

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Кафедра ТЕРАПИИ ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Гринштейн Ю.И.

Кафедральный руководитель:
д.м.н., профессор Грищенко Е.Г.

Реферат:

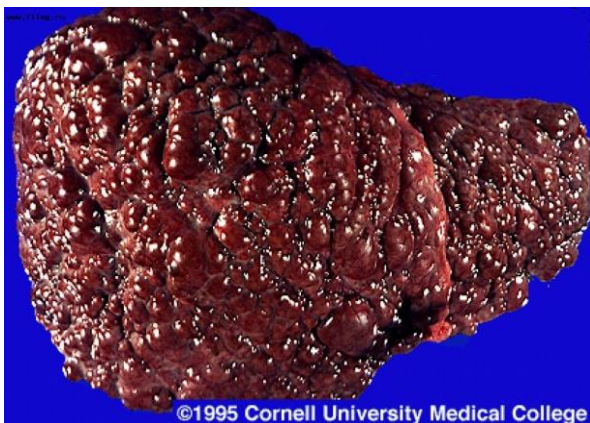
«Циррозы печени: этиология, патогенез, кардинальные синдромы, классификация, диагностика, лечение»

Выполнила:
врач-ординатор Саможапова С.С.

Красноярск, 2018

Цирроз печени – это хроническое полиэтиологическое диффузное заболевание печени, характеризующееся образованием узлов-регенератов, выраженного фиброза, нарушающими дольковую структуру органа и его сосудистую архитектуру.

Термин «Цирроз» происходит от греческого «Kirros» – оранжевый или цвет загара. Цирроз является исходом многих хронических диффузных заболеваний печени. Морфологическим признаком цирроза печени является формирование **ложных долек или узлов-регенератов**. Следует отметить, что при макронодулярном варианте узлы-регенераты построены из фрагментов нескольких долек, при микронодулярном из частей одной



дольки.

©1995 Cornell University Medical College

Принципиально важным прогностическим отличием цирроза печени длительное время считалась его необратимость. Указывалось, что развивающиеся в печени цирротические изменения не восстанавливаются, прогрессируют и, в конечном счете, в различные сроки становятся причиной летального исхода. Поэтому при оценке распространенности цирроза основным критерием служат не столько показатели заболеваемости (весьма неполные в связи с поздней диагностикой), сколько смертности. Однако в последние 10-15 лет с расшифровкой тонких механизмов фиброгенеза и фибролиза понимание возможности уменьшения фиброза и обратимость цирроза печени стали очевидными. С внедрением в клиническую практику противовирусной терапии хронических вирусных заболеваний печени концепция фиброза печени как динамического процесса с возможностью как прогрессирования, так и регрессии признана как научно доказанный факт.

Следует отметить, что цирроз печени до известной степени воплощает в себе неблагоприятный итог развития, в первую очередь, алкогольной болезни печени и хронического вирусного гепатита. Среди неопухолевых заболеваний органов пищеварения ЦП отличается самым высоким показателем смертности. В последние годы, прежде всего благодаря совершенствованию методов ранней диагностики, профилактики и лечения, отмечается тенденция снижения роста заболеваемости вирусными гепатитами, в том числе вирусным циррозом печени. При этом в некоторых категориях пациентов (главным образом среди мужчин) ЦП алкогольной этиологии по общей численности больных и по числу летальных исходов среди всех ЦП выходит на первое место.

В МКБ 10 цирроз печени занимает следующие рубрики: **K74- Фиброз и цирроз печени, K70.3 – Алкогольный цирроз печени, K71.7 – токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом, K74.3 – Первичный билиарный цирроз печени, – Вторичный билиарный цирроз печени, K74.5 – Билиарный цирроз неуточненный, K74.6. – Другой неуточненный цирроз печени, K72 – Хроническая печеночная недостаточность, K76.6 – Портальная гипертензия.**

Эпидемиология

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 000 населения. Среди причин смерти в США он занимает 4 место, в Германии - 10.

