

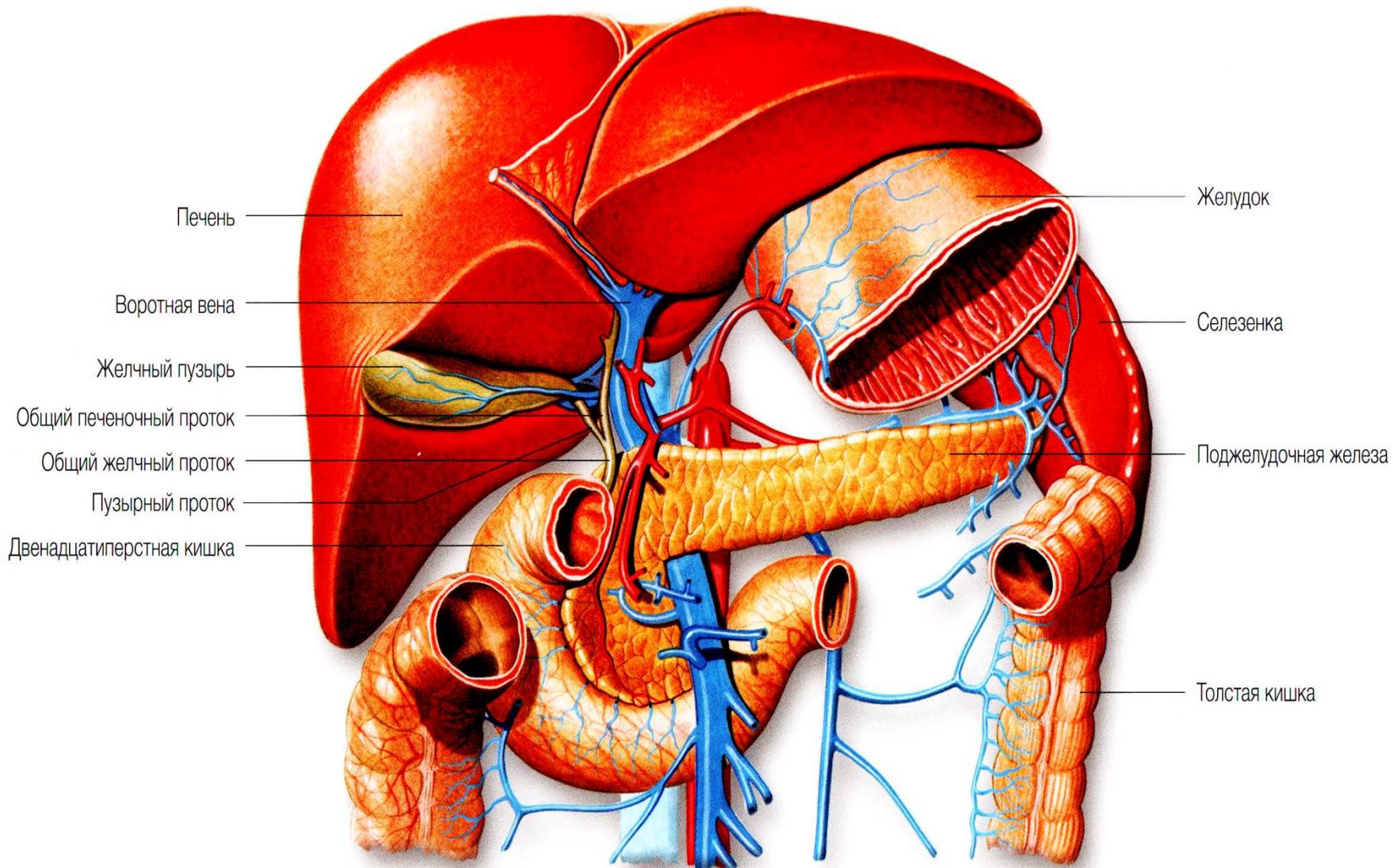
Лекция

Заболевания органов пищеварения

Хронические гепатиты

Подготовила Атлас Е.Е.

ПЕЧЕНЬ

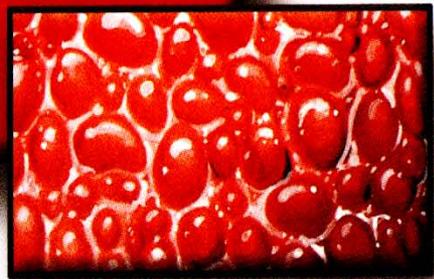
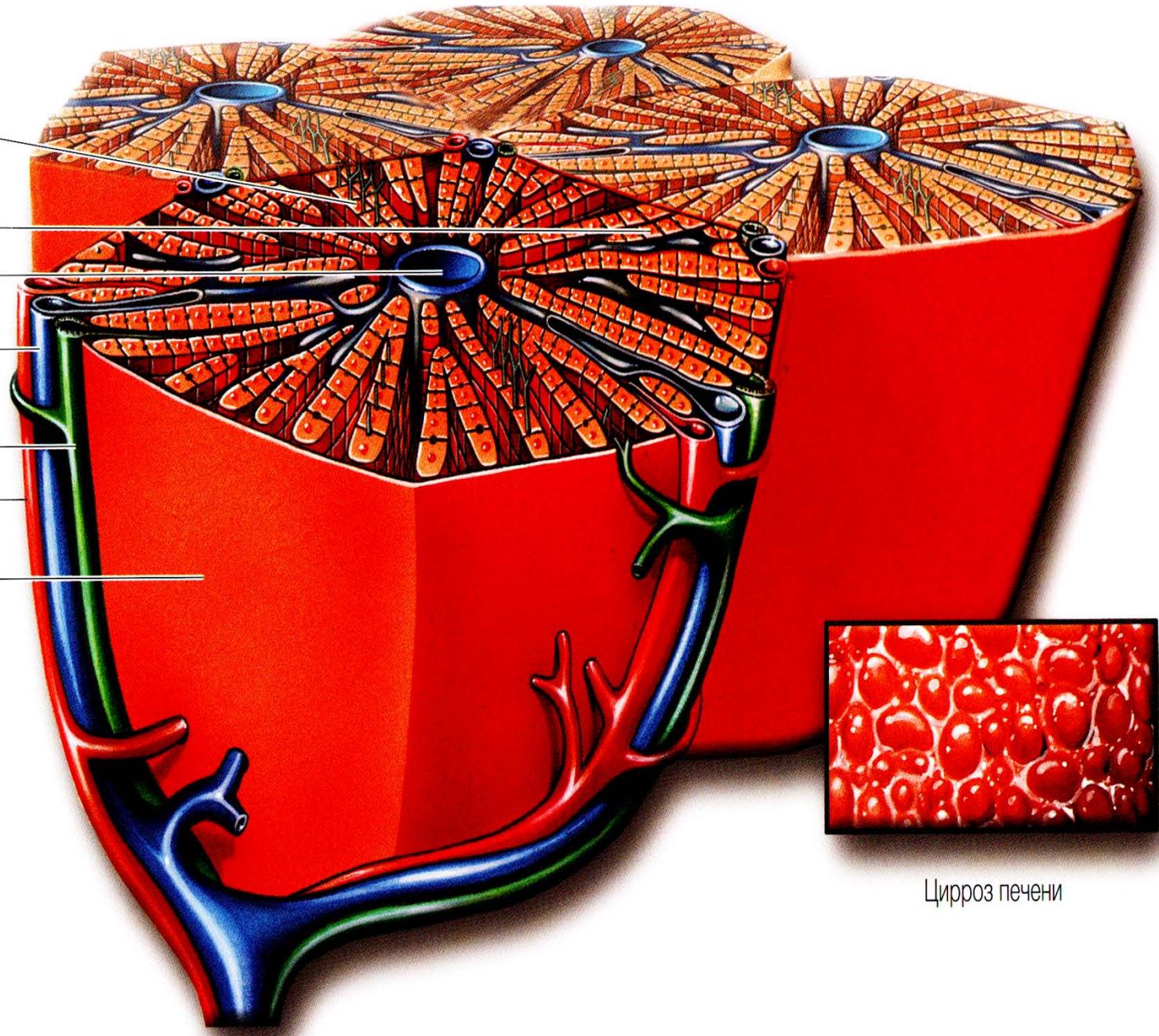


