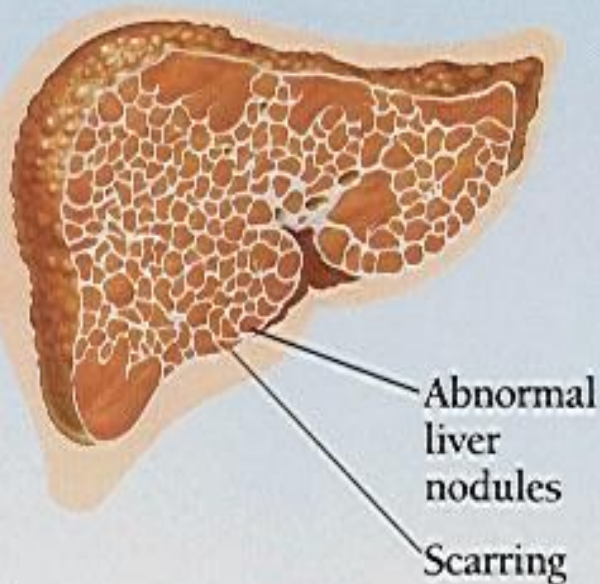


Цирроз печени

Early cirrhosis



и.н., доцент кафедры внутренних
болезней №2
Вырва Полина Владимировна

Циррозы печени (ЦП) определение

ЦП – хроническое диффузное заболевание печени, заключающееся в структурной перестройке её паренхимы в виде узловой трансформации и фиброза, появления шунтов между портальной венной и центральными венами в обход гепатоцитов с развитием портальной гипертензии и нарастающей печеночной недостаточности.

ЦП – это финальная стадия хронических диффузных заболеваний печени, в частности гепатитов.

Вследствие нарушения венозного оттока из печени

синдром Бадда-Киари
вено-окклюзионная болезнь
констриктивный перикардит
кардиальный фиброз/цирроз



Вирусный
(В,С,D)



Алкогольный



Криптогенный



Этиологические
факторы цирроза
печени

Лекарственный



Аутоиммунный



В исходе
неалкогольного
стеатогепатита



Метаболический



болезнь Вильсона-Коновалова
наследственный гемохроматоз
дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина

Холестатический



первичный билиарный цирроз
первичный склерозирующий холангит
вторичный билиарный цирроз

Патогенез цирроза печени

Пусковой момент –
повреждение гепатоцита в результате воздействия
различных этиологических факторов

Некроз гепатоцитов и воспалительная реакция

Стимуляция избыточного фибропластического процесса –
образуются соединительнотканые септы

Формирование узлов регенерации,
сдавливающих сосуды и усугубляющих нарушения кровоснабжения,
ишемию и некроз гепатоцитов

Сдавление разветвлений воротной вены, портальная гипертензия
Развитие необратимых изменений
некроз (circulus vitiosus)

Клинические основы диагностики цирроза печени

Неровный край печени и ее выраженная плотность при пальпации



Синдром “малых” печеночных признаков



Синдром портальной гипертензии



Синдром печеночно-клеточной недостаточности

Синдром “малых” печеночных признаков

- телеангиэктазии (сосудистые “звездочки”)
- пальмарная и/или плантарная эритема
- гинекомастия, атрофия яичек, феминизация облика, импотенция, выпадение волос у мужчин
- нарушение менструального цикла у женщин
- гипертрофия околоушных слюнных желез (симптом “хомячка”)
- расширенная капиллярная сеть на лице (симптом “долларовой” купюры)
- контрактура Дюпюитрена
- ринофима (разрастание кожи носа, преимущественно в области его кончика и крыльев)
- лейконихии (патологическое изменение ногтевой пластинки, симптом которого — белые пятна, полосы (микроскопические пузырьки воздуха между слоями ногтя))
- симптом “барабанных палочек” и “часовых стекол”



Лейконихии

Синдром печеночно-клеточной недостаточности

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Печеночная энцефалопатия	Гипераммониемия
Отечно-асцитический синдром	Гипопротеинемия за счет гипоальбуминемии
Геморрагический синдром	Снижение протромбинового индекса, увеличение протромбинового времени, увеличение частичного тромбопластинового времени
Прогрессирующая желтуха	Гипербилирубинемия
	Снижение уровня холинэстеразы
	Гипохолестеринемия
	Гипогликемия

