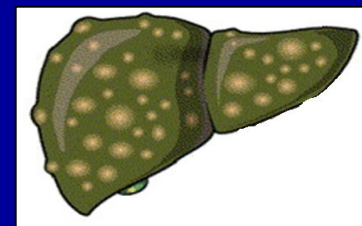


Острая и хроническая
печёночная
недостаточность при вирусных гепатитах

С.Б.Ляпустин



Желтуха –

признак высокой концентрации

билирубина в крови –

окрашивание в желтый цвет кожи и

слизистых в результате отложения

билирубина в тканях в связи с

нарушением динамического равновесия

между скоростью его образования и

выделения

Обмен билирубина

Распад Эр,
гемоглобина
в РЭС

80-90%

Непрямой билирубин

10-20%

Гем-
содержащие
вещества

Захват билирубина гепатоцитами,
транспорт в клетке

Конъюгация с глюкуроновой, серной и др. кислотами,
образование прямой фракции билирубина

Выделение прямого билирубина в жёлчные канальцы,
в составе жёлчи - в жёлчный пузырь, в 12-п кишку,
с дальнейшим пассажем по кишечнику



бактериальные
дегидрогеназы



Всасывание уробилиногена,
реэкреция в жёлчь
или расщепление в печени,
выделение с мочой
(до 4 мг\сут)

Выделение стеркобилина
(60-250 мг\сут) с фекалиями

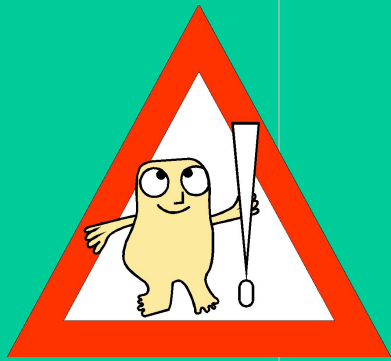
Инфекционные агенты, наиболее часто вызывающие поражение печени

- **Бактерии** (сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, стафилококки, гонококки, листерии, клостридии и др.)
- **Спирохеты** (лептоспириты, трепонемы и др.)
- **Вирусы** (вирусы гепатитов А, В, С, Д, Е, G, TTV, SEN, ЦМВ, ЭБВ, ВПГ, ВВЗ, вирусы геморрагических лихорадок, кори, краснухи, аденовирусы, В-19 парвовирусы и др.)
- **Простейшие** (амебы, малярийные плазмодии, лейшмании, токсоплазмы и др.)
- **Грибы** (кандиды, аспергиллы, криптококки и др.)

Проявления дисфункции печени:

<p>Синдром цитолиза</p> <ul style="list-style-type: none">• АСТ ↑• АЛТ ↑• ЛДГ ↑• Гипертермия• Интоксикационный синдром	<p>Синдром холестаза</p> <ul style="list-style-type: none">• ЩФ ↑• Билирубин прямой ↑• ГГТ ↑• ХС ↑ (β-ЛП)• Желтуха• Кожный зуд• Брадикардия• Темная моча, светлый кал
<p>Синдром синтетической недостаточности</p> <ul style="list-style-type: none">• Белок ↓ в т.ч. Альбумин ↓• Фибриноген ↓• Протромбин ↓• геморрагический синдром• отечно-асцитический синдром	<p>Синдром детоксикационно недостаточности</p> <ul style="list-style-type: none">• NH_4^+ ↑• Гормоны (альдостерон) ↑• Печеночная энцефалопатия• Гипер-Na-емия• Жажда• Пальмарная эритема
<p>Мезенхимально-воспалительный синдром</p> <ul style="list-style-type: none">• СОЭ ↑• С-реактивный белок ↑• Фибриноген ↑• α2- и γ-глобулины ↑• Тимоловая проба ↑• Гипертермия• Лимфаденопатия• Спленомегалия	<p>Иммуно-воспалительный синдром</p> <ul style="list-style-type: none">• АТ к гладкой мускулатуре• АТ к ДНК• Панцитопения• Кожные высыпания• Артриты, артралгии

Острая печеночная недостаточность



Ведущими синдромами недостаточности, определяющими тяжесть состояния и прогноз развития заболевания являются *геморрагический синдром синдром печеночной энцефалопатии !*

Диагностика печеночной энцефалопатии

- **Сознание**
- **Поведение**
- **Интеллект**
- Неврологический статус
 - тремор
 - изменение почерка
 - психометрические тесты



Тест связи чисел

Ф.И.О. пациента	Дата
№ и/б	Время теста сек.

Возраст (годы)	Время выполнения теста (секунды)	Стандартное отклонение (секунды)
20-30	30	7
31-40	33	9
41-50	40	10
51-60	45	9
61 и старше	46	12

ТСЧ (секунды)	Стадия
30-45	Латентная
46-60	Первая
61-80	Вторая
Более 80	Вторая-третья

Инструментальные и лабораторные

Grade	Clinical findings	Asterixis	EEG
I	Changes in behavior, euphoria, depression, mild confusion	+/-	Triphasic waves
II	Inappropriate behavior, lethargy, moderate confusion	+	Triphasic waves
III	Marked confusion, somnolence	+	Triphasic waves
IV	Coma	-	Delta waves