Нормальная печень

- ***Макроскопически*** нормальная печень коричневато-красная и умеренно твердой консистенции.
- ***Гистологически*** обнаруживается долька печени с принадлежащей к ней воротной веной, печеночной артерией и желчным протоком.
- Кровь течет из воротной вены в центральную вену через интралобулярные (внутридольковые) широкие кровеносные капилляры - синусоиды.
- Кровь покидает в таком случае печень по печеночным венам.
- За это время кровь очищается от токсинов.
- Дезинтоксикационная функция является одной из самых важных.

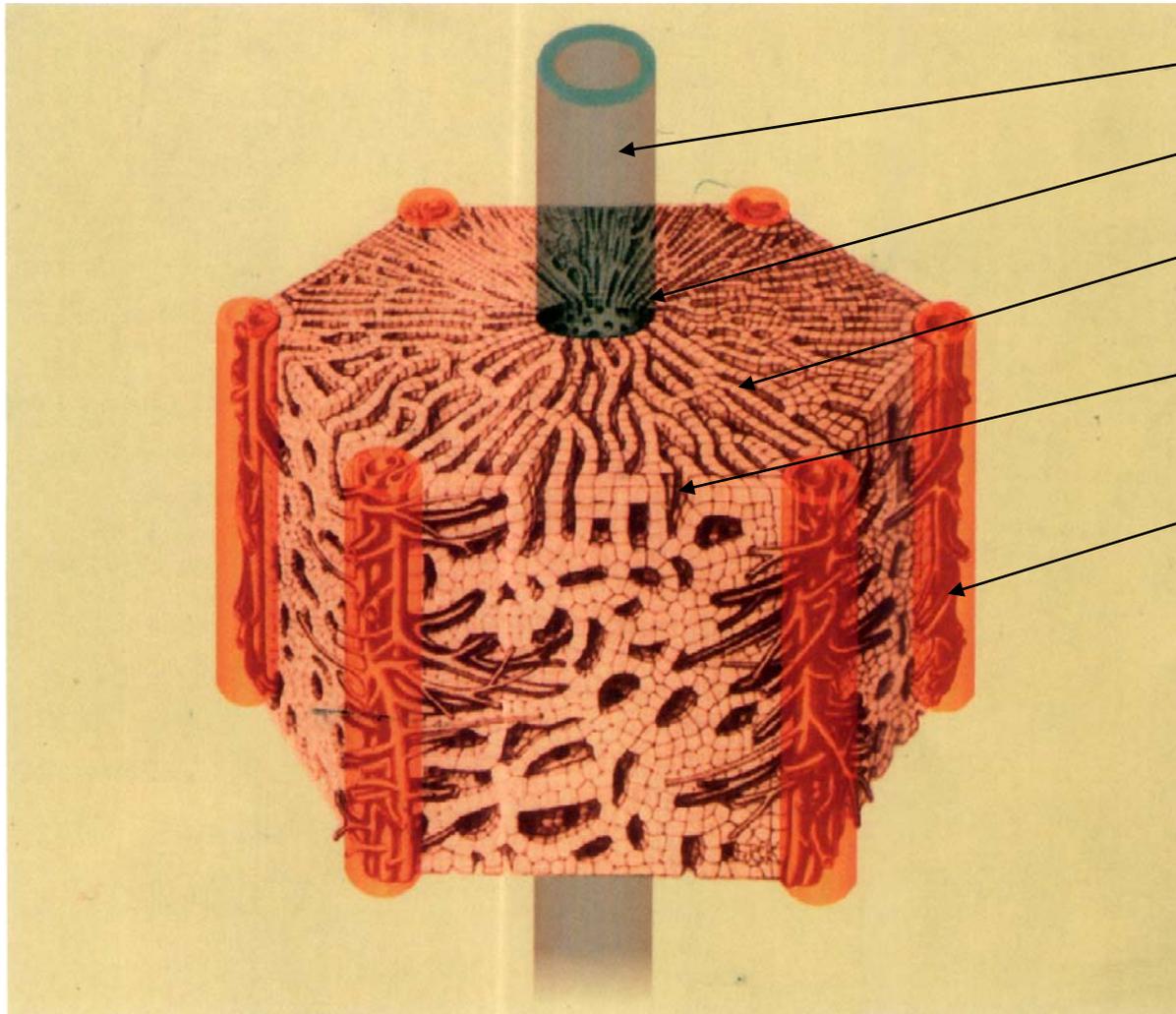


- Гепатоцит
- Синусоид
- Центральная вена
- Воротная вена
- Желчный проток
- Артериола
- Долька печени