Печеночная энцефалопатия – потенциально обратимые неврологические и когнитивные симптомы, наблюдающиеся при остром или хроническом поражении печени

Клинические проявления минимальной ПЭ

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

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия ПЭ	Сознание / интеллект	Поведение	Нейромышечные симптомы
Латентная	Без значимых клинических проявлений, но имеются отклонения в психометрических тестах		
I	Снижение концентрации и времени реакции, нарушения ритма сна, сонливость	Личностные изменения	Нарушение тонких двигательных функций
II	Заторможенность, сонливость (апатия)	Значительные изменения личности	Астериксис, смазанная речь
III	Дезориентация, ступор, сомноленция	Странности в поведении, параноя	Гипо- и гиперрефлексия, спастичность
IV	Кома	Отсутствует	Арефлексия, низкий тонус

Патогенез печеночной энцефалопатии

- Воздействие эндогенных нейротоксинов (**аммиак**, фенолы, **продукты распада белков, продукты жизнедеятельности бактерий**, меркаптаны, токсины энтеробактерий, жирные кислоты с короткими цепями)
- Нарушение функции астроглии и функций нейронов вследствие воздействия ложных нейротрансмиттеров (β -фенилэтаноламин, октопамин)
- **Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера**
- Ингибирующие нейротрансмиттерах (γ -аминобутировая кислота)

Факторы, способствующие развитию ПЭ

Нарушения электролитного баланса

Диуретики

Рвота

Диарея

Кровотечение

Варикозно-расширенные вены пищевода и желудка

Гастродуоденальные язвы

Препараты

Психотропные средства

Алкоголь

Инфекции

Спонтанный бактериальный перитонит

Инфекции мочевыводящих путей

Бронхо-легочная инфекция

Запоры

Богатая белками пища

Диагностика ПЭ

МЕД

ТЕСТ НА ЦИФРОВУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

Кулагина С Н
Фамилия, имя, отчество

1952
год рождения

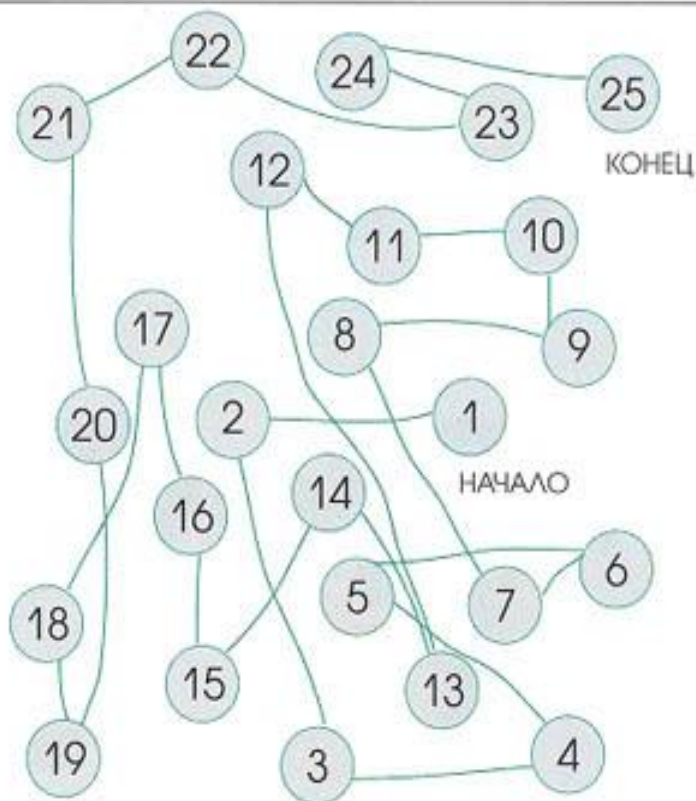
23 01 2001 г
дата рождения

83 сек
время выполнения теста (сек) и высказанная цифра

25
высказанная цифра

Светлана Николаевна
образец почерка (имя, отчество)

Время, сек	Стадия энцефалопатии
< 40	нет энцефалопатии
40-60	латентная энцефалопатия
61-90	I, I-II
91-120	II
121-150	II-III
> 150	III



