Фиброз и цирроз печени

Определение

Фиброз печени (ФП) – избыточное образование соединительной ткани в печени с сохранением ее дольковой структуры. Оценка ФП позволяет установить стадию хронических гепатитов (ХГ), темпы прогрессирования заболевания и развития цирротических изменений печени.

Цирроз печени (ЦП) от греч. «kirrhos - оранжевый, цвет загара» **–** диффузный процесс, для которого характерно сочетание ФП с узловой трансформацией паренхимы печени на фоне некротических и воспалительных изменений, что приводит к нарушению архитектоники печеночной дольки, развитию печеночно-клеточной недостаточности (ПКН), портальной гипертензии (ПГ) и метаболических расстройств на уровне всего организма.

Код по МКБ Х - К70 – К77. ЦП – К74, ПГ – К76.6

Эпидемиология

Точных сведений о распространенности ФП не существует. Прогностически неблагоприятным у больных с выраженными стадиями ФП является наличие высокого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), который более чем в 30 раз превышает аналогичные показатели у пациентов с начальным ФП.

Встречаемость ЦП в целом составляет менее 1% населения. ЦП в 3 раза чаще наблюдается у мужчин, в возрасте после 40 лет.

ЦП занимает 9 место в мире среди всех причин смерти и 6 место – среди лиц наиболее трудоспособного возраста, составляя от 14 до 30 случаев на 100 000 населения.

Классификация

ФП и ЦП классифицируются в зависимости от этиологии, характера морфологических изменений, стадии ПКН по Чайлду-Пью (табл. 1).

Этиологическая классификация ФП и ЦП

I.Вирусные гепатиты (B, C, D, G)
II.Алкогольная болезнь печени
III.Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП)
IV. Метаболические наследственные заболевания печени
-Наследственный гемохроматоз (перегрузка железом)
-Болезнь Вильсона-Коновалова (перегрузка медью)
-Недостаточность α1-антитрипсина
-Муковисцидоз
-Гликогенозы
-Порфирии и др.
V. Лекарственные и токсические поражения печени
VI.Заболевания желчных путей
- Внепеченочная и внутрипеченочная обструкция желчных путей (первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит)

-Холангиопатии у детей (болезнь Байлера, синдром Зельвегера и др.)

VII.Нарушение венозного оттока из печени

-Синдром Бадда-Киари

-Веноокклюзионная болезнь

-Тяжелая правожелудочковая недостаточность (кардиальный ФП и ЦП)

VIII.Иммунные нарушения

-Аутоиммунный гепатит

-Реакция «трансплантат против хозяина»

IX.Разные причины

-Другие инфекции (шистосомоз, сифилис)

-Саркоидоз

-Гипервитаминоз А

-Еюноилеальное шунтирование при ожирении

X.Криптогенный ЦП

Морфологическая классификация ФП и ЦП

Классификация ФП, которой большинство специалистов пользуется до настоящего времени, была предложена на конгрессе гепатологов в 1994 году в Лос-Анджелесе. Она рассматривает ФП, как соответствующую стадию заболевания (по V.Desmet и соавт.):

0 – фиброз отсутствует

1 – слабо выраженный перипортальный фиброз

2 – умеренный фиброз с портопортальными септами

3 – выраженный фиброз с портоцентральными септами

4 – ЦП

Выделяют различные морфологические формы ЦП:

- Крупноузловой (постнекротический) - узлы-регенераты более 10 мм, наблюдается чаще при вирусных поражениях печени
- Мелкоузловой (портальный) - узлы регенерации менее 10 мм, встречается при алкогольном поражении печени, ПБЦ, гемохроматозе, болезни Вильсона-Коновалова
- Смешанный

Таблица 1

Классификация ЦП в зависимости от стадии ПКН по Чайльду-Пью

Признаки	Градации (класс)		
	A	**B**	**C**
Билирубин, мкмоль/л	Менее 35	35-50	Более 50
Альбумин, г/л	Более 35	35-30	Менее 30
Протромбиновый индекс %	Более 60	60-40	Менее 40
Состояние Питания	Хорошее	Удовлетворительное	Неудовлетворительное
Асцит	Нет	Легко контролируется	Резистентный
Энцефалопатия	Нет	I-II стадия	III-IV стадия

Каждый из приведенных показателей в градации А оценивается в 1 балл, в градации В – в 2 балла, в градации С – в 3 балла.

5-6 баллов – градация А (компенсированная стадия), 7-9 баллов – градация В (субкомпенсированная стадия), более 9 баллов – градация С (декомпенсированная стадия).

Эта классификация была предложена для прогноза выживаемости пациентов с ЦП. При градации А 10-летняя выживаемость составляет 47%, при градации С – 16%.

Этиология

Этиология ФП и ЦП рассмотрена в разделе «Классификация».

Наиболее частыми причинами ФП и ЦП являются вирусные гепатиты (30-40%) и алкогольная болезнь печени (40-50%). В последнее время большое значение в развитии ФП и ЦП придается НЖБП (19%). В 10% случаев этиология остается не известной (криптогенный ЦП).

Патогенез

Фиброгенез в печени – это универсальный патофизиологический ответ на повреждение печени, характеризуется избыточным отложением экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭЦМ) в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения.

Широко распространенная точка зрения, что ФП – это однонаправленный процесс в сторону ЦП, пересмотрена. В настоящее время изучена возможность его обратного развития. По современным представлениям, эволюция фиброза в ЦП - это не просто чередование процессов повреждения и рубцевания в печени. Ведущим фактором формирования ЦП, кроме роста соединительной ткани, является ангиогенез в узлах регенерации.