Цирроз печени

СТРОЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ДОЛЬКИ



Центральная вена дольки

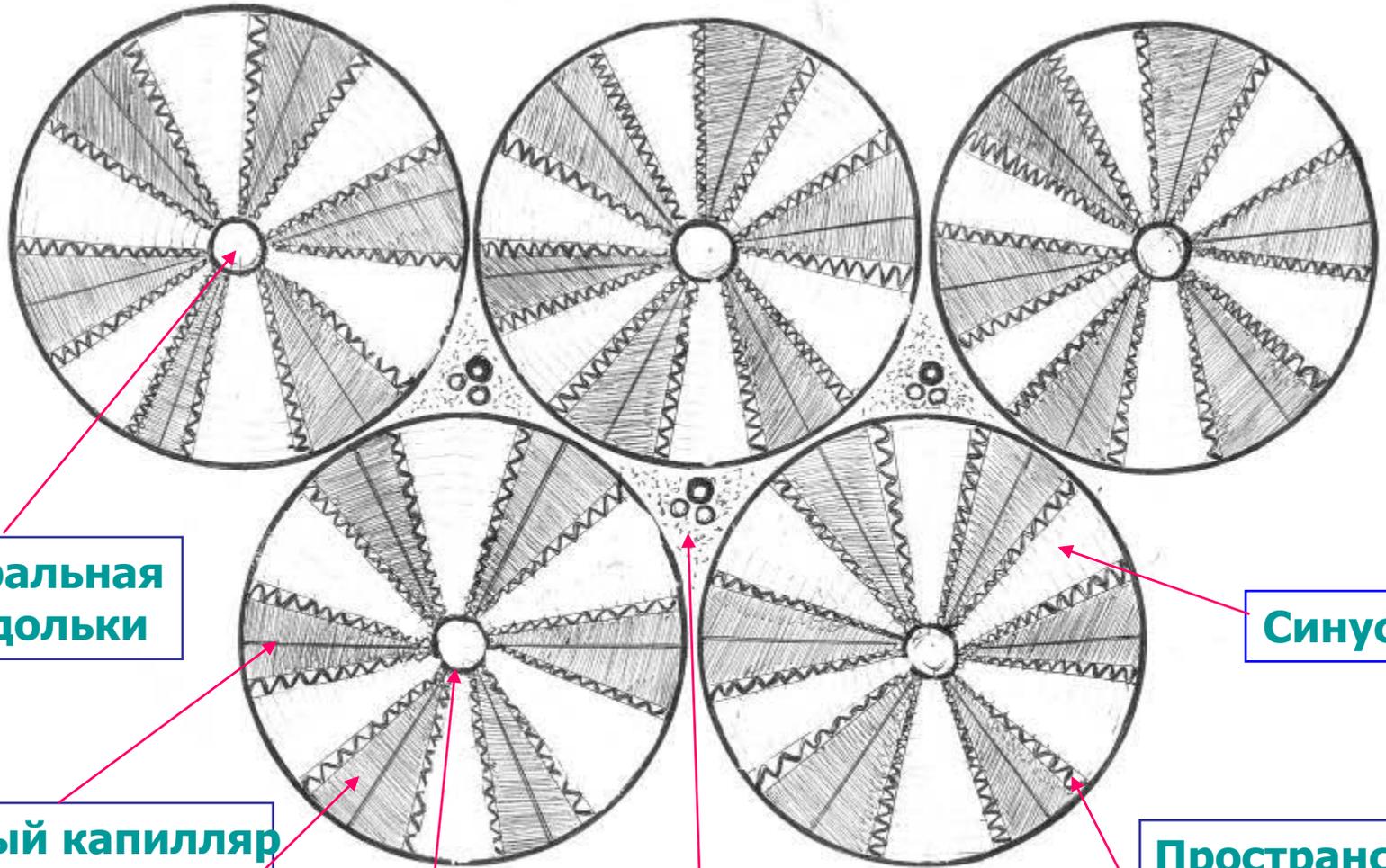
Терминальная пластинка

Печеночная балка

Синусоид

**Портальный тракт
(триада – артерия, вена,
желчный проток)**

Морфологическая структура печени



Центральная вена дольки

Синусоид

Желчный капилляр

Пространство Диссе

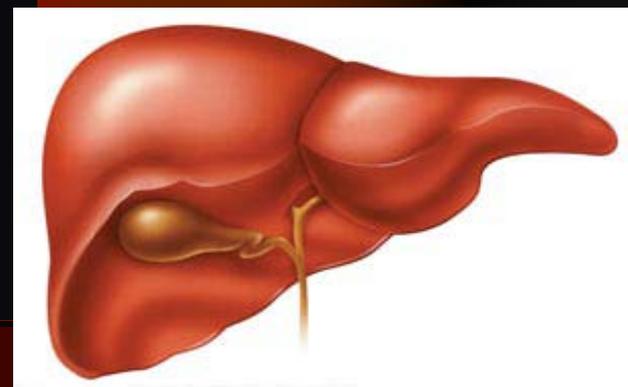
Печеночная балка

Портальный тракт (триада – артерия, вена, желчный проток)

Пограничная пластинка

Терминальная пластинка

Печень страдает молча



Хронический гепатит

- **Хронический гепатит (ХГ)** – воспалительное заболевание печени продолжительностью более 6 месяцев (определение экспертов ВОЗ).
- ХГ – это полиэтиологический рецидивирующий диффузный деструктивно-воспалительный процесс, морфологически характеризующийся персистенцией некрозов, воспалением, фиброзом при сохранении общей архитектоники печени.

Эпидемиология

- Во мире ХГ - около 300 млн. человек.
- В странах Европы частота ХГ снижается, в то время как в странах Средиземноморья она растет.
- Чаще ХГ - среди лиц молодого возраста.
- Число инфицированных вирусом гепатита В достигает 300 млн., а вирусом гепатита С около 500 млн. человек.
- Ежегодно от цирроза печени вирусной этиологии умирает более 1,5 млн. человек.
- В России за последние 3 года отмечается рост заболеваемости как гепатитом В, так и гепатитом С.

Этиология

1. В большинстве ХГ является исходом острого гепатита В, В+D или С (гепатит ни А ни В).
2. Лекарственные препараты (тубазид, сульфаниламиды, тетрациклины, допегит, аминазин и др.),
3. Гепатотоксические вещества (хлорированные углеводороды, нафталин, бензол, мышьяк, фосфор и др.),
4. Алкоголь
5. Идиопатический ХГ (аутоиммунный).

Патогенез

- Развитие **вируса гепатита** включает фазы - репликации и интеграции в геном печеночной клетки.
- Поражение гепатоцитов – следствие реакции цитотоксических лимфоцитов на антигены вируса (иммунный цитолиз).
- Взаимодействие вируса и иммунной системы имеет след. исходы:
 - отсутствие иммунной реакции на возбудитель и хроническое бессимптомное вирусоносительство;
 - острый некроз гепатоцитов;
 - полная элиминация вируса и выздоровление;
 - недостаточная иммунная реакция (неполная элиминация вируса) и развитие ХГ.

Патогенез

- **Медикаменты, химические вещества и алкоголь** оказывают прямое повреждающее воздействие на печеночные клетки.
- **Аутоиммунный гепатит** развивается в связи с угнетением Т- супрессорной популяции лимфоцитов. В крови появляются антитела к ядрам, митохондриям, гладким мышцам и специфическому липопротеиду гепатоцитов. Эти антитела стимулируют цитолиз гепатоцитов лимфоцитами – киллерами печени.

Клинико-морфологическая классификация ХГ

(De Groote et al. - 1968 г.)

Европейская ассоциация по изучению печени

1. Хронический персистирующий гепатит.
2. Хронический лобулярный гепатит.
3. Хронический активный гепатит:
 - с высокой активностью;
 - с умеренной активностью;
 - с минимальной активностью;
 - аутоиммунный (люпоидный) гепатит;
 - хронический гепатит с холестатическим синдромом – хронический холестати - ческий гепатит.
4. Неспецифический реактивный гепатит.

Лос-Анджелесская классификация ХГ (1994г.)

1. Аутоиммунные гепатиты (АИГ).