< 40 – норма
41-60 – 0
61-90 – 1
91-120 – 2
> 120 – 3

Тяжесть печеночно-клеточной недостаточности при циррозе печени по системе Child-Pugh

Признаки	Стадия		
	А	В	С
Билирубин, ммоль/л	<20	20-30	>30
Альбумин, г/л	>35	28-35	<28
Протромбиновое время, сек	1-3	4-6	>6
Стадия печеночной энцефалопатии	Латентная или отсутствует	1-2	3-4
Асцит	-	небольшой	напряженный

Портальная гипертензия

- 1. ПГ I степени – давление 250-400 мм.вод.ст.
- 2. ПГ II степени – давление 400 – 600 мм.вод.ст.
- 3. ПГ III степени – давление более 600 мм.вод.ст.

Синдром портальной гипертензии

- Спленомегалия
- Изолированный асцит (редко в сочетании с цирротическим гидротораксом)
- Расширение венозных коллатералей:
 - ✓ расширение параумбиликальных вен (“голова медузы”)
 - ✓ варикозное расширение вен пищевода и кардиального отдела желудка
 - ✓ варикозное расширение верхних прямокишечных вен
- Портальная гастро-, энтеро- и колопатия
- Расширение воротной и селезеночной вен и реканализация пупочной вены по данным УЗИ

Варикозно-расширенные вены пищевода

- Степень 1 – единичные вены, уменьшающиеся при надавливании на них эндоскопом
- Степень 2 – несколько столбов вен, не сливающихся по окружности пищевода, но не уменьшающихся при надавливании на них эндоскопа
- Степень 3 – вены сливаются по всей окружности пищевода

Осложнения синдрома портальной гипертензии

- “Гиперспленизм”
- Спонтанный бактериальный перитонит
- Формирование грыж (пупочной, белой линии живота и др.)
- Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка
- Геморроидальные кровотечения
- Энцефалопатия
- Гепато-ренальный синдром
- Печеночно-легочный синдром

Диагностика синдрома портальной гипертензии

Физическое обследование	Асцит, спленомегалия, “голова медузы”
Ультразвуковое исследование	Спленомегалия, асцит, расширение вен портальной системы, реканализация пупочной вены
Эзофагогастродуоденоскопия	Варикозное расширение вен пищевода и кардиального отдела желудка, портальная гастро- и энтеропатия
Ректоромано- и колоноскопия	Варикозное расширение верхне-прямокишечных вен, портальная колонопатия
Общий анализ крови	Панцитопения
Лапароцентез	Асцит, спонтанный бактериальный перитонит
Рентгенография органов грудной клетки	Цирротический гидроторакс

Спонтанный бактериальный перитонит

Грам-отрицательная флора

Боль в животе

Лихорадка

Вздутие и напряжение живота

Ослабление перистальтики

Нарастание энцефалопатии

Диагностический парацентез

Признаки	Транссудат	Экссудат
Общий белок	< 20 г/л	> 20 г/л
Общий цитоз	< 500 кл/мкл	> 500 кл/мкл
Нейтрофилы	< 200 кл/мкл	> 200 кл/мкл

Гепато-ренальный синдром –

функциональная почечная недостаточность у больных с портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью

Креатин сыворотки крови более 133 мкмоль/л.

Олиго- или анурия

Сохранная функция канальцевого аппарата:

- ✓ низкая концентрация натрия в моче
- ✓ повышение осмолярности мочи
- ✓ коэффициент соотношения осмолярности мочи к осмолярности плазмы > 1
- ✓ повышение уровня креатинина мочи
- ✓ коэффициент соотношения креатинина мочи к креатинину сыворотки крови > 30

Лечение циррозов печени

Этиотропное:

противовирусная терапия
абстиненция
отмена лекарства

Патогенетическое:

удаление избытка железа и меди
иммунодепрессивная терапия
лечение холестаза

Симптоматическое:

лечение печеночной энцефалопатии
лечение синдрома портальной гипертензии

Базисное лечение цирроза

- Прием урсодезоксихолиевой кислоты: капсулы Урсосан или Урсофальк 0,25 по 0+0+3 к. длительно, принимать вечером после еды.
- Гепатопротекторы – Т. Гептрал 0,4 1т+1т+0 или Фосфоглив по 2к 3 раза в день, в течение – 2 месяцев, курсами 2-3 раза в год, от приема пищи не зависит.
- 1 раз в 3 месяца а/бактериальная терапия по 5-7 дней – амоксициллин 0,25 2т x 4 раза, затем пробиотики: бифиформ 1 x 2 раза 15 дней или бифидумбактерин жидкий – 1 месяц, принимать после еды.
- Пребиотики– Дюфалак (лактолоза) по 1д.л. x 3-4 раза в день до еды.
- Неселективные β -блокаторы – Т.Анаприлин 0,04 1/4т. x 2 раза в день под контролем ЧСС (не менее 55 в минуту) и АД.
- Мочегонные – верошпирон 0,1 1т в день. При снижении диуреза, увеличить дозу верошпирован до 300мг., 2-3 раза в неделю фуросемид 40мг утром натощак. **Контроль диуреза.**

РЕМАКСОЛ® раствор для инфузий (REMAXOL pro infusionibus)

ЛСР-009341/09 от 19.11.2009г.

**Ремаксол - сбалансированный инфузионный раствор,
обладающий гепатопротекторным действием.**

ПОКАЗАНИЯ:

- Нарушения функции печени вследствие острого или хронического ее повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты).
- В комплексном лечении вирусных гепатитов (дополнительно к этиотропной терапии).



Метионин – 0,75 г

Янтарная кислота – 5,280 г

Инозин – 2,0 г

Никотинамид – 0,25 г

N-метилглюкамин – 8,725 г

Натрия хлорид – 6,0 г

Калия хлорид – 0,3 г

Магния хлорид – 0,12 г

Натрия гидроксид – 1,788 г

Вода д/инъекций до 1 л

Механизм действия Ремаксола

янтарная кислота → сукцинатдегидрогеназное/сукцинатоксидазное окисление

↓
синтез АТФ.

Описанный феномен монополизации дыхательной цепи является наиболее энергетически выгодным в условиях гипоксии и соответствует стадиям ее адаптации к гипоксии.

метионин → «печеночный вектор препарата» (70% метаболизируется в печени).

преимущества экзогенного метионина над адеметионином:

- ❑ НЕЗАМЕНИМАЯ АМИНОКИСЛОТА
- ❑ ПРИ ИЗБЫТКЕ ЛЕГКО ВЫВОДИТСЯ С МОЧОЙ
- ❑ ПРЕВРАЩАЕТСЯ В АДЕМЕТИОНИН В ПРИСУТСТВИИ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ.
- ❑ ВОЗМОЖНОСТЬ СУЩЕСТВОВАНИЯ ГОМОЦИСТЕИНОВОГО ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА

Метионина 1) гликолиз (Поддерживающего пул восстановленного глутатиона).
Никотинамид

2) НАД-зависимый участок дыхательной цепи
(Ее первый компонент, наиболее уязвимый)

Рибоксин → аденозин (Являющийся структурным предшественником АТФ)

Гептрал®(Адеметионин): Схемы лечения и дозы

Терапия	Лекарственные формы	Длительность
Парентерально		400-800 мг (1-2 флакона) в/в или в/м 14 дней
Степ-терапия		400-800 мг (1-2 флакона) в/в или в/м 14 дней далее 800-1600 мг (2-4 таблетки) 2-4 недели
Перорально		800-1600 мг (2-4 таблетки) – длительность применения определяется врачом

Инструкции по применению препарата Гептрал®(Адеметионин) лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения от 26.12.2016, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой от 24.08.2016

ГЕПА-МЕРЦ

Состав:

1 ампула содержит 5 г L-орнитина-L-аспартата
5 г гранул содержит 3 г L-орнитина-L-аспартата

Механизм действия Гепат-Мерц:

- нормализует дезинтоксикационную функцию печени
- улучшает процессы синтеза белка и оказывает антикатаболическое действие
- восстанавливает работу клеток печени

Лечение печеночной энцефалопатии (I)