Этапы формирования ФП и ЦП:

I. Повреждение/воспаление клеток печени и выделение ими цитокинов под воздействием этиологического фактора.

II. Изменение взаимодействия между клетками синусоидального компартмента (гепатоциты, клетки Купффера, клетки Ито, эндотелиоциты), стимуляция синусоидального фиброгенеза и формирование синусоидальной (функциональной) ПГ (рис. 1).

III. Стимуляция печеночного неоангиогенеза, развитие системной сосудистой реакции с разобщением печеночного и системного кровотока.

IV. Формирование ложных долек, органической ПГ (компенсированный ЦП).

V. Прогрессирование ПКН, развитие осложнений ПГ (декомпенсированный ЦП).

I. Повреждение/воспаление клеток печени и выделение ими цитокинов.

В результате воздействия этиологических факторов и повреждения гепатоцитов выделяется большое количество цитокинов, наиболее важным из которых является фактор некроза опухолей (TNF-α). Макрофаги (клетки Купффера), в свою очередь, под воздействием этиологических факторов, продуцируют вазоактивные субстанции, влияющие на функциональную активность клеток Ито и эндотелиоцитов. Наиболее важным из последних является фактор агрегации тромбоцитов (TGF-β1).

II. *Изменение взаимодействия между клетками синусоидального компартмента, стимуляция синусоидального фиброгенеза и формирование синусоидальной (функциональной) ПГ.*

Наиболее существенную роль в фиброгенезе играют клетки Ито или полипотентные звездчатые клетки (ПЗК). В норме они осуществляют накопительную функцию, депонируя липопротеиды высокой плотности и витамин А. Однако, подвергаясь воздействию цитокинов (TNF-α, TGF-β1), хемокинов, интегринов, ПЗК способны трансформироваться в миофибробласты. Эти клетки осуществляют регуляцию синусоидального кровотока, как напрямую, путем изменения своей сократительной способности, так и опосредованно, через угнетение синтеза металлопротеиназ, с преобладанием их ингибиторов, играющих роль в образовании проколлагена в пространстве Диссе.

Способность миофибробластов сокращаться и изменять просвет синусоида, обуславливает функциональный (преходящий) компонент ПГ, в развитии которой играют роль также нарушения микроциркуляции в синусоидальном русле.

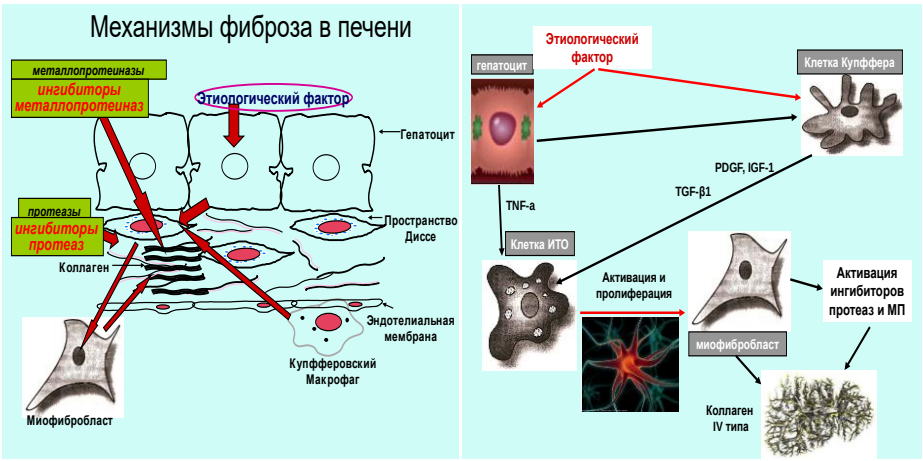


Рисунок 1. Патогенез ФП

III. Стимуляция печеночного неоангиогенеза, развитие системной сосудистой реакции с разобщением печеночного и системного кровотока.

Прогрессирование синусоидального фиброгенеза приводит к формированию базальной мембраны у эндотелиоцитов и нарушению тока крови к синусоидальному полюсу гепатоцита. Это приводит к развитию системной реакции организма в виде выработки стимуляторов неоангиогенеза и разобщения печеночного и системного кровотока, что сопровождается стимуляцией симпатоадреналовой системы (САС) и изменением соотношения гуморально-метаболических факторов с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы (ССС) включает формирование гиперкинетического типа центральной гемодинамики с ростом минутного объема

кровотока, что в свою очередь так же может приводить к повышению давления в воротной вене за счет усиления портального кровотока.

IV. Формирование ложных долек, органической ПГ (компенсированный ЦП).

Прогрессирование ФП и стимуляция неоангиогенеза приводят к формированию ложных долек с новым сосудистым руслом. Развивается внутрипеченочный портальный блок и органическая ПГ (рис. 2). Именно ПГ в дальнейшем определяет в большинстве случаев прогноз пациента с ЦП. Вследствие развития ПГ, происходит формирование спленомегалии и синдрома гиперспленизма, коллатерального кровообращения по внутри- и внепеченочным порто-кавальным анастомозам с возникновением варикозного расширения вен (ВРВ) пищевода, кардиального отдела желудка, передней брюшной стенки, аноректальной области, появляется асцит. В патогенезе асцита при ЦП играют роль несколько механизмов: повышение синусоидального гидростатического давления и усиленное лимфообразование при ПГ, гипоальбуминемия и снижение онкотического давления, стимуляция РААС и секреции антидиуретического гормона, вследствие снижения эффективного объема циркулирующей плазмы крови, развитие сердечной недостаточности на фоне гиперкинетического состояния гемодинамики.