- перипортальные гепатиты с гипер- γ - глобулинемией и выработкой антител к ткани печени
- тяжелые.
- положительная динамика под действием ГК и иммунодепрессоров
- 3 типа АИГ.
 - I тип – 90 % всех АИГ (люпоидный гепатит, (хронический гепатит с внепеченочными проявлениями). Наличие антиактиновых антител.
 - II тип – 4 % всех АИГ. Болеют дети от 2 до 14 лет. Выявляются антитела к тиреоглобулину, островкам Лангерганса, сочетается с зобом ашимото, сахарным диабетом. Низкий уровень IgA. Быстрее прогрессирует в цирроз, чем I тип.
 - III тип - 3% всех АИГ. Болеют женщины 30-60 лет. У больных выявляются антитела к цитоплазме гепатоцитов.

2. Хронический гепатит В –

- воспалительное заболевание печени,
- вызываемое вирусом гепатита В,
- с длительностью течения 6 месяцев и более,
- переходящее в цирроз печени или ассоциированное с ним.

3. Хронический гепатит D –

- воспалительное заболевание печени,
- вызываемое вирусом гепатита D,
- сочетающееся с вирусным гепатитом В (для репликации вируса D необходим HbsAg),
- с длительностью течения 6 месяцев и более,
- с потенциальной возможностью перехода в цирроз печени или ассоциирования с ним.

4. Хронический гепатит С –

- воспалительное заболевание печени,
- вызываемое вирусом гепатита С,
- с длительностью течения 6 месяцев и более,
- с возможностью перехода в цирроз печени или ассоциирования с ним.
- диагностируется на основании выявления антител к вирусу гепатита С.

- 5 Хронический неспецифический гепатит –**
- воспалительное заболевание печени,
- вызываемое неспецифическим вирусом,
- с длительностью течения 6 месяцев и более.
- 6 Хронический гепатит неустановленной этиологии –**
- воспалительное заболевание печени неясной этиологии с длительностью течения 6 месяцев и более.
- 7 Хронический гепатит, не классифицированный как вирусный или аутоиммунный, –**
- воспалительное заболевание печени,
- вызванное гепатотропным вирусом или имеющее аутоиммунное происхождение (при невозможности точного разграничения этих этиологических факторов),
- с длительностью течения 6 месяцев и более.
- 8 Хронический лекарственный гепатит –**
- воспалительное заболевание печени,
- вызванное побочным действием лекарств,
- с длительностью течения 6 месяцев и более.

- 9. Первичный билиарный цирроз –**
- хронический холестатический гранулематозный деструктивный процесс в междольковых и септальных желчных протоках аутоиммунной этиологии,
- с возможностью перехода в цирроз печени или ассоциирования с ним.
- 10. Первичный склерозирующий холангит**
- хроническое прогрессирующее фиброзное воспалительное заболевание, поражающее как внепеченочную, так и внутрипеченочную систему желчных протоков, ведущее к вторичному билиарному циррозу печени. Этиология неизвестна.
- 9. Болезнь Вильсона-Коновалова –**
- хроническое воспалительное заболевание печени, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, с нарушением метаболизма меди, ведущее к быстро прогрессирующей печеночной недостаточности, хроническому гепатиту и циррозу печени или ассоциирующееся с этими осложнениями.
- 9. Болезнь дефицита $\alpha 1$ - антитрипсина –**
хроническое, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, со снижением содержания $\alpha 1$ -антитрипсина в сыворотке крови, хронизация и переход в цирроз

Критерии современной классификации хр.гепатитов

Этиологический фактор,
патогенез, степень активности, стадия
хронизации заболевания

- Вирусные гепатиты (В, С, D, неизвестный вирус)
- Аутоиммунный гепатит
- Хр. интоксикационные гепатиты
- Хр. лекарственные гепатиты
- Хр. криптогенные гепатиты

Индекс гистологической активности для объективизации активности и стадии

Морфологическая характеристика:

- 1. Перипортальный некроз гепатоцитов
0-10 б**
 - 2. Внутридольковые фокальные некрозы
и дистрофия 0- 4 б**
 - 3. Воспалительный инфильтрат
в портальных трактах 0- 4 б**
 - 4. Фиброз 0- 4 б**
- I- III признака – степень активности**
IV признак – стадия процесса

Величина ИГА (балл)	Характер хронического гепатита
1 - 3	«Минимальный» ХрГ
4 - 8	«Мягкий» ХрГ
9 - 12	«Умеренный» ХрГ
13-18	«Тяжелый» ХрГ
Стадия процесса - 4 б	Цирроз печени

Корреляция ИГА и гистологического исследования (Поддымова 1998г.)

ИГА	Описание диагноза	Диагноз по старой номенклатуре
1-3	ХрГ с минимальной активностью патолог. процесса	Персистирующий ХрГ, неспецифический реактивный гепатит
4-8	Слабовыраженный ХрГ	Тяжелый персистирующий ХрГ
9-12	Умеренный ХрГ	Умеренный активный ХрГ
13-18	Тяжелый ХрГ	Тяжелый активный ХрГ с некрозами

Индекс гистологической активности

(индекс Knodel)

Морфологические изменения печени	Баллы
Воспалительная инфильтрация портальных трактов:	
— слабая ($< 1/3$)	1
— умеренная ($1/3 - 2/3$)	3
— выраженная ($> 2/3$)	4
Некрозы гепатоцитов:	
Лобулярный	1 - 4
Ступенчатый	1 - 4
Мостовидный	5-6
Мультилобулярный	10

ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННАЯ СИСТЕМА УЧЕТА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ (В.В. Серов, 1996)

Баллы	Степень фиброза	Характер фиброза
0	Фиброз отсутствует	Нормальные портальные тракты
1	Слабый	Фиброз и расширение портальных трактов, перипортальный фиброз
2	Умеренный	Перипортальный фиброз, портальные септы
3	Тяжелый	Портальные септы, фиброз с нарушением долькового строения печени
4	Цирроз	Сформированный цирроз

Клиническое и функциональное значение фиброза

- **Нарушение процессов обмена между гепатоцитами и кровью в синусоидах (капилляризация синусоидов)**
- **Шунтирование крови (сброс крови из приносящих сосудов в печеночные вены)**
- **Прогрессирование хронического заболевания печени в сторону цирроза**
- **Сужение спектра и снижение эффективности лечебных мероприятий**

Алкогольная болезнь печени

Варианты (стадии) АБ:

- **стеатоз;**
- **фиброз;**
- **алкогольный гепатит;**
- **цирроз печени;**
- **гепатоцеллюлярная карцинома.**

**Острый алкогольный гепатит
определяет тяжесть процесса
и прогноз.**



Клиническая картина

Основные клинические синдромы

- цитолитический;
- гепатодепрессивный;
- мезенхимально-воспалительный;
- астено-вегетативный;
- диспепсический;
- холестатический;
- геморрагический;
- синдрома гиперспленизма.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В СТАДИИ РЕМИССИИ

- **Ведущие синдромы:**
диспепсический, астено-вегетативный.
- **Жалобы** на ощущение тяжести или тупые боли в правом подреберье, тошноту, отрыжку, горечь во рту, быструю утомляемость, раздражительность, нарушение сна.
- **При осмотре:**
иктеричность склер (у 1/5 больных),
пальмарная эритема,
незначительная гепатомегалия
(печень уплотненная, с ровной поверхностью и закругленным краем),
- перкуторно – спленоmegалия (у 1/4 больных).