- Устранение провоцирующих факторов
 - ✓ Остановка желудочно-кишечного кровотечения, удаление крови из желудочно-кишечного тракта
 - ✓ Подавление роста протеолитической микрофлоры в толстой кишке
 - ✓ Нормализация электролитных расстройств
 - ✓ Лечение инфекционных заболеваний
 - ✓ Исключение приема седативных и анальгезирующих препаратов

Лечение печеночной энцефалопатии (II)

○ Уменьшение степени гипераммониемии

А. Уменьшение аммиакогенного субстрата:

- очищение желудочно-кишечного тракта (**сифонные клизмы, слабительные**)
- уменьшение потребления белка

Б. Связывание аммиака в крови:

- **L-орнитин-L-аспартат (Гена-мерц)**
- Гепастерил А

В. Подавление образования аммиака:

- антибиотики широкого спектра действия
- ацидификация кишечного содержимого лактулозой (**Дюфалак**, Лактусан); ацидифицирующие клизмы

Лечение печеночной энцефалопатии (Ш)

○ Поддерживающая терапия

- ✓ Лечение инфекций
- ✓ Коррекция анемии и гипоксии, коррекция нарушений электролитного баланса и рН и др.

Лечение латентной печеночной энцефалопатии

Выявление и устранение факторов,
способствующих развитию ПЭ

Ограничение потребления белка (но не менее 70 г/сут)

Лактулоза в дозе 10-30 мл 3 р/сут

Гепа-мерц (гранулят) 1-2 пакетика 3 р/сут

Каждые 3 мес проводят клиническое обследование (тест на цифровую последовательность и анализ почерка)

Лечение печеночной энцефалопатии I-II стадии

Выявление и устранение факторов,
способствующих развитию ПЭ

Ограничение потребления белка (50-70 г/сут)

Лактулоза в дозе 20-50 мл 3 р/сут

Гепа-мерц (гранулят) 1-3 пакетика 3 р/сут

Антибиотики в подобранных дозах (Рифаксимин (Альфа нормикс 1200мг/сут.), амоксициллин 2 г/сут, ампициллин 4 г/сут, метронидазол 750 мг/ут)

Лечение печеночной энцефалопатии III-IV стадии

Выявление и устранение факторов,
способствующих развитию ПЭ

Ограничение потребления белка (10-30 г/сут)

Лактулоза в дозе 20-50 мл 3 р/сут и клизма с 300 мл
лактулозы на 1200 мл воды

Гепа-мерц (концентрат для инфузий) до 40 г/сут
внутривенно (5 г/час)

Антибиотики в подобранных дозах (**амоксициллин 2 г/сут,**
ампициллин 4 г/сут, метронидазол 750 мг/сут)

Принципы лечения кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода

Гемостатическая терапия (ϵ -аминокапроновая кислота, викасол, глюконат кальция, дицинон, эритромакса)

Восстановление объема циркулирующей крови (раствор альбумина, плазма)

Фармакологическое снижение портального давления (вазопрессин \pm нитроглицерин, соматостатин, октреотид)

Механическая тампонада пищевода (зонд Блэкмора-Сенгстакена)

Эндоскопические методы остановки кровотечения (склеротерапия с помощью этаноламина, лигирование стволов вен)