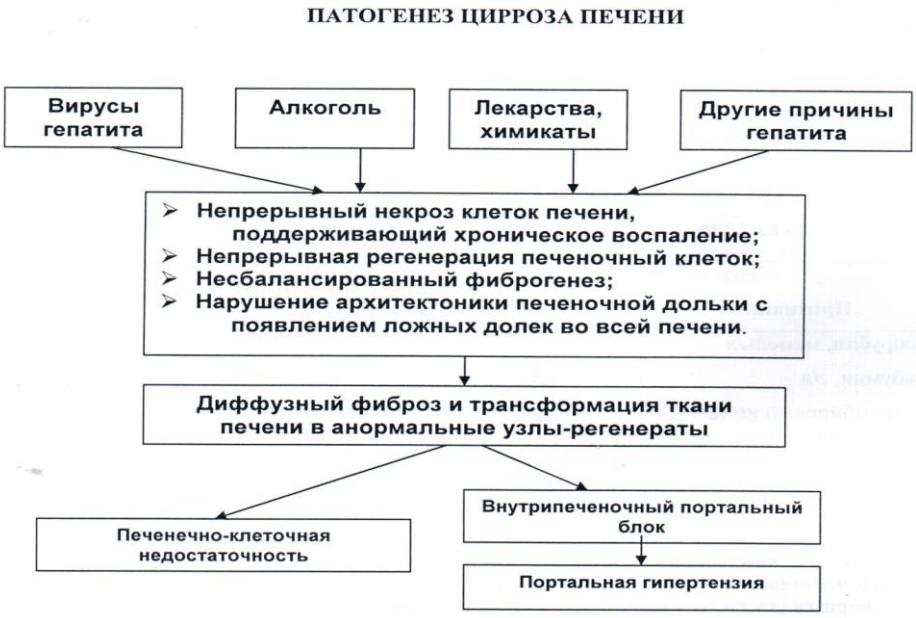


Рисунок 2. Схема патогенеза ЦП

V. Прогрессирование ПКН, развитие осложнений ПГ (декомпенсированный ЦП).

При поздней стадии ЦП развивается гепатопривный синдром, в основе которого лежат нарушения метаболической и дезинтоксикационной функций печени. Он включает хроническую печеночную недостаточность, проявляющуюся ПЭ вплоть до развития эндогенной печеночной комы, нарушения белкового (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипофибриногенемия), липидного (гипохолестеринемия), углеводного (гипоглике-

мия), гормонального (гиперэстрогенемия, гиперальдостеронемия) обменов, геморрагический синдром (вследствие дефицита факторов свертывания и гиперспленизма). Декомпенсированный ЦП сопровождается развитием осложнений ПГ: кровотечений из ВРВ пищевода, порто-системной печеночной энцефалопатии (ПЭ) и комы, рефрактерного асцита, гепато-ренального синдрома (ГРС), спонтанного бактериального перитонита (СБП).

Патоморфология

При ФП отмечается локальное или общее увеличение коллагеновой волокнистой ткани в печени. При этом неизмененные печеночные дольки окружены полями фиброзной соединительной ткани, которая распространяется из портальных пространств, формируя перипортальные, портопортальные и портоцентральные септы. Основными морфологическими критериями ЦП являются: дистрофические изменения гепатоцитов вплоть до их некроза, диффузное разрастание соединительной ткани, перестройка дольковой и сосудистой архитектоники печени, узловая регенерация печеночных клеток с формированием ложных долек, имеющих свою сосудистую сеть, лишенную сфинктеров (рис. 3).

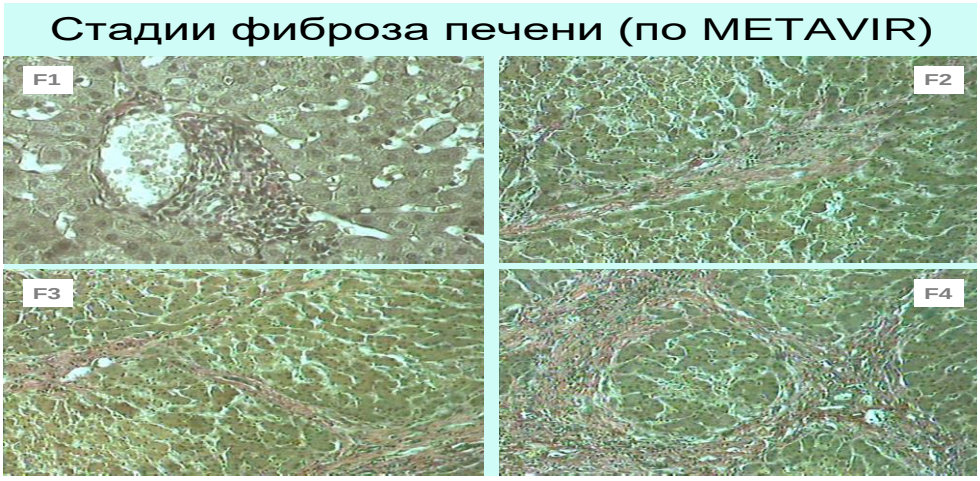


Рисунок 3. ФП при различных стадиях. Обнаруживаются неизмененные печеночные дольки, окруженные широкими тяжами фиброзной соединительной ткани (F1 – F3). F4 – ЦП с формирование ложных долек

Клиническая картина

При начальных стадиях развития ФП у пациента отсутствуют какие-либо специфические жалобы. Клинические симптомы ФП развиваются через 6-8 лет после начала его формирования и обусловлены проявлениями ПГ и ПКН.