Диагностические исследования

1. **Биохимические исследования крови** (см далее)
2. **Маркеры вирусных гепатитов – фаза интеграции**
3. **УЗИ печени** – умеренная гепато-спленомегалия,
4. **Гистологическое исследование биоптатов печени - патологический процесс в портальных трактах**

Биохимические исследования крови

- Цитолитический синдром -
повышение активности аминотрансфераз
в 1,5-2 раза (АлАТ- маркер активности)
- Мезенхимально-воспалительный синдром –
уменьшение альбуминов
и изменение тимоловой пробы
- Гипербилирубинемия (небольшая)
- Билирубин в норме

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

Ведущие синдромы:

- мезенхимально-воспалительный,
- гепатодепрессивный,
- цитолитический,
- холестатический,
- астено-вегетативный,
- диспептический,
- геморрагический,
- синдром гиперспленизма,
- системные проявления

Клиническая картина

- **похудание**
- **гинекомастия у мужчин**
- **пальмарная эритема**
- **телеангиэктазия**
- **истеричность склер и желтушность кожи**
- **кожные кровоизлияния**
- **значительная гепатомегалия**
- **печень болезненная, умеренно плотная, с гладкой поверхностью, с заостренным фестончатым краем.**
- **спленоmegалия**
- **системные проявления – узловатая эритема, плеврит, перикардит, геморрагический васкулит.**

Диагностические исследования

1. Биохимические исследования крови

- повышение активности трансаминаз в 5-10 раз (цитолитический синдром)
- Признаки мезенхимально-воспалительного синдрома (гипергаммаглобулинемия, повышение в крови IgA, IgM, IgG, тимоловая и сулемовая пробы).
- Признаки печеночноклеточной недостаточности – гепатодепрессия (гипо-альбуминемия, снижение активности холинэстеразы).
- Гипербилирубинемия.
- Увеличение показателей холестаза – активности ЩФ, содержания холестерина, β-ЛП, ЖК, 5 - нуклеотидазы.

2. Маркеры вирусных гепатитов – фаза репликации

3. УЗИ печени – спленомегалия, признаки гипертензии

4. Гистологическое исследование биоптатов – признаки некроза

Лабораторные показатели при заболеваниях печени

Показатель	Нормальные значения	Диагностическая ценность
Билирубин общий	5-21 мкмоль/л	Выявление желтухи, оценка тяжести
Билирубин непрямой	75%	болезнь Жильбера, гемолиз
ЩФ	35-130 МЕ/л	Диагностика холестаза, инфильтрации печени
АсАТ	5-40 МЕ/л	Ранняя диагностика печеночно-клеточного поражения, контроль за динамикой заболевания
АлАТ	5-35МЕ/л	При алкоголизме активность АлАТ ниже, чем активность АсАТ
ГГТП	10-48 МЕ/л	Диагностика алкогольного эксцесса и биллиарного холестаза
Альбумин	35-50 г/л	Оценка тяжести поражения печени
Гаммаглобулин	5-15 г/л	Диагностика хронического гепатита и цирроза, контроль за динамикой заболевания
Протромбиновое время (после введения вит. К)	12-16 с	Оценка тяжести поражения печени

Лабораторное исследование и их клиническое значение

Показатели	Клиническая интерпретация
Билирубин конъюгированный ↑	Некрозы гепатоцитов, холестаза
АлАТ, АсАТ ↑	Некрозы гепатоцитов
АлАТ, АсАТ N	Отсутствие или минимальная активность процесса
ЩФ + холестерин + ГГТП ↑	Холестаза на уровне внутри- или внепеченочных протоков (первичный билиарный цирроз, механическая желтуха)
ЩФ + ГГТП+ холестерин, ↓ N или ↓	Холестаза в сочетании с паренхиматозными поражениями (гепатит, цирроз печени)
Протромбиновый индекс Альбумины ↑	Гепатоцеллюлярная недостаточность
Гаммаглобулинемия ↑	Аутоиммунные нарушения
Сывороточное железо ↑	Алкогольные поражения печени
Ферритин	Вирусный гепатит С, цирроз печени, гемахроматоз (некрозы гепатоцитов)

Неинвазивные методы визуализации при заболеваниях гепатобилиарной системы

Диагностический поиск	Выбор метода		
	первый	второй	третий
Объемные образования в печени	УЗИ	КТ	МРТ
Метастазы в печень	УЗИ/ КТ	МРТ	
Исключение ГЦК при циррозе	УЗИ	КТ	
Резектабельная опухоль	КТ	МРТ	
Гемангиома	УЗИ	КТ	РИИ С МЭ
Абсцесс	УЗИ/КТ		
Эхинококковая киста	УЗИ	КТ	
Проподимость воротной вены	допУЗИ	УЗИ/КТ	МРТ
Портальная гипертензия	допУЗИ	УЗИ	КТ

Неинвазивные методы визуализации при заболеваниях гепатобилиарной системы

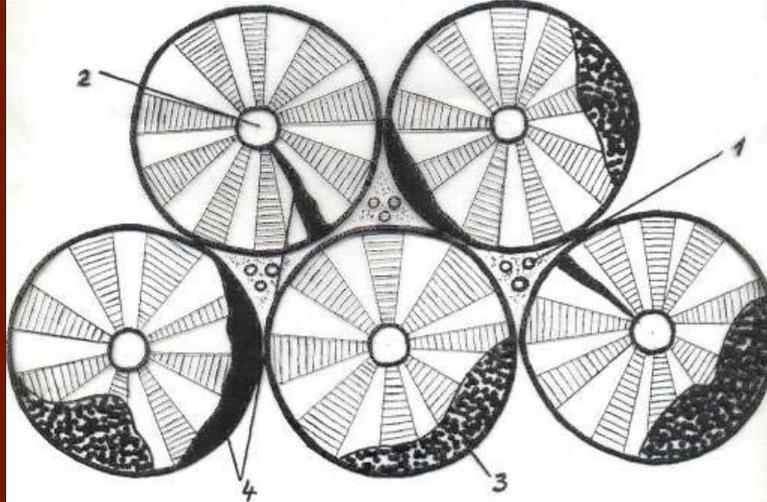
Диагностический поиск	Выбор метода		
	первый	второй	третий
Синдром Бадда-Киари	допУЗИ	УЗИ	КТ
Пройодимость шунта	допУЗИ	УЗИ/КТ	
Оценка травмы	УЗИ/КТ		
Цирроз	УЗИ/КТ		
Жировая печень	КТ	УЗИ	МРТ
Содержание железа	КТ	МРТ	
Камни желчного пузыря	УЗИ		
Острый холецистит	УЗИ/СГ С ИДА		
Расширение желчных протоков	УЗИ		

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

I. Маркеры вирусной этиологии:

- частицы вируса и их Ag;
- матово-стекловидные гепатоциты;
- гепатоциты в виде «песочных часов»;
- тельца Каунсильмена;
- белковая дистрофия гепатоцитов;
- ступенчатые и мостовидные некрозы;
- мультилобулярные некрозы;
- лимфоцитарные воспалительные инфильтраты;
- ложные дольки мультилобулярного типа.