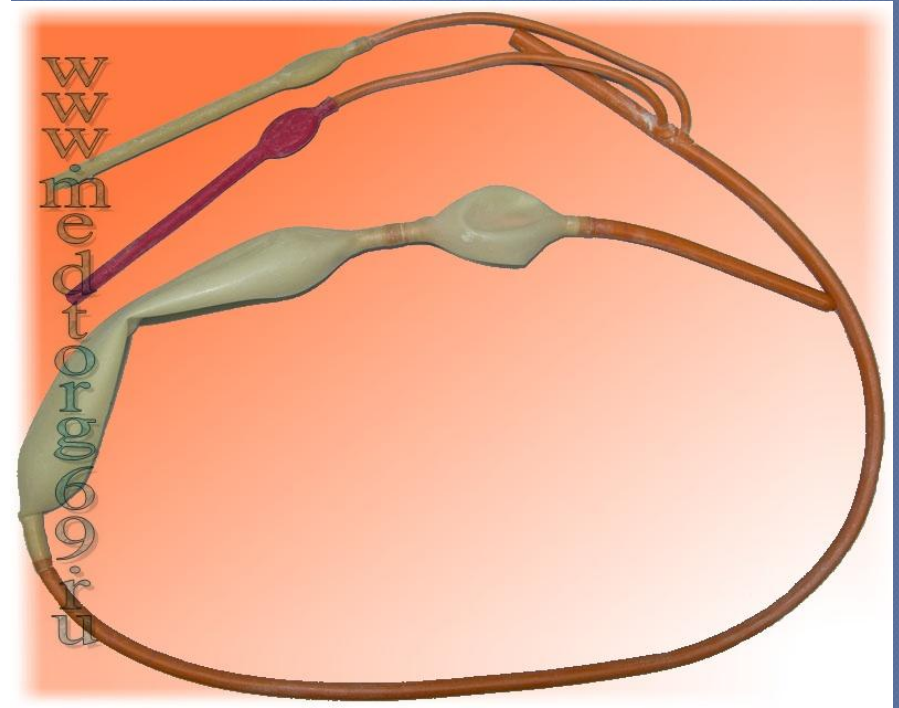
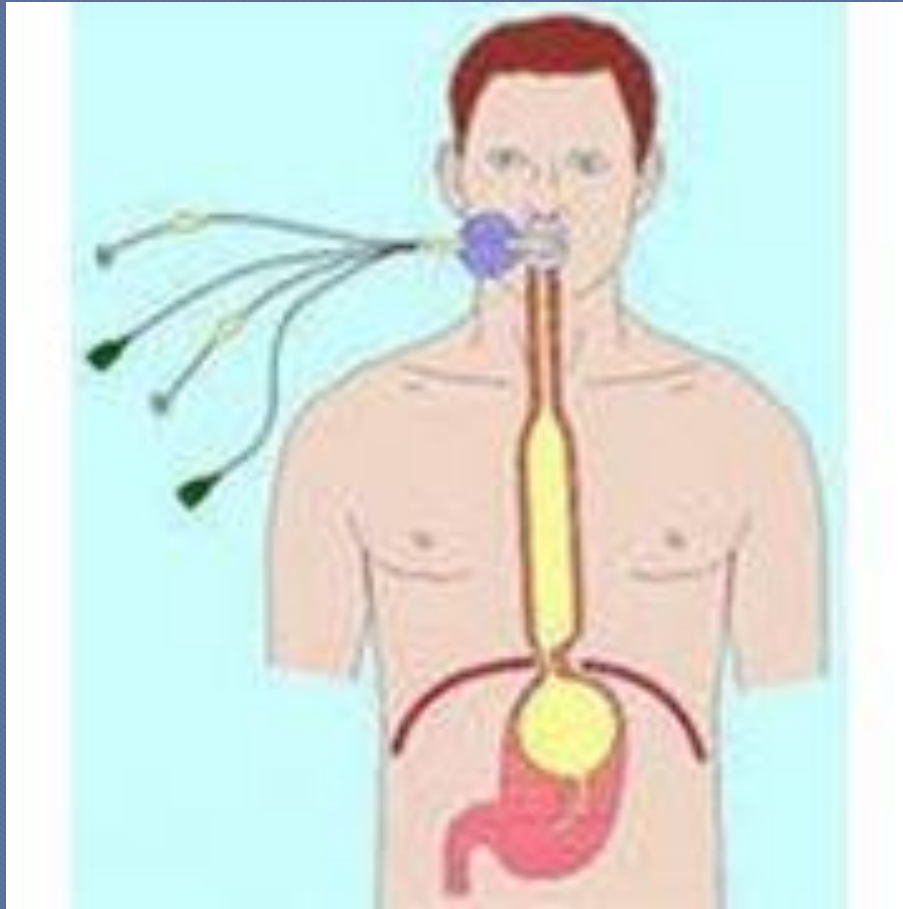
Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт

Профилактика стрессовых язв ЖКТ (H_2 -гистаминоблокаторы, блокаторы протонной помпы)

Профилактика печеночной энцефалопатии (лактолоза, сифонные клизмы)

Профилактика спонтанного бактериального перитонита (антибиотики)

Зонд Сенгстейкена-Блейкмора



Основные фармакологические средства для лечения кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода

Вазопрессин в/в (в течение 20 минут) в дозе 20ЕД на 100мл 5% раствора глюкозы, затем в/в медленно со скоростью 20 ЕД/ч в течение 4-24ч до отмены кровотечения.