Прогрессирование ФП обычно происходит медленно, однако, существуют *факторы, способствующие ускорению процесса фиброгенеза*: возраст старше 50 лет, мужской пол, употребление алкоголя, прием гепатотоксичных препаратов (метотрексат, амиодарон, оральные контрацептивы, метилдопа, аминазин, изониазид), метаболические нарушения (ожирение и стеатоз печени, дислипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет,

синдром перегрузки железом и медью), не коррегируемый синдром холестаза, высокая вирусная нагрузка при HBV-инфекции, выраженная активность воспалительного процесса в печени, сопутствующие заболевания ССС, в том числе сердечная недостаточность.

ЦП характеризуется множеством специфических симптомов в зависимости от этиологии, стадии и активности патологического процесса в печени. Клиническая картина заболевания складывается из симптомов хронического гепатита, синдромов ПГ и ПКН. У 20% больных ЦП протекает латентно и обнаруживается случайно.

Начальная стадия ЦП (компенсированный ЦП, класс А по Чайлд-Пью) включает синдромы хронического гепатита и начальной ПГ (которая может быть потенциально обратимой): астеновегетативный, холестатический, диспептический (метеоризм, чувство тяжести или боль в верхней половине живота и правом подреберье, горечь во рту, неустойчивый стул), умеренные гепатомегалия (печень с плотным заостренным краем) и спленомегалия.

Субкомпенсированный ЦП (класс В по Чайлд-Пью) характеризуется стойкими проявлениями ПГ: упорный диспептический синдром, асцит (который купируется медикаментозно), ВРВ пищевода, синдром гиперспленизма (носовые, маточные, десневые кровотечения, экхимозы, вследствие тромбоцитопении), начальные признаки ПКН и ПЭ (сонливость днем, бессонница ночью, изменения почерка).

Декомпенсированный ЦП (класс С по Чайлду-Пью) характеризуется вовлечением в процесс других систем органов, трофологической недостаточностью, развитием осложнений (табл. 2).

Таблица 2

Системные клинические проявления ЦП

Система органов	Симптомы
Пищеварительная	Портальная гастропатия, колопатия, увеличение околоушных слюнных желез, пептическая язва желудка, холелитиаз, диарея, кровотечения из ВРВ пищевода, желудка, прямой кишки
Нервная	ПЭ, полинейропатия, астено-невротический синдром
Сердечно-сосудистая	Метаболическая кардиомиопатия, с развитием нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом, гипотония, тахикардия
Дыхательная	Гепатопульмональный синдром, легочная гипертензия, гидроторакс, гипоксемия
Мочевыделительная	Гепаторенальный синдром (ГРС), почечный канальцевый ацидоз
Эндокринная	Гипогонадизм, гиперэстрогенемизм (гинекомастия, телеангиэктазии, пальмарная эритема, алопеция), вторичный альдостеронизм, гиперпаратиреоз
Кроветворная	Анемия смешанного генеза (постгеморрагическая, В12-фолиеводефицитная, гемолитическая), спленомегалия и гиперспленизм (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), коагулопатия (нарушение синтеза в печени факторов свертывания), ДВС-

	синдром
Костно-мышечная	Гипертрофическая остеоартропатия (синовит, «барабанные палочки, периостит), мышечная гипотрофия, остодистрофия
Кожа	Телеангиэктазии, пальмарная эритема, геморрагические высыпания, «голова медузы», контрактура Дюпюитрена, изменения ногтей (белый цвет, голубые ногтевые лунки – при болезни Вильсона), изменение цвета (желтуха, цвет загара при гемохроматозе), следы расчесов, ксантомы и ксантелазмы при холестазе

Осложнения

1.Осложнения ПГ (кровотечения из ВРВ, рефрактерный асцит, СБП, ГРС, гепатопульмональный синдром, порто-системная ПЭ и кома)

2. ПЭ и кома вследствие ПКН

3.Тромбоз воротной вены

4.Инфекционные осложнения (пневмония, сепсис)

5.Камнеобразование в желчных путях (при ПБЦ)

6.ГЦК

7.Геморрагический синдром

Диагностика

Диагностика ФП и ЦП основывается на оценке жалоб, связанных с развитием ПГ, ПКН и ПЭ, данных анамнеза (вирусные гепатиты, алкоголь, наследственность, иммунные нарушения), физикального обследования (гепатоспелномегалия, телеангиэктазии, пальмарная эритема, контрактура Дюпюитрена, желтуха, геморрагические высыпания, трофологическая недостаточность, «голова Медузы» на передней брюшной стенке, асцит, гинекомастия, атрофия яичек, печеночный запах изо рта, астериксис), результатов лабораторного и инструментальных исследований.

Лабораторные исследования

Лабораторные методы диагностики ФП включают оценку его прямых и непрямых маркеров. К первым относятся методики количественного измерения показателей ЭЦМ или маркеров его метаболизма: гиалуроновой кислоты, ламинина, проколлагеновых пептидов, типов коллагенов, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. Необходимо подчеркнуть, что маркеры фиброза не являются строго специфичными для ткани и печени и не позволяют определить стадию фиброзирования.

В настоящее время наиболее актуальны *непрямые маркеры ФП*, объединенные в комплексные тесты методом дискриминантного анализа (фиброакти-тест, фибромакс-тест, стеатоскрин и др.). Эти тесты позволяют также оценить степень активности воспалительного процесса, стеатоза в печени, влияние алкогольного фактора (рис. 4).