- Магнитно-резонансная спектроскопия



Минимальная печеночная энцефалопатия

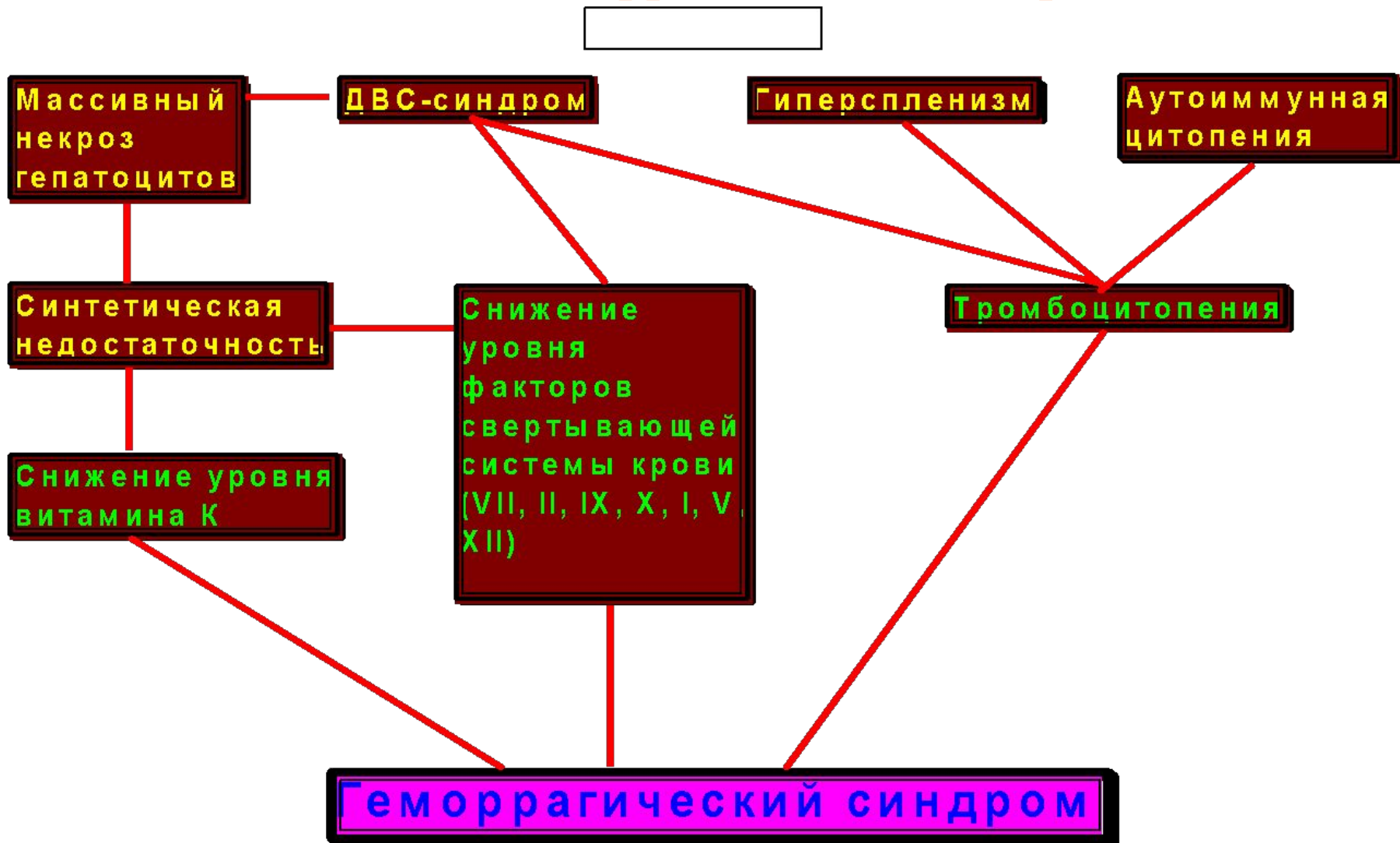
- Встречается у 32-85% больных циррозом печени

**Признаки
минимальной
печеночной
энцефалопатии**

- *Нарушение зрительного восприятия*
- *Снижение внимания и памяти*
- *Замедление процесса мышления*
- *Нарушение концентрации внимания*
- *Снижение работоспособности*
- *Снижение скорости реакции*
- *Раздражительность*

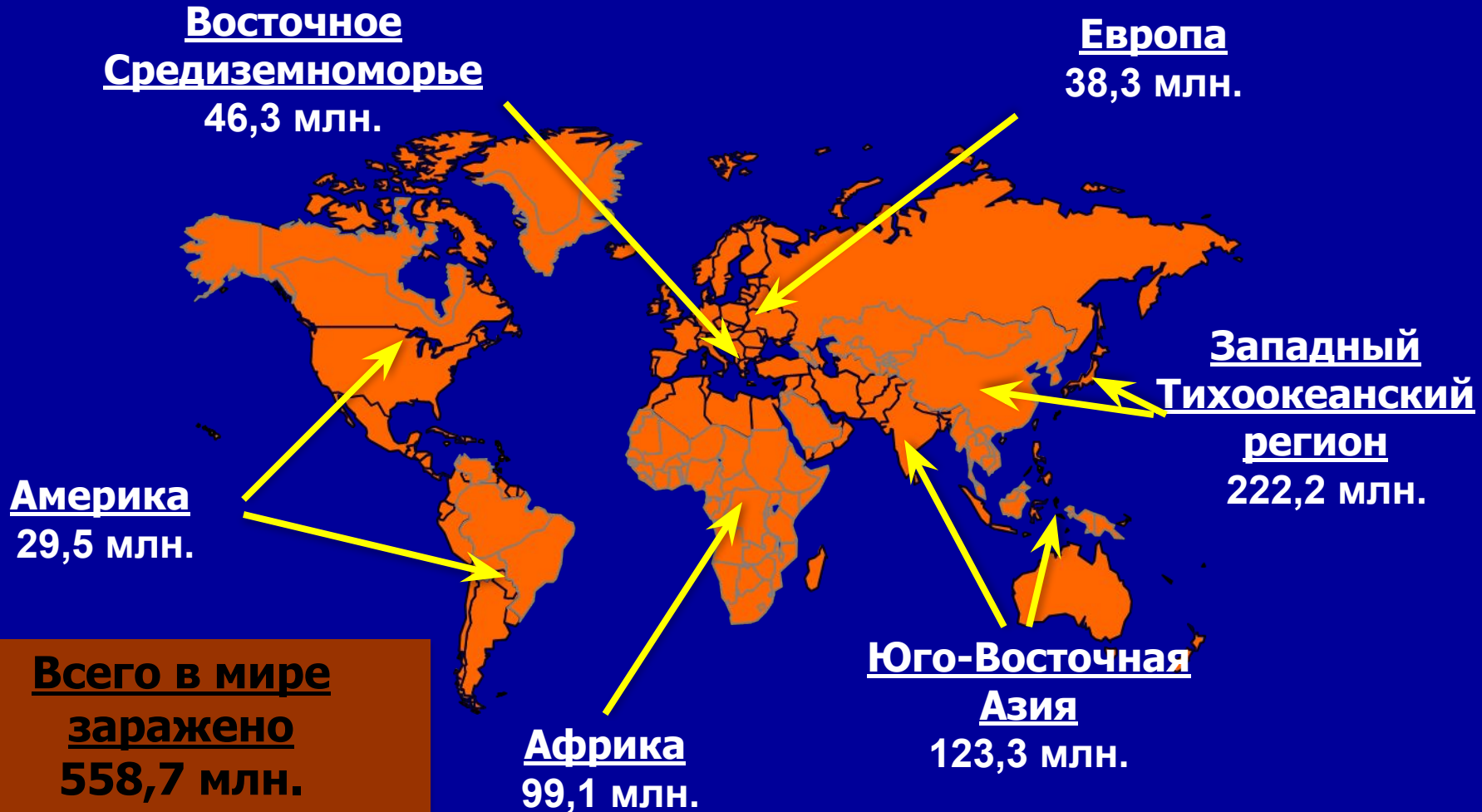
Острая печеночная недостаточность

Патогенез геморрагического синдрома.