Нитроглицерин 0,01% раствор 25мкг/мин (1 мл за 4 мин), далее под контролем АД

Сандостатин 0,1 мг п/к 3 раза в день

Пропранолол 0,15 мг/кг в/в

Профилактика рецидива кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

Больные, выжившие после первого эпизода кровотечения из ВРВП, нуждаются в профилактическом лечении неселективными β -адреноблокаторами (**пропранолол, надолол, тимолол**) или в выполнении эндоскопической перевязки варикозных узлов

Критерий эффективной дозы:

урежение пульса на 25% от исходного или до частоты 55 уд/мин

По возможности, гемодинамический эффект применения β -адреноблокаторов необходимо мониторировать: если не удастся достичь снижения градиента давления в печеночных венах на 20% от исходного или менее 12 мм рт.ст., рационально присоединение к β -адреноблокаторам изосорбита мононитрата (**10-20 мг 2 р/сут**)

Больным, у которых первый эпизод кровотечения из ВРВП развился на фоне приема β -адреноблокаторов, вторичная профилактика должна быть комплексной и включать наряду с β -адреноблокаторами также эндоскопическое лигирование варикозных узлов

Профилактика первого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

Больным без ВРВП эндоскопическое исследование выполняется 1 раз в 2-3 года с целью динамического наблюдения вероятного их развития

Больные с начальной степенью ВРВП контролируются эндоскопически 1 раз в 1-2 года. Профилактическое лечение таким больным не проводится

Больные со средними и выраженными степенями ВРВП должны получать профилактическое лечение неселективными β -адреноблокаторами при отсутствии противопоказаний к их применению

Больным с противопоказаниями к назначению β -адреноблокаторов или плохой их переносимостью необходимо выполнение эндоскопической перевязки варикозных венозных стволов пищевода

Рекомендации по лечению асцита (I)

Строгий постельный режим

Гипонатриевая диета:

- ✓ при минимальном и умеренном асците ограничение приема поваренной соли до 1-1,5 г/сут
- ✓ при напряженном асците – до 0,5-1 г/сут

Ограничение приема жидкости (до 0,8-1,5 литров в день) при напряженном асците

Рекомендации по лечению асцита (II)

Диуретическая терапия:

- ✓ антагонисты альдостерона (верошпирон 50-400 мг/сут, альдактон)
- ✓ плюс натрийуретики при отсутствии эффекта антагонистов альдостерона (фуросемид 20-160 мг/сут.)

Критерием эффективности проводимой терапии служит положительный водный баланс, составляющий 200-400 мл/сут при малом объеме асцита и 500-800 мл/сут при отечно-асцитическом синдроме

Форсированный диурез (более 1 л/сут): опасность развития ПЭ, ГРС, “ложной” (гипокалиемической) комы

Возможные осложнения диуретической терапии при циррозе печени

	Спиронолактоны	Петлевые диуретики
Гиперкалиемия и метаболический ацидоз	+++	—
Гипокалиемия и метаболический алкалоз	—	+++
Азотемия	+	+++
Гинекомастия	+++	—
Ототоксичность	—	+++
Кожная аллергия	+	редко

Рекомендации по лечению асцита (III)

Терапевтический парацентез (3-6 л) с внутривенным введением раствора альбумина (раствор альбумина из расчета 6-8 г на 1 литр удаленного асцита)

Ультрафильтрация

Трансплантация печени

Лечение спонтанного бактериального перитонита

Антибиотики	Тип применения	Доза
Цефатаксим	Парентерально	2 г 2-3 р/сут
Цефтриаксон	Парентерально	1 г 2 р/сут
Цефтизаксим	Парентерально	2 г 3 р/сут
Цефоницид	Парентерально	2 г 2 р/сут
Азтреонам	Парентерально	1 г 3 р/сут
Амоксициллин + клавулановая кислота	Парентерально / перорально	2 г + 200 мг 4 р/сут
Офлоксацин	Перорально	400 мг 2 р/сут

СПАСИБО
за
Внимание!