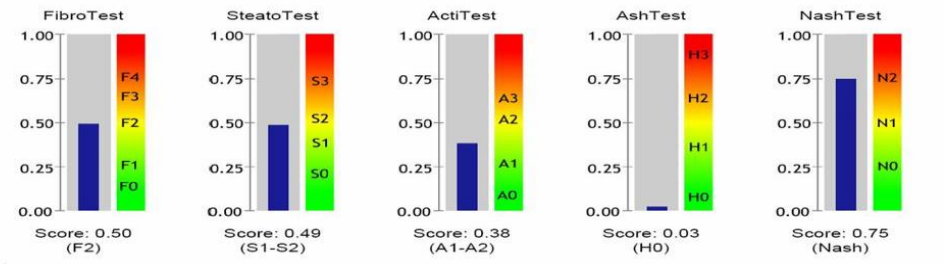


Рисунок 4. Фибромакс-тест – пример заключения (фиброз - F2 стадии, стеатоз - S2 степени, активность - A1 умеренная, Ash-тест – H0 отсутствие влияния алкогольного фактора

При выявлении ФП и ЦП выполняются специальные диагностические тесты для верификации этиологии заболевания: вирусологические исследования, ферритин, трансферин (гемохроматоз), церулоплазмин (болезнь Вильсона), альфа-1-антитрипсин, иммунологическая панель печени (антинуклеарные, антимитохондриальные, антигладкомышечные антитела, антитела к микросомам печени и почек), скрининговые тесты ГЦК – альфа-фетопротеин.

Кроме этого, оценивается степень выраженности биохимических синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления, а также ПКН (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, снижение факторов свертывания (проконвертин, проакцелерин), трансферрина, холестерина, увеличение содержания аммиака, фенолов сыворотки крови) и синдрома гиперспленизма (тромбоцитопения, анемия, лейкопения).

Инструментальные исследования

1). Неинвазивные методы обследования:

- Ультразвуковое исследования (УЗИ) брюшной полости - распространенный и доступный метод визуального неинвазивного обследования, применяемый для установления диагноза ФП, признаков ПГ (расширение диаметра воротной вены более 13 мм, селезеночной вены более 10 мм, спленомегалия, асцит), ряда сосудистых нарушений (допплерография сосудов портальной системы), однако его информативность на ранних стадиях ФП низкая.

- Ультразвуковая эластография (УЗИ-ЭГ) - это новейший и доступный метод обследования внутренних органов, который дает информацию о жесткости тканей печени и характеризует не только общее состояние органа, но и выявляет наличие ФН и его стадию.

- Фиброэластография печени аппаратом «ФиброСкан» (ФЭГ) - неинвазивная технология визуализации неоднородностей мягких тканей. Принципом методики является использование колебаний низкой частоты для количественной оценки эластичности, как показателя состояния печени и процентного содержания в ней соединительной ткани.

-Радиоизотопное сканирование печени позволяет оценить структуру печени, выявить признаки ПГ и степень ее выраженности по % накопления изотопа в селезенке. Однако, метод не позволяет выявлять ранние стадии ФП.

-Магнитно-резонансная томография (МРТ) и холангиография, компьютерная томография-высокоинформативные методы визуализации изменений в печеночной ткани, печеночного кровотока и билиарного дерева.

-ФГДС и рентгенологическое исследование пищевода и желудка с барием, ректороманоскопия - методы, позволяющие вывить ВРВ при развитии ПГ.

2). Биопсия печени остается «золотым стандартом» выявления ФП и ЦП, проведения дифференциальной диагностики и контроля эффективности терапии заболевания. Применение метода противопоказано при геморрагическом синдроме (тромбоцитопении, коагуопатии), выраженном асците, тяжелой ПКН.

3). Дополнительные методы диагностики – выявление ПЭ (психометрическое тестирование, электроэнцефалография, магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга).

Дифференциальная диагностика

В дифференциально-диагностический ряд при выявлении признаков ФП и ЦП входят заболевания, которые приводят к развитию гепатоспленомегалии и ПГ: ГЦК, болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит альфа 1-антитрипсина), ПБЦ, болезнь Бадда-Киари, паразитарные заболевания (альвеолярный эхинококкоз, шистосомоз), гемобластозы, констриктивный перикардит и тяжелая правожелудочковая недостаточность.

Лечение

Основной целью лечения ФП и ЦП является устранение причинного фактора и замедление процессов прогрессирования фиброгенеза, развития ПГ, ПКН и холестаза.

Немедикаментозное лечение

-Диета №5. При развитии ПГ и асцита – бессолевая диета. При ПЭ – ограничение белка до 40 г/сут. Для коррекции гипопротеинемии - энтеральное питание (смеси аминокислот с разветвленной боковой цепью – Нутриком-Гепа, Гепатонутрил), альбумин 20%, аминостерил, гепастерил.

-Отмена алкоголя, гепатотоксичных препаратов и средств, в том числе медленно метаболизирующихся в печени (седативные, транквилизаторы, сильнодействующие слабительные, анальгетики)

-Ограничение физических и психоэмоциональных нагрузок

-Коррекция метаболических нарушений (ожирения, дислипидемии, сахарного диабета)

