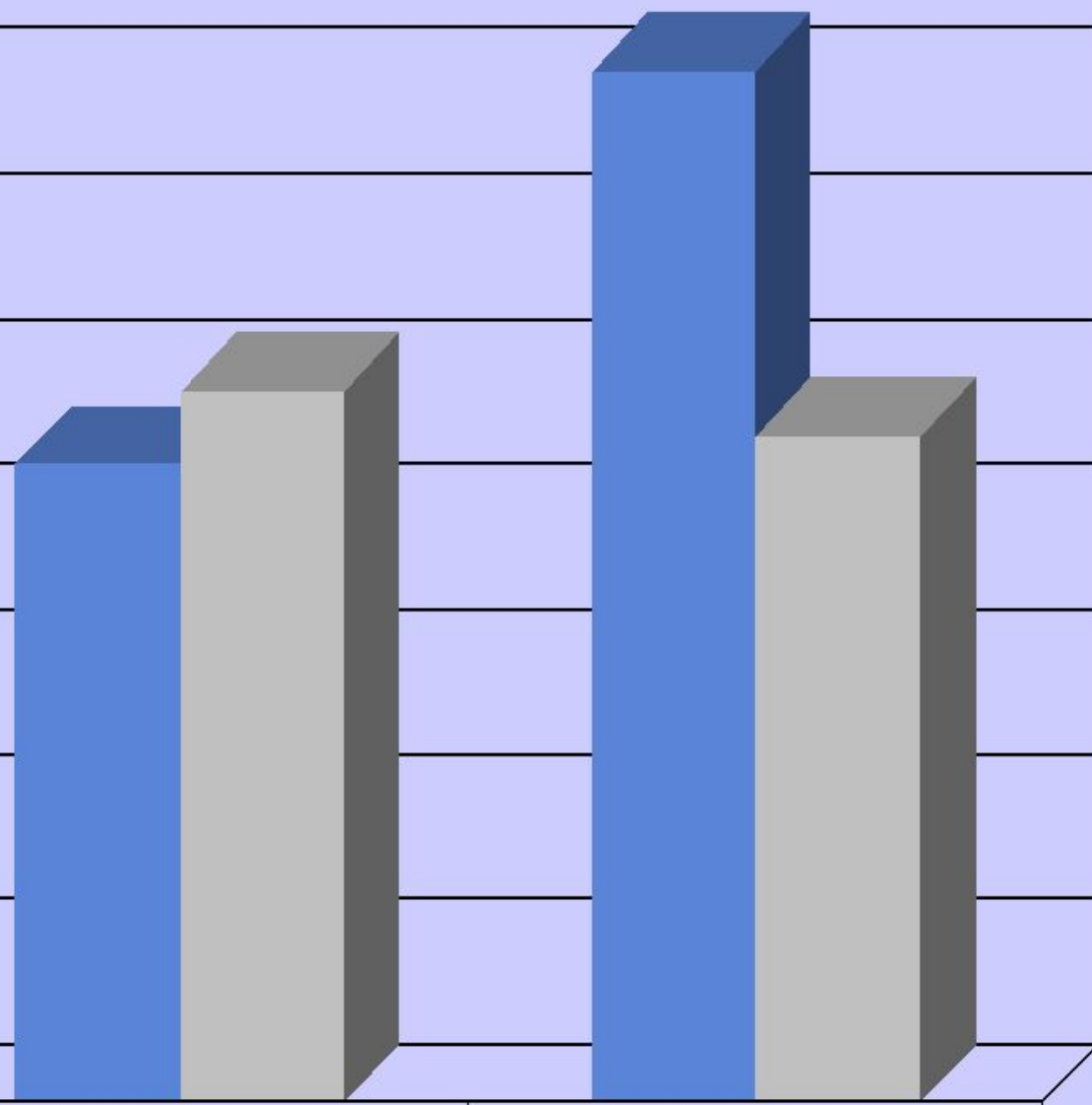
Синтез белка, %/ч

0,08
0,07
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0

Гепат-Мерц
Плацебо

День 1

День 7



ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

Препараты, уменьшающие тормозные процессы в ЦНС:

ФЛУМАЗЕНИЛ

антагонист бензодиазепиновых рецепторов.

Механизм действия:

- снижает центральные психомоторные эффекты, возбуждение;
- нейтрализует снотворно-седативное действие;
- восстанавливает самостоятельное дыхание, сознание (в случаях передозировки бензодиазепинов).

Назначается в/венно струйно в дозе 0,2-0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч. После улучшения – перорально в дозе 50 мг/ч.

ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

Альтернативные препараты для лечения ПЭ:

■ 2-звеньевые аминокислоты (ВСАА)

Механизм действия:

- *уменьшение белкового катаболизма в печени и в мышцах;*
- *улучшение обменных процессов в головном мозге.*

■ Препараты цинка

■ Трансплантация печени

ЛЕЧЕНИЕ ПЭ
(ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЭ
ПО КРИТЕРИЯМ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ)

Эффек-ть доказана	Недостаточно	Эффек-ть не доказана
Белки растит. происх-я	Лактулоза (per os)	Lactobacillus
Клизмы с лактулозой	Неомицин	Levodopa
L-орнитин-L-аспартат	Метронидазол	Bromocriptine
BCAA (per os)	Рифаксемин	Ornithine ketoglutarate
Возможно рифаксемин	Zinc	H. pylori eradication
Transplantation	Флумазенил	
	BCAA в/в	
	Бензоат	

Kircheis G, Haussinger D. J.Gastroenterol. and Hepatol. 17: S 260-267, 2002

Возможность выживания пациентов с циррозом печени