Морфологические изменения при вирусных хронических гепатитах



- 1 триада портального тракта**
(печеночная артерия, портальная вена, желчный проток);
- 2 центральная вена;**
- 3 гистоцитарноплазматический инфильтрат**
(иммунное воспаление) в портальных трактах и внутри долек
(«вламывание» инфильтрата);
- 4 некрозы: ступенчатые** (на границе портальных трактов и периферической дольки) и мостовидные (соединяют портальную и центральную вены).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

II. Маркеры алкогольной этиологии:

- алкогольный гиалин (тельца Меллори);
- центральное поражение долики (очаги некроза, жировая дистрофия гепатоцитов);
- воспалительные лейкоцитарные инфильтраты;
- ложные долики монолобулярного типа

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

III. Маркеры лекарственного поражения: жировая дистрофия:

- центрально-некротическое поражение долики;
- воспалительные эозинофильные инфильтраты;
- неспецифические гранулемы;
- дистрофия желчных ходов;
- холестаза в перипортальных отделах;
- ложные долики монолобулярного типа;
- пелиоз (токсическое расширение синусоид);
- нарушение митохондрий

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Возбудитель	Маркеры	Диагностическое значение
HAV	Анти-HAV IgM	Имеющая или недавно перенесенная инфекция.
	IgG	Инфекция в настоящем или прошлом; указывает на иммунитет.
HBV	HbsAg	Положительный в большинстве случаев острого или хронического гепатита.
	HbcAg	В сыворотке обычно не определяется.
	HBeAg	Транзиторно-положительный при репликации вируса.
	Анти-HBc (IgM, IgG)	Положительные в случаях острой и хронической инфекции и у носителей -маркеры HBV - инфекции; не протективные; наличие анти-HBc IgM отражает репликацию вируса.
	Анти-HBe	Транзиторно - позитивные при реконвалесценции при некоторых формах хронической инфекции и у носителей, не протективные. Отражают низкую инфекционность.

Возбудитель	Маркеры	Диагностическое значение
HBV	Анти-HBs	Становится позитивным в позднюю фазу реконвалесценции в большинстве острых случаев, протективные.
	Pre-S1Ag	Маркер инфекционности и высокого риска вертикальной передачи HBV.
	Анти-пре- S2	Маркер выздоровления после HBV и высокой эффективности вакцинации.
HCV	Анти-HCV	Становится позитивным через 5-6 недель после появления клинических симптомов; непротективные; серопозитивные лица должны рассматриваться как инфицированные.
HDV	Дельта Ag	Маркер наличия HDV
	Анти-HDV (IgM или 1IgG)	Указывают на инфицированность, не протективные
HEV	Анти-HEV:	
	IgM	Имеющаяся или недавняя инфекция, реконвалесценция
	IgG	Инфекция в настоящее время или прошлом, указывает на иммунитет

Лечение

1. Базисная терапия (при всех ХГ).

- Диета №5.
- Щадящий режим с ограничением физических и нервных нагрузок.
- Исключение бытовых и профессиональных вредностей, солнечной инсоляции, переохлаждения.
- Лечение кишечного дисбактериоза.
- Дезинтоксикационная терапия: энтеродез, витамины.
- Лечение сопутствующих заболеваний.

2. Лечение ХГ в стадию ремиссии (интегративная фаза вирусных гепатитов).

- Базисная терапия.
- Гепатопротекторы (гептрал, урсофальк).

3. Лечение ХГ в стадию обострения (репликативная фаза вирусных гепатитов).

- Базисная терапия.
- Иммунодепрессанты.
- Глюкокортикоиды.
- Гепатопротекторы (гептрал, урсофальк).

- В лечении хронических вирусных гепатитов В, С и D, а также острого гепатита С **единственно эффективен ИФН-а монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами** - нуклеозидами, урсодезоксихолевой кислотой, антиоксидантами и др.

Схемы:

- **Гепатит В** - ИФН-а в дозе 5-6 МЕ ежедневно в течение 6 месяцев или 10 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев
- **О. гепатит С** - ИФН-а в дозе 3-6 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 3 месяцев
- **Хр. гепатит С** 3-6 МЕ 3 раза в неделю в течение 12-18 месяцев.
- **гепатита D** - ИФН-а в дозе 10 МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев.
- Эффективность интерферонотерапии по вышеуказанным схемам примерно одинакова при использовании нативных и рекомбинантных ИФН-а

- **Побочные эффекты ИФН-а** включают:
лихорадку, ознобы, головную боль,
артралгии, **депрессию**, кожные высыпания,
алопецию, диспепсические расстройства,
миелосупрессию.

Возможно развитие или усиление
аутоиммунных реакций, в частности
поражение щитовидной железы
(аутоиммунный тиреоидит).

- Таким образом, единственно эффективным
средством лечения хронических гепатитов
вирусной этиологии остается ИФН-а !!!

Комбинированная терапия

- **ИФН с рибавирином** - мировой стандарт в лечении HCV-инфекции
- Основные положения (на 34-м Конгрессе Европейской ассоциации по изучению печени (EASL))
 - **КТ показана в лечении трех групп больных** – первичных больных с ХВГС, больных, не ответивших на первый курс монотерапии ИФН, больных с рецидивом заболевания после первого курса монотерапии ИФН.
 - Больные с **рецидивом заболевания** и инфицированные 1-м генотипом HCV требуют **более длительного (48-недельного)** применения КТ.
 - У пациентов, не ответивших на первичный курс монотерапии ИФН, **эффективность КТ повышается при длительном ежедневном введении ИФН с рибавирином.**

Цирроз печени



ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

- **Цирроз печени (ЦП)** - это последняя стадия различных по этиологии поражений печени, характеризующаяся нарушением структуры органа из-за развития фиброза и паренхиматозных узлов, с преобладанием в клинической картине признаков функциональной недостаточности гепатоцитов и портальной гипертензии

ЭТИОЛОГИЯ

1. Вирусные (В, В+D, С), аутоиммунный, лекарственный и др. формы хронического гепатита, алкогольная болезнь печени.
2. Обтурационные поражения крупных внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, первичный склерозирующий холангит.
3. Расстройства венозного оттока из печени (застойная недостаточность кровообращения, синдром Бадда-Киари и др.).
4. Врожденные нарушения метаболизма (болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α 1 - антитрипсина, гликогенозы, гемохроматоз, талассемия, тиразиноз, галактоземия, муковисцидоз и др.).
5. Болезнь Рандю-Ослера-Вебера (врожденные геморрагические телеангиэктазии).
6. Шунтовые операции на кишечнике с выключением значительной части тонкой кишки.
7. Паразитарные заболевания (описторхоз, эхинококкоз, лейшманиоз и др.)
8. Не уточненной этиологии циррозы в 20-40 %

Алкогольный цирроз

- Основным этиологическим фактором развития цирроза печени является злоупотребление алкоголем:
- а) токсическое действие ацетальдегида. Под воздействием цитозольного фермента печени алкогольдегидрогеназы до 85% этанола метаболизируется до ацетальдегида. Основными гепатотоксическими эффектами ацетальдегида являются:
- усиление перекисного окисления липидов, приводящее к нарушению функции фосфолипидов и повышению проницаемости мембран;

- – образование ацетальдегидбелковых комплексов и нарушение полимеризации тубулина микротрубочек, что приводит к баллонной дистрофии гепатоцитов;
- – усиление апоптоза, т.е. запрограммированной гибели клеток;
- б) нарушение липидного обмена, приводящее к жировой дистрофии печени;
- в) нарушение функции митохондрий;
- г) развитие лактат-ацидоза;
- д) гипоксия гепатоцитов, приводящая к активации цитокинов, стимулирующих синтез коллагена (в частности, трансформирующий фактор роста α -TGF) и развитие фиброза.