Распространенность вирусных гепатитов

Количество человек



Распространенность вирусного гепатита В

Количество человек

Восточное
Средиземное
HBV 25,4 млн.

Более 240 миллионов человек имеют хронические (длительные) инфекции печени. Около 780 000 человек ежегодно умирает от острых или хронических последствий гепатита В.

Информационный бюллетень ВОЗ, июнь 2014

Европа
/ 29,4 млн.

Западный
Тихоокеанский
регион
HBV 160,0 млн.

Америка
HBV 16,4 млн.

Всего в мире
заражено
HBV 389,0 млн.

Африка
HBV 67,2 млн.

Азия
HBV 91,0 млн.

Заболеваемость в России



Выявление случаев	на 100 000/год
Носительства НВУ-инфекции	95,7 (2000) – 42,6 (2007)
Острого гепатита В	43,3 (1999) – 5,3 (2007)
Хронического гепатита В	5,2 – 7,5

Шахгильдян И.В. и соавторы

www.hepatit.ru, www.liver.ru

www.allrussia.ru/images/map.gif www.gastro.ru

HBV - инфекция

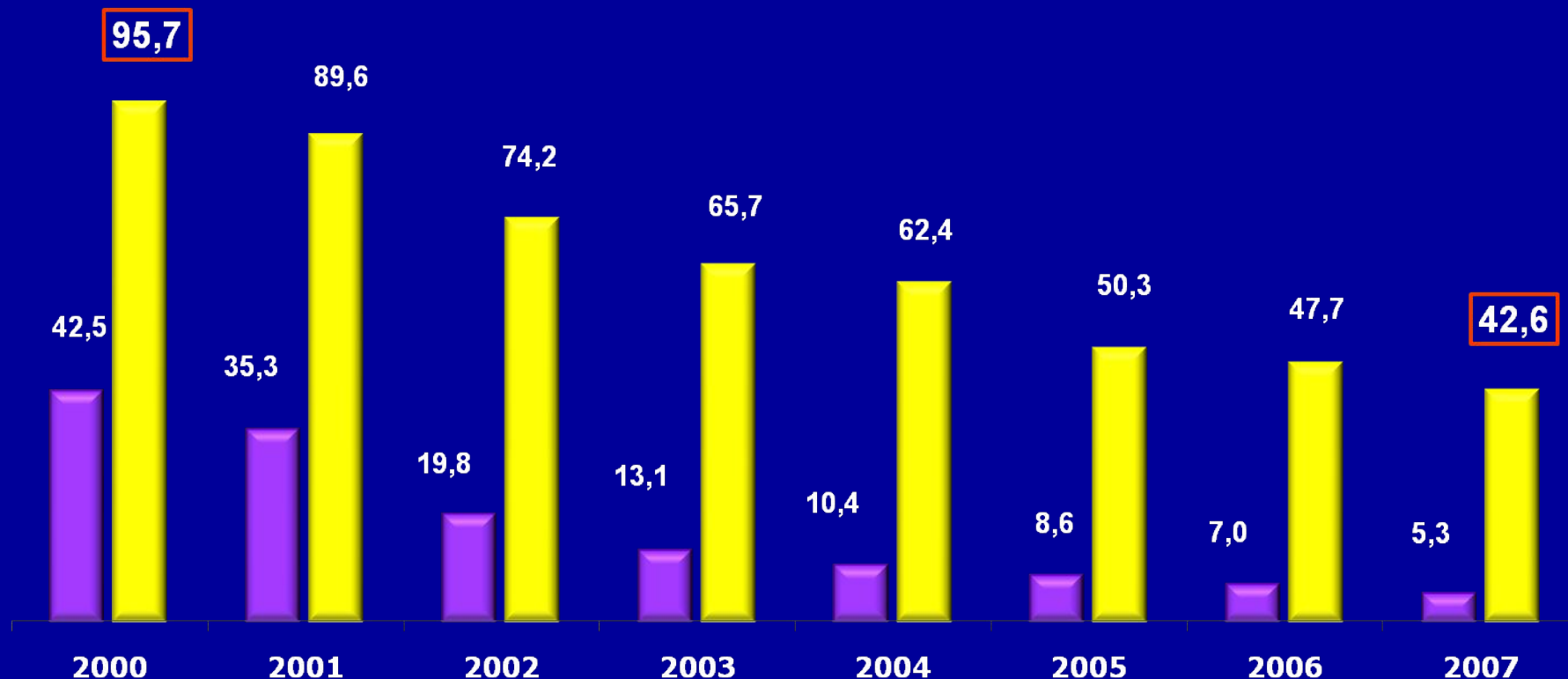
Источник инфекции

- Больные острым гепатитом В 4 - 6%
- Носители HBV – инфекции и больные хроническим гепатитом В 90 – 96%

Пути и факторы передачи инфекции

- Вертикальный путь 1 - 35%
 - Переливание крови 0,3 – 0,9%
 - Медицинские манипуляции 2,3 – 6,0%
 - Половые контакты 17,0 – 52,0%
 - Наркоманы 16,0 – 35,0%
- (32-63% до 2003)

Заболеваемость ОГВ и регистрация впервые выявленного носительства HBV 1999-2007гг (100 тыс.нас. в год)