В мире ежегодно умирают 40 млн. человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. В странах СНГ ЦП встречается у 1% населения. По данным патологоанатомических исследований цирроз печени обнаруживают в 1-3% всех аутопсий. На долю микронодулярного цирроза печени приходится примерно 40% от числа всех форм данного заболевания.

Этиология цирроза печени

В настоящее время к этиологическим факторам цирроза печени относят следующие:

1. **Вирусы гепатитов В, С, Д.** Этиологическая роль других вирусов (G, TTV) в развитии хронических заболеваний печени в настоящее время не доказана;
2. **Алкоголь;**
3. **Генетически обусловленные метаболические нарушения** (тезауридозы) – болезнь Вильсона, гемохроматоз, дефицит α 1-антитрипсина, наследственная тирозинемия, галактоземия;
4. **Первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит;**
5. **Иммунологические факторы** (аутоиммунный гепатит);
6. **Заболевания сосудов** (синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, констриктивный перикардит);
7. **Лекарственные гепатиты;**
8. **Неалкогольный стеатогепатит (метаболический синдром)**
9. **Криптогенные циррозы**

Ведущими являются 2 первые причины – вирусные гепатиты (особенно гепатит С) и алкогольная болезнь печени (алкогольный гепатит, алкогольный стеатоз печени с фиброзом, алкогольный стеатогепатит). На долю вирусной этиологии приходится от 40 до 80% случаев циррозов печени, на долю алкогольной болезни – 30-40%. Приблизительно у 10-35% больных этиологию цирроза установить не удастся. Нечастыми причинами циррозов печени являются первичный билиарный цирроз и хронический аутоиммунный гепатит. К очень редким причинам циррозов относят гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит α 1-трипсина, вторичный билиарный цирроз, синдром и болезнь Бадда-Киари, лекарственный гепатит и неалкогольный стеатогепатит.

В некоторых странах лидирующее место занимает **вирусная этиология** циррозов. Это, в первую очередь, страны Африки и Азии, где

более 8% населения страдают от хронического гепатита В. Причем в этих регионах в большинстве случаев заражение гепатитом происходит при реализации перинатальной передачи вируса от инфицированной матери ребенку. Заражение в младенчестве или раннем детстве в большинстве случаев (от 30 до 90% случаев) заканчивается развитием хронической HBV инфекции. Необходимо отметить, что ежегодно у 2-5% HBeAg-позитивных больных хроническим HBV происходит прогресс патологического процесса в сторону развития цирроза.

Хронический гепатит В относительно рано, по сравнению с вирусом С, приводит к развитию цирроза печени. Так за 5 летний срок у 8-20 % больных уже формируется ЦП. Следует отметить, что инфицирование вирусом В у взрослых заканчивается формированием хронического гепатита у 5-7 % больных. Если же заражение происходит в возрастном периоде до года, то ХГВ регистрируется у 90-95%, в возрасте от года до 10 лет – у 40%.

Исследования последних 30 лет показали, что значительная часть заболеваний печени, развитие которых ранее связывалось с инфицированием HBV, являются следствием заражения как HBV, так и HDV. HDV — гепатотропный, безоболочечный, дефектный РНК-вирус, для репликации и формирования инфекционных частиц которого необходимо обязательное присутствие HBV.

При коинфекции (обновременным заражением HBV и HDV) хронический гепатит Д развивается в 5-10% случаев, при суперинфекции (инфицирование HDV пациентов с ХГВ) – в 90%.

Выделяют несколько основных клинических вариантов течения хронического HDV:

- быстропрогрессирующее течение с развитием декомпенсации и печеночной недостаточности за период от нескольких месяцев до 2 лет (в 5-10% случаев,

главным образом у инъекционных наркоманов, при этом часто выявляют сочетание с HCV-инфекцией);

- относительно благополучное и не прогрессирующее течение болезни в 15% случаев);

- развитие выраженного фиброза и цирроза печени в течение нескольких лет (70-80% случаев), который в дальнейшем имеет относительно стабильное течение, и декомпенсация наступает спустя несколько десятилетий.