Классификации

- Всемирная ассоциация гепатологов (Акапулько, 1974) и ВОЗ (1978) рекомендовали простую морфологическую классификацию циррозов печени, основанную на минимуме критериев, согласно которой различают:
 - **мелкоузловую, или мелконодулярную** (диаметр узлов от 1 до 3 мм),
 - **крупноузловую, или макронодулярную** (диаметр узлов более 3 мм),
 - **неполную септальную, смешанную** (при которой наблюдаются различные размеры узлов) формы.
- цирроз

В соответствии с последней классификацией (Лос-Анджелес, 1994) циррозы различают

- по этиологии,**
- степени активности,**
- определяемой биохимическими тестами (активность АЛТ),**
- морфологическими изменениями печени.**

Целесообразно разделять цирроз печени в зависимости от

- выраженности печеночно-клеточной недостаточности (**компенсированный, суб-компенсированный, декомпенсированный**),
- степени портальной гипертензии и активности процесса.
- В зависимости от активности процесса, под которой подразумевают выраженность воспалительных реакций, все циррозы делятся на **активные и неактивные**.

**Активный
цирроз печени**

**Цирроз печени
с минимальной активностью**

**Общий анализ крови:
анемия, лейкопения,
тромбоцитопения**

**Общий анализ крови может
быть нормальным**

**Повышение активности
аминотрансфераз
в 2-5 раз выявляется
у 80-90 % больных**

**Повышение активности
аминотрансфераз
в 1,5-4 раза выявляется
у 30-50 % больных**

**Увеличение билирубина
в 2-5 раз**

**Увеличение билирубина в 1,5-2
раза**

**Выраженное уменьшение
протромбинового индекса,
иногда < 60%**

**Небольшое уменьшение
протромбинового
индекса**

**При циррозах вирусной
этиологии выявляются
маркеры вирусов гепатитов
(В, С, D)**

Классификация степени тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	умеренно-выраженный	значительно-выраженный
Энцефалопатия	нет	легкая	тяжелая
Билирубин, мг %	меньше 2	2-3	больше 3
Альбумин, г %	больше 3,5	2,8-3,5	меньше 2,8
Протромбиновое время (увеличение)	1-3	4-6	больше 6
Питание	хорошее	среднее	сниженное
Сумма баллов по всем признакам	Класс по Чайлду-Пью		
5-6	А		
7-9	В		
10-15	С		

- **О компенсированном циррозе свидетельствуют показатели группы А.**
- **Показатели группы В и С соответствуют декомпенсированному циррозу.**

Клиническая картина

I. Начальные проявления ЦП.

- Снижение аппетита и похудание.
- Астенический синдром.
- Боли и ощущение тяжести в правом подреберье или в верхней половине живота.
- Признаки желудочной и кишечной диспепсии (тошнота, отрыжка, изжога, вздутие живота, повышенное газообразование, урчание, переливание).
- Гепатомегалия – частый (80-90 %) симптом. Печень плотная, с неровной поверхностью и заостренным краем.
- Спленомегалия – плотная, с закругленным краем селезенка - в начальной стадии у 1/3 больных.

II. Развернутая картина ЦП.

- Начальные проявления ЦП
- Лихорадка. Субфебрильная, реже фебрильная температура
- Желтуха
- Признаки холестаза – желтуха, кожный зуд, меланодермия, ксантомы и ксантелазмы, геморрагические осложнения, остеопороз
- Поражения слизистых оболочек, кожи и ее придатков - ладонная эритема; «часовые стекла», белые ногти, пальцы в виде барабанных палочек; телеангиэктазии, «лакированный» язык
- Атрофия мышц
- Нарушения сердечно-сосудистой системы
- Поражения органов пищеварения
- Эндокринные нарушения
- Анемический синдром
- Печеночная энцефалопатия
- Портальная гипертензия



Асцит



**Сосудистые
звездочки
на коже
верхней
половины
туловища**



**Печеночные
ладони**



Гинекомастия

**Красноватые стрии
на нижнебоковой
поверхности живота
у больного**

**Оволосение кожи
живота по женскому
типу (гипер
эстрогемия),**



**Выраженное
похудание больного,
асцит,
гинекомастия,
геморрагии на коже,
варикозное
расширение
подкожных вен
передней брюшной
стенки,
пупочная грыжа.**



Своеобразная форма живота у больного с асцитом, находящегося в горизонтальном положении (лягушачий живот).

- **Общие проявления:** слабость, анорексия, похудание.
- **Кожные проявления:** желтуха, телеангиоэктазии, пальмарная эритема, изменение ногтей.
- **Мышечно-скелетные:** снижение мышечной массы, гипертрофическая остеоартропатия, судороги, контрактура Дюпюитрена.
- **Желудочно-кишечные:** увеличение живота в объеме за счет асцита, диарея, желудочно-кишечные кровотечения, портальная гастропатия, пептические язвы, гастрит.
- **Гематологические:** анемия, тромбоцито- и лейкопения, нарушения коагуляции, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гемосидероз.

- **Легочные:** гипоксемия, гипервентиляция, печеночный гидроторакс, гепатопульмональный синдром (триада, включающая заболевание печени, увеличение альвеолярно-артериального градиента при вдыхании комнатного воздуха, расширение внутрилегочных сосудов), характеризующийся одышкой, деформацией пальцев рук в виде барабанных палочек, тяжелой гипоксемией.
- **Сердечные:** гипердинамическое кровообращение.
- **Почечные:** вторичный гиперальдостеронизм, гепаторенальный синдром, почечный канальцевый ацидоз.
- **Эндокринные:** гипогонадизм, феминизация у мужчин, диабет, повышенный уровень паратиреоидных гормонов.
- **Неврологические:** печеночная энцефалопатия, периферическая нейропатия.

Желтуха

- **Переменяющаяся желтуха как проявление повреждения гепатоцитов (при активности процесса) или гемолиза.**
- **Стойкое ярко-желтое окрашивание кожи и слизистых при холестазах (зеленоватый оттенок кожи в его поздней стадии).**

Нарушения сердечно-сосудистой системы

- **Гиперкинетический синдром.**
Сухая, теплая кожа, частый полный пульс, усиленный верхушечный толчок, систолический шум в области верхушки сердца, повышение артериального пульсового давления (увеличение минутного объема сердца и объема циркулирующей крови, снижение сосудистого тонуса и периферического сопротивления).
- **Развитие правожелудочковой недостаточности**
(сброс крови слева направо через легочные артерио-венозные анастомозы).