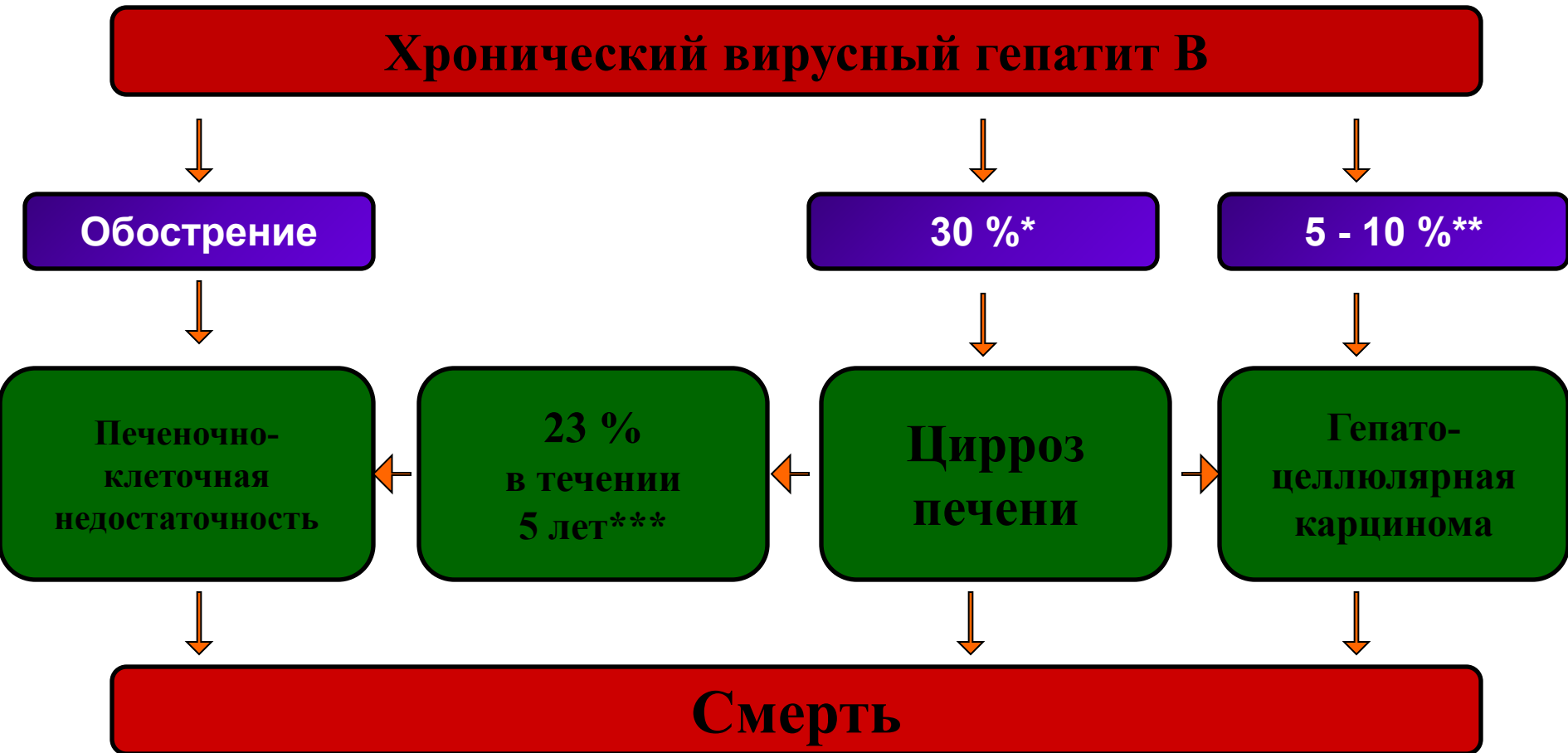


■ Острый гепатит В
■ Носители HBV

N= 7520
N=60781

Шахгильдян И.В. и соавторы
www.hepatit.ru, www.liver.ru
www.gastro.ru

Естественное течение хронического гепатита В

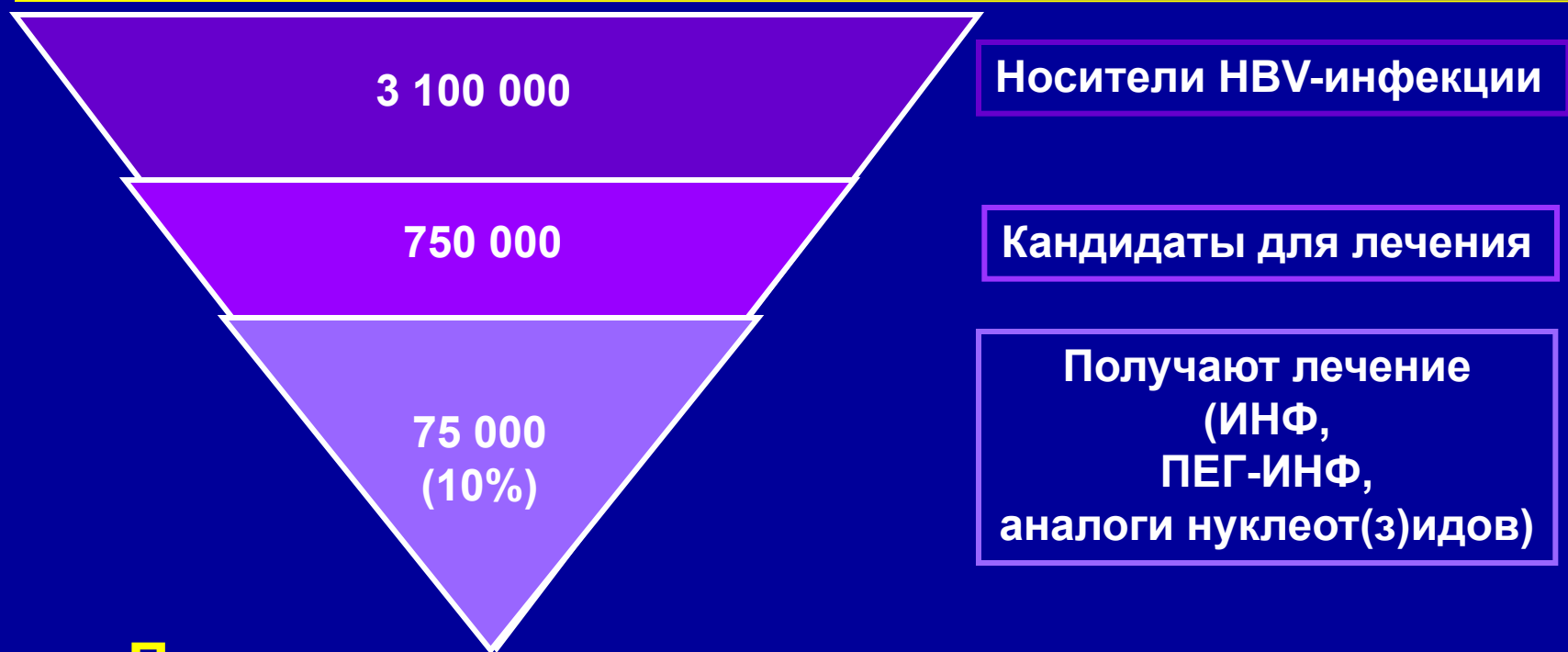


* Torres J et al. *Gastroenterology* 2000 ; 118:S83 – S103

** Fattovich G et al. *Hepatology* 1995; 21:77-82

*** Perrillo RP et al. *Hepatology* 2001; 33:424-32

Лечение хронического гепатита В в России



Препараты, зарегистрированные для лечения HBV-инфекции в России

- Стандартные ИНФ
- ПЕГ ИНФ (a2a и a2b)
- Аналоги нуклеат(з)идов (Ламивудин, Энтекавир, Телбивудин)

Лечение



Современное лечение

- ИНФ
- ПЕГ - ИНФ
- Аналоги нуклеот(з)идов

Альтернативное лечение

- Эссенциале
- Силибинин
- Урсодезоксихолевая кислота
- Глицирризиновая кислота
- Лечение травами

Распространенность вирусного гепатита С

Во всем мире хронической инфекцией гепатита С страдают 130–150 миллионов человек.