Медикаментозное лечение

I. Этиотропная терапия (табл. 3)

Таблица 3

Этиологическое лечение хронических гепатитов и ЦП

Этиология	Препараты с доказанной клинической	Препараты, проходящие клини-

	эффективностью	ческие испытания
Вирусная В Вирусная С	Ламивудин или энтекавир, или телбивудин, или тенофовир, или интерферонотерапия Интерферон, рибавирин, софосбувир, даклатасвир, ледипасвир	ГК, силимарин (парентеральная форма), как вариант комбинированной терапии при недостаточном ответе
Алкогольная болезнь печени	Глюкокортикоиды, ГК, силимарин, адеметионин, ЭФЛ	Аргинин, пентоксифиллин, силимарин, УДХК, этанерсепт
Неалкогольная жировая болезнь печени	Снижение массы тела (диета, физические упражнения), метформин, росиглитазон	Силимарин, римонабант, адеметионин, адипонектин, бетаин, омега-3 жирные кислоты, ГК, пентоксифиллин, УДХК
Аутоиммунная	Глюкокортикоиды, цитостатики	Инфликсимаб, такролимус, микофенолата мофетил, ГК
Певичный билиарный цирроз	УДХК, холестирамин, налтрексон	Цитостатики, ондансетрон
Идиопатический гемохроматоз	Кровопускания	Дефероксамин, деферасирокс (эксиджад)
Гепатолентикулярная дегенерация	D-пеницилламин	Триентин, препараты цинка

УДХК - урсодезоксихолиевая кислота, ГК - глицирризиновая кислота, ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды

II. Антифибротическая терапия

Наличие ФП у больных хроническими гепатитами является самостоятельным показанием для терапии, целью которой является не только снижение темпов прогрессирования процессов фиброгенеза, но и предотвращение развития ПГ, ЦП и его фатальных осложнений.

На сегодняшний день, к основным подходам терапии ФП относятся:

-этиопатогенетическая терапия хронических гепатитов (см. табл. 3);

-уменьшение активности воспалительного процесса в печени (антиоксиданты: препараты янтарной кислоты, витамины Е, С, адеметионин);

-«торможение активации» ПЗК (УДХК, силимирин, фосфоглив – комбинация ГК и ЭФЛ);

-снижение концентрации TNF-α (пентоксифиллин, ГК, бигуаниды);

-ингибиторы апоптоза гепатоцитов (УДХК)

-воздействие на синдром холестаза (адеметионин, УДХК)

-воздействие на ПГ (см. ниже)

III. Терапия ПГ

Основные направления лечения ПГ включают:

1. Снижение портального давления: β-блокаторы, неселективные (пропранолол), нитропрепараты (изосорбида мононитрат), блокаторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), производные окситоцина (вазопрессин, терлипрессин).

2. Коррекция САС, РААС и центральной гемодинамики: β-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), антагонисты альдостерона – верошпирон.

3. Коррекция микроциркуляции: пентоксифиллин, сулодексид (вессел-дуэ-ф), эфферентные методы

Для коррекции начальной ПГ рекомендуется применение β-блокаторов, как вегетокорректоров, антиагрегантов, пентоксифиллина и антиоксидантов. При умеренной и выраженной ПГ терапия дополняется антагонистами альдостерона, иАПФ, АРА.

IV. Дезинтоксикационная терапия (препараты янтарной кислоты - ремаксол, реамберин; реополиглюкин, поляризующий раствор, раствор Рингера, раствор глюкозы 5% с витамином С; энтеросорбенты)

V. Метаболическая и коферментная терапия (витамины группы В, фолиевая кислота, адеметионин, янтарная кислота; коррекция гипопротеинемии – энтеральное питание, аминостерил, альбумин 20%)

VI. Улучшение процессов пищеварения и моторики, коррекция дисбактериоза (ферменты – креон; селективные спазмолитики - дюспаталин; антациды - фосфалюгель; секретолитики – омепразол, рабепразол; пре- и пробиотики – лактулоза, энтерол)

VII. Лечение осложнений

- Коррекция гипераммониемии и ПЭ (ограничение белка в диете до 40г/сут., лактулоза, антибиотики - рифаксимин; орнитин-аспартат, энтеросорбенты, флумазенил)
- Коррекция отечно-асцитического синдрома (спиронолактон, фуросемид, тиазидовые диуретики, препараты калия и магния, восстановление онкотического давления – плазма, альбумин; снижение давления в воротной вене - пропранолол, ингибиторы АПФ, АРА; лапароцентез с удалением не более 5 л жидкости)
- Лечение геморрагического синдрома и купирование кровотечений из ВРВ (викасол, дицинон, аминокапроновая кислота, октреотид, соматостатин, свежезамороженная плазма, зонд Блэкмора не более 1 сут., лигирование и клепирование ВРВ). Для профилактики кровотечений – пропранолол, нитраты.
- Профилактика и лечение ГРС (ограничение соли и жидкостей, дофамин, полиглюкин, эфферентные методы).

Хирургическое лечение

Показано больным ЦП с выраженной ПГ и наличием высокого риска кровотечений из ВРВ пищевода или кардиального отдела желудка, а также лицам, перенесшим кровотечение. Наиболее распространенным способом лечения тяжелой ПГ является трансюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование, при котором устанавливается шунт между ветвями портальной и печеночной вен.

При наличии рефрактерного напряженного асцита больным проводится лапароцентез или перитонеовенозное шунтирование.

При развитии кровотечения из ВРВ проводится чрезжелудочное лигирование или клепирование пищеводно-абдоминального отдела механическим швом, реже гастротомия с прошиванием вен кардиального отдела желудка и пищевода.

При выраженном гиперспленизме с геморрагическим синдромом выполняется спленэктомия.

Радикальный метод лечения ЦП – ортотопическая трансплантация печени.

Прогноз

Прогноз при ФП определяется скоростью его прогрессирования и трансформации в ЦП и ГЦК. Он зависит от стадии фиброзных изменений, степени активности воспалительных изменений в печени, возраста пациента, приема алкоголя, гепатотоксичных препаратов, наличия синдрома холестаза, стеатоза, перегрузки железом гепатоцитов, сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, сердечная недостаточность). При проведении адекватной терапии и отсутствии выраженных органических изменений сосудистого русла печени возможно обратное развитие ФП.