Поражения органов пищеварения

- Рефлюкс-эзофагит
- Хронический гастродуоденит
- Эрозии и язвы (гепатогенные) желудка и двенадцатиперстной кишки
- Синдром недостаточного всасывания (расстройства всасывания жира, кальция, жирорастворимых витаминов при холестазах; дисбактериоз кишечника; хронический энтерит)
- Хронический панкреатит с экзокринной и/или эндокринной недостаточностью

Эндокринные нарушения

- Гинекомастия, атрофия яичек, импотенция; аменорея, дисменорея, бесплодие или выкидыши; уменьшение роста волос в подмышечных ямках и на лобке у женщин, на груди, животе и лице у мужчин
- Гиперальдостеронизм
- Сахарный диабет (снижение чувствительности тканей к инсулину, уменьшение секреции гормона из-за фиброза поджелудочной железы)

- **Печеночная энцефалопатия:** астериксис, дневная сонливость, бессонница ночью.
- **Патофизиологические механизмы ПЭ:** печеночно-клеточная недостаточность и/или порто-системное шунтирование крови приводят к аминокислотному дисбалансу и поступлению в кровь эндрогенных нейротоксинов, под воздействием которых развивается отек и функциональные нарушения астроглии, что клинически проявляется как печеночная энцефалопатия.

Портальная гипертензия (ПГ)

- **Начальные проявления (фаза компенсации).**

Снижение аппетита, ощущение тяжести или тупые боли в правом подреберье и подложечной области, тошнота, метеоризм, понос, расширение вен брюшной стенки и геморроидальных вен.

- **Симптомы декомпенсации ПГ.**

Спленомегалия, гиперспленизм, асцит, «голова Медузы» при реканализации пупочной и околопупочных вен, портокавальная энцефалопатия.

Течение болезни

- Определяются активностью воспалительно-некротического процесса в печени, развитием печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии.
- Признаки активности ЦП – лихорадка, появление или усиление желтухи, кожного зуда, печеночных знаков, болей в области печени, диспепсических и астенических расстройств

Стадии ЦП

Отражают тяжесть печечно-клеточной недостаточности и ПГ

1. **компенсированная**
2. **субкомпенсированная** - развернутая клиническая картина портальной гипертензии и печечно-клеточной недостаточности (с желтухой и без нее);
3. **декомпенсированная** - резко выраженные и прогрессирующие проявления функциональной недостаточности печени и ПГ; различные осложнения ЦП.

Осложнения ЦП

- **Вызванные ПГ:**

- кровотечения из пищеварительного тракта
- гепаторенальный синдром
- бактериальный асцит-перитонит
- тромбоз воротной вены

- **Вторичная инфекция**
(чаще всего пневмония).

- **Образование камней в желчном пузыре и протоках**

- **Трансформация ЦП в цирроз-рак.**

Лабораторные данные

- Гематологические изменения
- Анализ мочи
- Анализ кала
- Биохимические признаки активного ЦП:
Увеличение показателей
мезенхимально-воспалительного и
цитолитического синдромов
- Маркеры вирусной инфекции
в сыворотке крови
- Степени печеночно-клеточной недостаточности
- Исследование электролитов крови
и показателей К-ЩС
- признаков гепаторенального синдрома
- Анализ асцитической жидкости

Степени печеночноклеточной недостаточности:

- **компенсированная** –
постоянная уробилинурия;
незначительная диспротеинемия;
нарушения поглотительной и выделительной функций печени (проба с бромсульфалеином);
- **субкомпенсированная** –
повышение билирубина крови до 85,5 мкмоль/л,
уменьшение концентрации альбуминов до 40 %,
величины сулемовой пробы до 50 %,
уменьшение показателей свертывания крови, активности холинэстеразы и содержания холестерина в крови;
- **декомпенсированная** -
увеличение концентрации билирубина более 85,5 мкмоль/л,
снижение содержания альбуминов менее 40 %, величины сулемовой пробы более чем на 50 %, резкое уменьшение показателей свертывания крови, холестерина и активности холинэстеразы.

Инструментальные методы исследования

- **УЗИ печени**
- **Рентгенологическое исследование**
- **Методы измерения давления в портальной вене**
- **Функционные спленоманометрия, гепатоманометрия и портоманометрия**
- **Эзофагогастродуоденоскопия**
- **Радионуклидное сканирование**

Морфологическое исследование

- Пункционная биопсия печени
- Лапароскопия с прицельной биопсией
 - Макронодулярный (постнекротический) цирроз
 - Микронодулярный (портальный, лаеннековский) цирроз
 - Билиарный цирроз (гипертрофический билиарный цирроз Гано)

Дифференциальный диагноз

1. Болезни печени

Жировая дистрофия, аутоимунные и другие варианты хронического гепатита, цирроз-рак, злокачественные и доброкачественные опухоли печени, амилоидоз, кисты печени, гликогенозы.

2. Злокачественные новообразования

3. Гемобластозы

4. Инфекционные и паразитарные

заболевания - туберкулез, бруцеллез, сифилис, альвеолярный эхинококкоз, лейшманиоз, описторхоз

5. Заболевания, вызывающие асцит

- первичная (болезнь Киари) или вторичная (синдром Бадда-Киари) обтурация печеночных вен.

- ИБС, пороки сердца, слипчивый перикардит

Лечение

Компенсированный (неактивный) ЦП.

- Базисная терапия

Субкомпенсированный ЦП.

- Базисная терапия, гепатопротекторы, препараты для лечения отечно-асцитического синдрома и ПГ.

Декомпенсированный активный ЦП.

- Базисная терапия.
- Глюкокортикостероиды и цитостатики
- Противовирусные средства
- Препараты, снижающие ПГ
- Лечение отечно-асцитического синдрома
- Остановка пищеводно-желудочных кровотечений
- Лечение гепаторенального синдрома
- Терапия бактериального перитонита

Лечение первичного билиарного цирроза

- Диета, витамины, холестирамин, D-пеницилламин, удХК
- Колхицин.
- Гептрал (адеметионин) .
Антихолестатическое действие препарата связано с усилением транспорта желчных кислот и плазмы через клеточные мембраны в желчные канальцы.

Лечение вторичного билиарного цирроза

- **Оперативное устранение обтурации крупных желчных протоков.**
- **Антибактериальные препараты в случаях холангита.**
- **Способы лечения первичного билиарного цирроза.**

Хирургическое лечение ЦП

- **Предупреждение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.**
Прошивание вен,
создание порто-кавальных анастомозов,
спленэктомия
(показана также при гиперспленизме с резкой тромбоцитопенией и гемо-литической анемией).
- **Операции при резистентном асците.**
Лимфовенозный анастомоз,
перитонеовенозное клапанное шунтирование
(между брюшной полостью и внутренней яремной веной).
- **Пересадка печени.**