У значительного числа лиц с хронической инфекцией разовьется цирроз или рак печени.

Ежегодно от связанных с гепатитом С болезней печени умирают 350 000-500 000 человек.

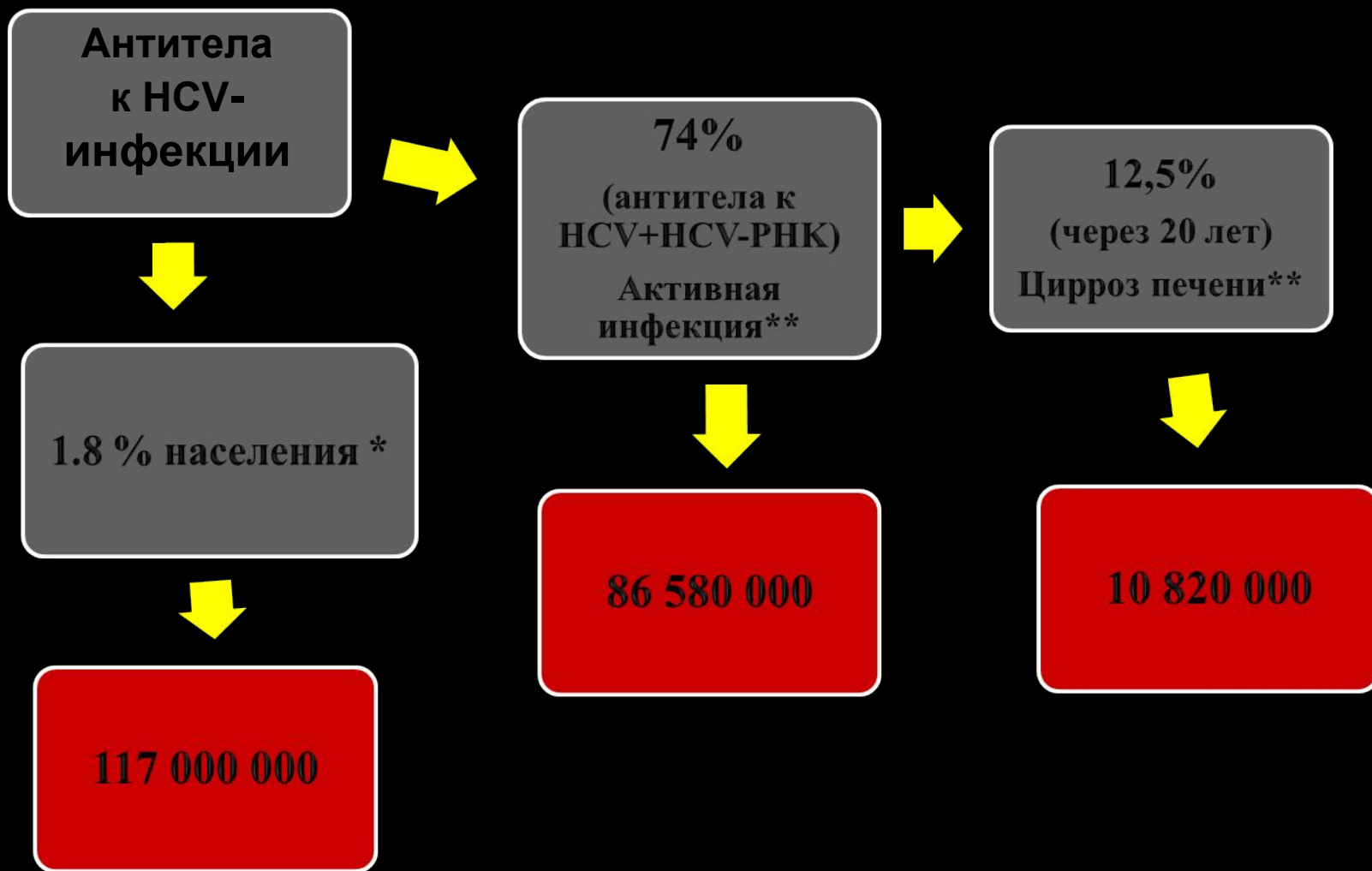
Гепатит С можно излечить противовирусными препаратами, однако доступ к диагностике и лечению является низким.

А
НСV Антивирусное лечение приносит успех в 50–90% случаев в зависимости от используемого лечения и по имеющимся данным также сокращает развитие рака и цирроза печени.

Н В настоящее время вакцины от гепатита С не существует, но в этой области ведутся научные исследования.

Информационный бюллетень ВОЗ, апрель 2014

Течение HCV-инфекции



Исходы течения цирроза печени НСV-этиологии (ежегодно в мире)



.....

7. Лечение теллапревиром или боцепревиром

Для лечения хронической инфекции ВГС первого генотипа рекомендуются противовирусные препараты прямого действия теллапревир или боцепревир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином, а не одни лишь пегилированный интерферон и рибавирин (условная рекомендация, среднее качество фактических данных).

8. Лечение софосбувиром

При инфекции ВГС 1-го, 2-го, 3-го и 4-го генотипов рекомендуется применять софосбувир в сочетании с рибавирином с пегилированным интерфероном или без него (в зависимости от генотипа ВГС) вместо только пегилированного интерферона и рибавирина или решения не проводить лечения лиц с непереносимостью интерферона (обоснованная рекомендация, высокое качество фактических данных).