При ЦП прогноз зависит от его этиологии, выраженности ПГ и развития осложнений, а также эффективности проводимой терапии. Основной прогностической системой при ЦП является классификация Чайлда-Пью.

Диспансеризация

Пациенты с ЦП подлежат пожизненной диспансеризации. В зависимости от стадии заболевания проводится осмотр терапевта, гастроэнтеролога 2 - раз в год, контроль состояния основных систем органов, трофологического, нервно-психического статуса. Больным выполняются клинический анализ крови с определением уровня тромбоцитов, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, креатинин, мочевина, протромбиновый индекс, калий, натрий), общий анализ мочи, альфа-фетопротеин, вирусологические маркеры, иммунологические показатели (по показаниям). Проводится инструментальное обследование: ФГДС 1 раз в год, УЗИ органов брюшной полости – 1-2 раза в год, ЭКГ 1-2 раза в год. По показаниям выполняется биопсия печени.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

Больная И., 47 лет

Жалобы: на слабость, ухудшение памяти, бессонницу по ночам и сонливость днем, пожелтение склер, тупые ноющие боли и распирание в животе, отсутствие аппетита, постоянную тошноту и горечь во рту по утрам, увеличение и вздутие живота, больше к вечеру, периодические послабления стула, появление синяков на теле.

Anamnesis morbi. Умеренная тошнота, отсутствие аппетита, горечь во рту и вздутие живота присутствуют давно, но внимания на них не обращала. Считает себя больной в течении последних 2 месяцев, когда стали беспокоить слабость и бессонница. В течение последних 2 недель начал постепенно увеличиваться живот, потемнели склеры, появились тупые боли в животе. Ранее по поводу состояния органов пищеварения не обследовалась, не лечилась.

Из анамнеза жизни:

-Перенесенные заболевания – вирусный гепатит А в детстве.

-Вредные привычки: алкоголь с 16 лет, по праздникам, предпочитает крепленое вино до 0,5 литра. Со слов бывшего мужа, алкоголь на работе употребляет ежедневно примерно по бутылке (750,0) портвейна. Курит около 12 лет, по 10 сигарет с фильтром в день.

-Наследственность: отец – умер в 64 лет от ОНМК, мать – жива, 68 лет, страдает ИБС и ГБ

Объективные данные: Общее состояние удовлетворительное. Рост-165 см, вес- 81 кг. Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы иктеричны, склеры желтушны. Пульс 94 в мин., ритмичный, АД 100/70 мм рт.ст.

Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы, умеренно увеличен в объеме, несколько вздут, равномерно участвует в акте дыхания. При перкуссии отмечается притупление звука в боковых отделах, печень +3,0 см из под реберной дуги, край острый, плотный.

Данные лабораторно-инструментального обследования:

- Общий анализ крови – гемоглобин 115 г/л, эритроциты $3,92x10^9$/л, цветной показатель 0,8, лейкоциты $8,6x10^{12}$/л, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 46%, эозинофилы 2%, лимфоциты 35%, моноциты 12%, тромбоциты - 80 $x10^9$/л, СОЭ 24 мм/час.

- Биохимический анализ крови – амилаза 106, холестерин 6,21, ЛПВП 0,7, ТГ 8,4, сахар 5,2, билирубин 62, непрямой 14, прямой 48, АЛТ 78, АСТ 142, ЩФ 382, ГГТП – 217 мкмоль/л.

- ФГДС: Пищевод свободно проходим, в нижней трети имеются ВРВ до 0,5 см в диаметре, не сужающие просвет, покрытые не измененной слизистой. Кардия смыкается полностью. В просвете желудка слизь, желчь, складки обычной величины, легко расправляются воздухом. Слизистая желудка очагово отечная, гиперемированная. Привратник не изменен. Луковица 12 п.к. не деформирована, слизистая ее очагово отечная, гиперемированная. Слизистая в постбульбарном отделе сухая, серая, тусклая, имеется развернутость верхней горизонтальной ветки 12 п.к. Заключение: ВРВ пищевода II степени, поверхностный гастродуоденит.

- Гепатобилисцинтиграфия: признаки диффузного хронического заболевания печени, процент накопления радиофармпрепарата селезенкой 48%.

-УЗИ брюшной полости**:**

В брюшной полости небольшое количество свободной жидкости. Печень +3 см, контуры ровные, гиперэхогенная, выраженный симптом дистального затухания ЭХО-сигнала, хо-

ледох не расширен. Желчный пузырь размеры 64х33 мм, стенки 3 мм, в просвете свободно передвигающиеся множественные мелкие гиперэхогенные образования 2-3 мм. Поджелудочная железа 32х21х38мм, контуры неровные, нечеткие, железа диффузно гиперэхогенна с мелкими гипоэхогенными участками. Селезенка размер - 13 х 7 см.

ВОПРОСЫ:

1. Выделите основные синдромы
2. Какие методы обследования необходимо выполнить дополнительно
3. Каков окончательный диагноз
4. Какие направления терапии

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ:

1.Основные синдромы: астеновегетативный, диспептический (билиарная, панкреатогенная, кишечная диспепсия), болевой абдоминальный (эпигастральные боли), гепатомегалия, ПГ (ВРВ пищевода, асцит, спленомегалия и синдром гиперспленизма), холестатический, цитолитический, ПЭ.

2.Дополнительные методы обследования: вирусологическое обследование (антиHCV, антиHBcorAg, HBsA), церулоплазмин, медь мочи и крови, ферритин, трансферин, ОЖСС, антимитохондриальные, антинуклеарные, антигладкомышечные антитела, копрограмма, реакция Грегерсена, психометрическое тестирование (тест связи чисел).