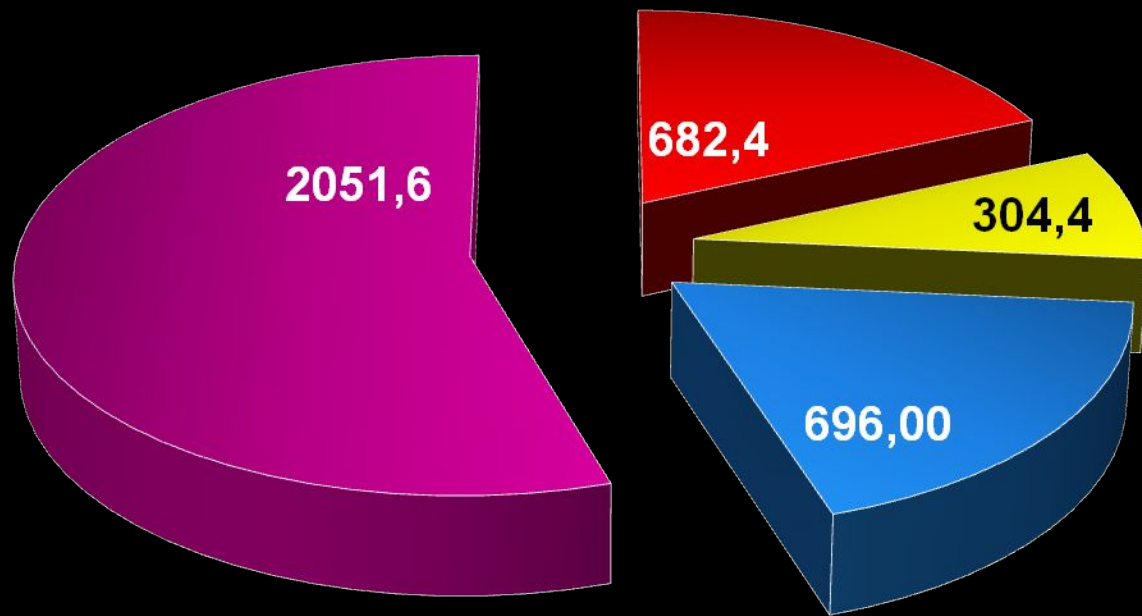
9. Лечение симепревиром

Лицам с инфекцией ВГС генотипа 1b и лицам с инфекцией ВГС генотипа 1a без полиморфизма Q80K рекомендуется симепревир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином, а не одни лишь пегилированный интерферон и рибавирин (обоснованная рекомендация, высокое качество фактических данных).

Примечание: рекомендации 8 и 9 были сделаны без учета использования ресурсов, поскольку на момент составления этой рекомендации информация о ценах имелась лишь по Соединенным Штатам Америки.

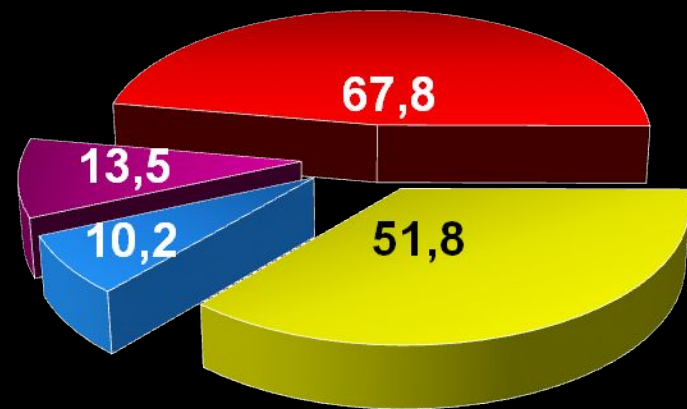
Экономический ущерб гепатитов В и С в Российской Федерации в год

Ущерб на все случаи, млн. руб.



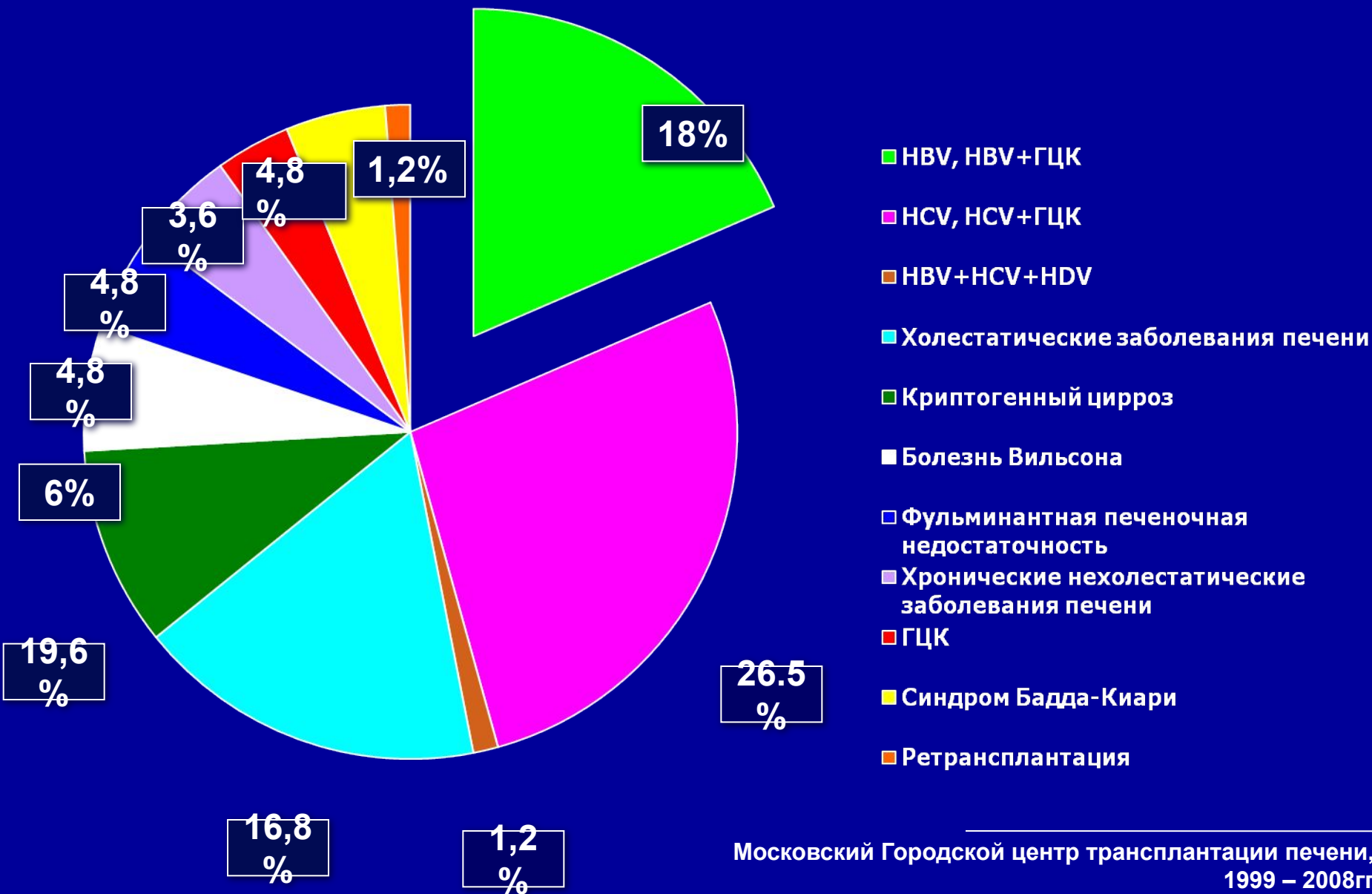
- Вирусный гепатит В
- Вирусный гепатит С
- Носители вируса гепатита В
- Носители вируса гепатита С

Ущерб на один случай, тыс.руб.



*Рассчитано в лаборатории эпидемиологического анализа ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ / [www.rosпотребнадzor.ru/](http://www.rosпотребнадзор.ru/) last access 05/05/08.

Трансплантация печени, Москва, 1999-2008гг

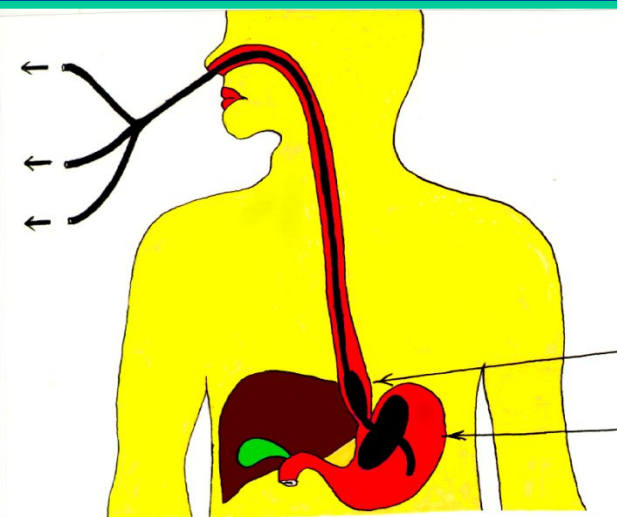


Факторы, которые влияют на принятие решения о лечении ИНФ-ми



Осложнения цирроза печени

- Энцефалопатия (30% - причина смерти больных ЦП)
- Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (40% - причина смерти больных ЦП)
- Асцит - 50 % больных ЦП с 10-летним анамнезом заболевания
- Гепаторенальный синдром – 40 % больных ЦП с асцитом с 5-летним анамнезом заболевания
- Гипонатриемия разведения – 35 % больных ЦП
- Спонтанный бактериальный перитонит – 7-30 % больных ЦП с асцитом





Принципы интенсивной терапии больных с печеночной недостаточностью

*«Всегда поступай правильно.
Это осчастливит одних и
поразит всех остальных».*

Марк Твен



Определение:

Печеночная недостаточность - симптомокомплекс, характеризующийся нарушениями функций печени разной степени выраженности вследствие острого или хронического повреждения ее паренхимы (гепатоцитов).

ОПечН - это клинический синдром, развивающийся в результате массивного некроза гепатоцитов, вызванного различными причинами и проявляющегося внезапным тяжёлым нарушением функции печени [С.Д.Подымова, 1993]

Частота ОПечН – 5 случаев на 6000 госпитализаций [Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2002, 2006.]

ХПечН - синдром, свойственный поздним стадиям цирроза печени, а также состояниям после операций портосистемного шунтирования [С.Д.Подымова, 1993]

Table 2 The most common causes of acute liver failure in the USA (adapted from [8])

Cause	
Acetaminophen	46 %
Indeterminate/including seronegative	15 %
Drug induced liver injury (non-acetaminophen)	12 %
Hepatitis B	7 %
Autoimmune	6 %
Ischemia	5 %
Hepatitis A	2 %
Wilson Disease	1 %
Pregnancy	<1 %
Budd-Chiari	<1 %
Other	5 %



Печеночная недостаточность

- Эндогенная (печеночно-клеточная)
- Экзогенная (шунтовая)
- Смешанная (ЦП)

*Печеночная недостаточность =
желтуха + коагулопатия + ПЭ*

- острая: короткий анамнез, присоединение печеночной энцефалопатии (ПЭ) в течение 26 (8) недель с момента появления желтухи, удовлетворительное состояние питания, уменьшение размеров печени

- хроническая: длительный анамнез, нарушения трофики, большая плотная печень, признаки портальной гипертензии, «печеночные стигмы»



Cirrhosis of the liver





Время лечит?

Острая печёночная недостаточность

- Фульминантная (сверхострая) – присоединение ПЭ в течение 1 недели с момента появления желтухи – выживаемость 30-40%
- Острая – ПЭ в течение от 8 дней до 4 недель – выживаемость 5-10%
- Подострая – ПЭ в течение от 5 до 26 недель – выживаемость 10-20%

[Шульпекова Ю.О. Острая печеночная недостаточность. Гепатологический форум. 2008. 2. 12-18.]



Клиника

- Диспепсия
- Общая слабость
- Желтуха
- Геморрагический синдром
- Печеночная энцефалопатия (токсическая теория, теория ложных трансммиттеров, теория усиленной ГАМК-ергической передачи)
- Изменение размеров печени
- \uparrow АЛТ и АСТ, АЛТ $>$ АСТ
- \downarrow ПТИ $<$ 50%
- \downarrow альбумина
- Проявления портальной гипертензии



Классификация ПЭ West-Heven с изменениями

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменен Снижение способности к управлению сложными механизмами (а/м)	Изменения психометрические тестов
Стадия 1	Сонливость + нарушение ритма сна	Снижение внимания, концентрации, забывчивость, эйфория, нарушение концентрации	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия 2	Сонливость, апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия, дизартрия
Стадия 3	Сопор	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, патологические знаки, спастичность
Стадия 4	Кома	Отсутствует	Децеребрационная ригидность, арефлексия, гипотония

Классификация цирроза печени по Чайльд-Пью

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряжённый, плохо поддается лечению
Энцефалопатия	Нет	Лёгкая (I—II)	Тяжёлая (III—IV)
Билирубин мкмоль/л(мг%)	менее 34 (2,0)	34—51 (2,0—3,0)	более 51 (3,0)
Альбумин, г	более 35	28—35	менее 28
Питание	Хорошее	Среднее	Сниженное

Класс цирроза выставляется в зависимости от суммы баллов по всем параметрам. Сумма баллов 5—6 соответствует классу А, при сумме 7—9 — класс В, а при общей сумме в 10—15 баллов выставляется класс С.