3. Диагноз: Хронический гепатит токсической (алкогольной) этиологии, высокая активность, цирротическая стадия, субкомпенсация, класс В по Чайлд-Пью. ПЭ 1-2 ст. Умеренный синдром ПГ, асцит, ВРВ пищевода II степени, синдром гиперспленизма. ПЭ I стадии. ЖКБ 1 стадия, билиарный сладж. Хронический гастродуоденит.

4. Направления терапии:

- Диета-5, ограничение белков до 40 г/сут., полный отказ от алкоголя
- Лечение асцита и профилактика прогрессирования ПГ (верошпирон, фуросемид, пропранолол);
- Лечение холестаза и ФП (гепатопротекторы): адеметионин (гептрал) 1200 мг/сут. в/в 14 дней, далее по 3 таб./сут 6 недель; фосфоглив по 5,0 в/в 14 дней, далее по 2 таб. 3 р.д., после еды 6 недель; УДХК 15 мг/кг 3 раза в день до 12 месяцев.
- Лечение ПЭ:

- Уменьшение гипераммониемии (орнитин-аспартат, лактулоза, глютаминовая килота).
- Дезинтоксикационная и метаболическая терапия (раствор глюкозы, Рингера, реополиглюкин, реамберин, витамины группы В, С).
- Коррекция кишечного дисбактериоза (про- и пребиотики: энтерол, лактулоза, антибиотик - рифаксимин).

- Нормализация пищеварения и моторики (креон, мебеверин, рабепразол);
- Нормализация реологических свойств желчи (УДХК).

ВОПРОСЫ ДЛЯ СОБЕСЕДОВАНИЯ

1. Каковы основные этиологические факторы развития ФП и ЦП
2. В чем отличие между ФП и ЦП
3. Какие факторы увеличивают риск прогрессирования ФП
4. Какие современные методы диагностики ФП

5. Современная классификация ФП и ЦП
6. Принципы лечения ФП и ЦП

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Осложнениями ЦП являются:

А. Гепаторенальный синдром

Б. Гепатопульмональный синдром

В. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода

Г. Гепатоцеллюлярный рак

Д. Все перечисленное

2. Признаками портальной гипертензии являются все, КРОМЕ:

А. Спленомегалия

Б. Асцит

В. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода

Г. Лихорадка

Д. Развитие порто-системных коллатералей

3. Для оценки степени печеночно-клеточной дисфункции при ЦП по Чайлду-Пью используются такие показатели, как:

А. Уровень билирубина, альбумина, протромбина, степень варикозного расширения вен пищевода

Б. Уровень билирубина, альбумина, протромбина, степень выраженности асцита

В. Уровень билирубина, альбумина, протромбина, степень выраженности асцита и стадия печеночной энцефалопатии

Г. Активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень альбумина, протромбиновый индекс

Д. Ничего из выше перечисленного

4. Диагностическими критериями первичного билиарного цирроза печени являются все, КРОМЕ:

А. Наличие изменений со стороны внепеченочных желчных ходов

Б. Наличие антимитохондриальных антител в титре более 1:40

В. Повышение активности ферментов холестаза в 2-3 раза

Г. Интенсивный кожный зуд и внепеченочные проявления (синдром Шегрена, ревматоидный артрит и др.)

Д. Увеличение уровня IgM сыворотки крови

5. Препаратом с доказанным антифибротическим действием является:

А. Адеметионин

Б. Фосфоглив (комбинация фосфатидилхолина с глицирризиновой кислотой)

В. Эссенциале

Г. Гепа-Мерц

Д. Гепабене

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ВОПРОСАМ:

1 – Д

2 – Г

3 – В

4 – А

5 – Б

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Лечение осложнений цирроза печени. – М.: Литтерра.- 2011.- 64 с.*
2. *Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Чепур С.В., Ганчо В.Ю. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом циррозом печени. – СПб.: Бреста, 2004. – 320 с.*
3. *Мехтиев С.Н., Зиновьева Е.Н., Степаненко В.В. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции // Фарматека. – 2014. - №6. – С.80-87.*
4. *Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2008. - № 4. - С.43-52.*
5. *Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. – Т. 15. - №2. - С. 13–20.*
6. *Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – 3-е изд. – М.Медицина, 1998. – 704 с.*
7. *Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2009. - №2. - С. 3-10.*
8. *Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.- 864 с.*
9. *Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis // J. Clin. Invest., 2005; 115(2): 209-218.*
10. *Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatment and future options // J. Hepatol., 2008; Vol. 48: 68-93.*
11. *Friedman S. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications // Nat. Clin. Prac. Gastroenterol. Hepatol., 2004; 1: 98–105.*
12. *Iredale J. P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid orga // J. Clin. Invest., 2007; 117(3):539-548.*
13. *Ishak K., Baptista A., Bianchi L. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // J. Hepatol., 1995; 2: 696–699.*
14. *Knodell R., Ishak K., Black W. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology, 1981; 4: 431-435.*

15. *Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al. Brief Communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C // Ann. Intern. Med., 2008; 149 (6): 399-403.*
16. *Parsons C.J., Takashima M., Rippe R.A. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis // J. Gastroenterol. Hepatol., 2007; 22(1):79-84.*
17. *Poynard T., Zoulim F., Ratziu V. et al. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest–ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection // Am. J. Gastroenterol., 200; 100: 1970–1980.*
18. *Rockey D.C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2005; 3: 95-107.*
19. *Zois C., Baltayiannis G., Karayiannis P., Tsianos E. Systematic review: hepatic fibrosis – regression with therapy // Aliment. Pharmacol. Ther., 2008; 28: 1175–1187.*