Стадии фиброза печени по шкале Knodell, Метамир и Исхак

Баллы	Knodell	Ishak	METAVIR
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Мостовидный фиброз - портопортальные или портоцентральные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами	Цирроз
5	-	-	-
6	-	Цирроз, вероятный или достоверный	-



ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

1. Повышенное поступление белка: белковая диета, желудочно-кишечное кровотечение
2. Повышенный катаболизм белка: дефицит альбумина, гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкагонемия
3. Снижение детоксицирующей функции печени: алкоголь, лекарства, экзо- и **ЭНДОТОКСИНЫ**, инфекция, запоры
4. Повышенная индукция TNF- α
5. Повышенное связывание ГАМК-рецепторов: производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина
6. Метаболические нарушения: ацидоз, азотемия, гипогликемия
7. Электролитные нарушения: снижение калия, натрия и магния, повышение марганца
8. Циркуляторные нарушения: гиповолемия, гипоксия.
9. Подавление синтеза мочевины: диуретики, снижение цинка, ацидоз



Ожидаемые осложнения ПН

- Отёк мозга
- Дыхательная недостаточность: респираторный алкалоз, ПЭ III-IV → ИВЛ
- Нарушения кровообращения: относительная гиповолемия, гипотензия, брадикардия
- Почечная недостаточность: преренальная, ренальная
- Коагулопатия: геморрагический синдром ± тромбоцитопения
- Расстройства КОС: метаболический алкалоз; при развитии почечной недостаточности → метаболический ацидоз; в тяжелых случаях лактоацидоз
- Инфекционные осложнения: транслокация через кишечную стенку, инвазивные процедуры, нозокомиальные инфекции
- Стрессовые язвы ЖКТ – фатальные кровотечения
- Напряжённый асцит



	Causes	Medication	Doses
• Вирус инте нукле	Acetaminophen	Activated oral charcoal N-acetylcysteine (oral/IV)	1 g/kg 150 mg/kg loading dose, 50 mg/kg for 4h, 100 mg/kg for 20h
	Mushroom	Silibin	20-50 mg/kg/day
• Отра желу энте ацет	Acute HBV	Lamivudine Entecavir Tenofovir	100-300 mg/day 0.5-1 mg/day 245 mg/day
	Pregnancy	Delivery	
• Отра высс + фо сили	Autoimmune	Prednisolone	1-2 mg/kg/day
	Budd-Chiari syndrome	TIPS/surgical shunt	
	HSV	Acyclovir	3 x 10 mg/kg/day





Принципы патогенетической терапии

1. УСТРАНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ТРИГГЕРНЫХ ФАКТОРОВ: остановка кровотечения, нормализация электролитных нарушений и кислотно-щелочного равновесия, устранение действия эндотоксинов, ликвидация инфекции и др.
2. ДИЕТА: ограничение поступления белка с пищей до 40-60 г/сут (0,6 г/кг массы тела), растительные протеины, калорийность пищи до 1800-2500 ккал/сут
3. ТЕРАПИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
 - Уменьшение всасывания аммиака из кишечника: высокие сифонные клизмы, деконтаминация кишечника (рифаксимин и др.), лактулоза
 - Уменьшение содержания аммиака в крови: L-орнитин-L-аспартат (Гепта-Мерц), глютаминовая кислота
 - Стимуляция синаптической передачи и подавление синтеза ложных нейротрансмиттеров: разветвлённые аминокислоты (аминостерил-гепа, гепастерил), адеметионин (Гептрал)
 - Подавление активности ГАМК-рецепторов: флумазенил
4. КОРРЕКЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА: свежезамороженная плазма! Викасол? Этамзилат?
5. КОРРЕКЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАРУШЕНИЙ: К-содержащие растворы, спиронолактон
6. АЛЬБУМИН
7. ПРОФИЛАКТИКА ЖК-КРОВОТЕЧЕНИЙ



Ведение пациентов с портальной гипертензией и асцитом

- Неселективные β -блокаторы
- вазопрессин \pm нитроглицерин, октреотид
- При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода: механическая тампонада, эндоскопическое лигирование, трансъюгулярное шунтирование
- Профилактика стресс-язв
- При асците: бессолевая диета, спиронолактон + фуросемид
- Напряжённый асцит: лапароцентез



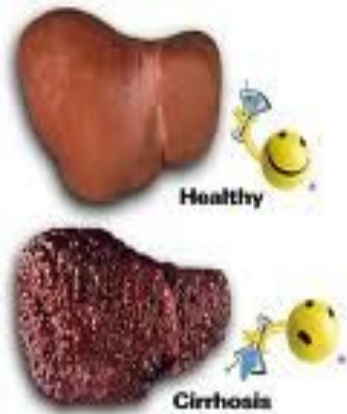


Синдром внутрипеченочного холестаза: адеметионин (Гептрал), УДХК



Нужны ли ГК?

Аутоиммунный гепатит: ГК + цитостатики



Алкогольный гепатит: ГК + пентоксифиллин + гептрал + антитела к ФНО- α

Острый вирусный гепатит В ?



Методы экстракорпоральной детоксикации

- Высокообъемный плазмаферез?
- Гемосорбция?
- MARS !



- Prometheus !!!





Показания к ортотопической трансплантации

Table 3 Guidelines on when to refer to specialist liver transplant centers (from [15])

Acetaminophen toxicity		
Day 2	Day 3	Day 4
Arterial pH < 7.3 PT > 50s (INR > 3.0) Oliguria Creatinine > 200 µmol/l (2.26 mg/dl) Hypoglycemia	Arterial pH < 7.3 PT > 75s (INR > 4.4) Oliguria Creatinine > 200 µmol/l (2.26 mg/dl) Encephalopathy Severe thrombocytopenia	PT > 100s (INR > 6.0) Progressive rise in PT Creatinine > 300 µmol/l (3.4 mg/dl) Encephalopathy Severe thrombocytopenia
All other etiologies		
Hyperacute	Acute	Subacute
Encephalopathy Hypoglycemia PT > 30s (INR > 2.0) Renal failure Hyperpyrexia	Encephalopathy Hypoglycemia PT > 30s (INR > 2.0) Renal failure	Encephalopathy Hypoglycemia PT > 20s (INR > 1.5) Renal failure Hyponatremia Shrinking liver volume on CT

INR: international normalized ratio; PT: prothrombin time; CT: computed tomography

«Не забирайте свои органы на небо, они вам там не нужны!»
(Католическая церковь Испании)



“It is amazing what little harm doctors do when one considers all the opportunity they have.”

«Поразительно, как мало вреда причиняют врачи, учитывая их возможности»

Марк Твен