Такие различия в прогрессировании HDV-инфекции в последнее время объясняют генетической вариабельностью вируса Д. Описано 8 основных генотипа HDV. 1 генотип распространен повсеместно, особенно в Европе, на Ближнем востоке, Северной Африке и средиземноморье.

Вместе с тем, основной особенностью хронического HDV является его **преимущественная циррогенность**: при инфицировании вирусом Д цирроз печени формируется в 70-80% случаев. При сравнении с хроническими гепатитами иной этиологии, при хроническом HDV цирроз печени развивается не только несравненно чаще, но и в более ранние сроки. Больные HDV-циррозом в среднем на 10-15 лет моложе больных с циррозом печени, развившимся в результате хронической HBV-инфекции.

При инфицировании вирусом С за 20 летний срок цирроз печени формируется в 25-30% случаев, чаще у лиц старше 50 лет. Среди причин формирования цирроза печени HCV-инфекция лишь незначительно уступает хроническому алкоголизму. В США число больных циррозом печени, индуцированным хроническим HCV, составляет, примерно, 15 000 в год, что значительно превышает частоту HBV-цирроза. К развитию цирроза печени может привести HCV, вызванный любым генотипом, однако установлена преимущественная частота формирования заболевания, вызванная генотипом 1b HCV. В преимущественном формировании цирроза определенное значение имеет наличие сопутствующей патологии, в частности, хронического алкогольного поражения печени.

Более половины всех случаев цирроза в Европе связаны с **многолетним хроническим злоупотреблением алкоголя**. Употребляют алкогольные напитки, по данным ВОЗ, более 90% населения, причем 40-45% (преимущественно мужчины) употребляют алкоголь ежемесячно в течение 1-3 дней в неделю, 10% мужчин и 3-5% женщин – ежедневно. Уровень потребления алкоголя в России составляет 13-14 литров на человека, а если вычесть из общего населения детей и частично женщин, то эта цифра составит 50-60 литров на 1 пьющего. В США от осложнений алкогольной болезни печени ежегодно погибают 13 000 человек. В ряде регионов алкогольный цирроз занимает 4 место среди наиболее распространенных причин смертности населения в возрасте 25-64 лет. Под злоупотреблением алкоголем предлагают понимать любое регулярное его употребление, которое вызывает психические или социальные проблемы для пьющих или окружения вне зависимости от количества и кратности приемов алкоголя. Следует отметить, что не у всех лиц, злоупотребляющих приемом алкоголя, развивается цирроз печени. Так, по данным аутопсий, частота цирроза в группе хронических алкоголиков не превышает 10-15%, у 1\3 больных изменения в печени вообще отсутствовали. Систематическое употребление алкоголя последовательно индуцирует сначала жировую дистрофию печени, затем жировую дистрофию с некрозами гепатоцитов и фиброзом, исходом которого является цирроз

Главным фактором риска развития АБП является количество принимаемого алкоголя, но связь эта не представляется совершенно ясной. _Очевидная ассоциация прослеживается между количеством алкоголя и развитием цирроза. Критическими дозами алкоголя по ВОЗ являются 21 порция для мужчин и 14 порций для женщин в неделю (1 порция = 150 мл сухого вина, 250 мл пива или 40 мл 40% алкогольных напитков), в течение 5 лет - АБП. Весьма негативную оценку имеет такой тип употребления, как «кутежное» (too much too fast), т. е. 5 и более доз для мужчин за 2 часа.

К факторам повышенного риска развития алкогольного цирроза печени относят: женский пол, генетически обусловленный полиморфизм метаболизирующих этанол ферментов, ожирение, повышенное употребление алкоголя у пациентов с вирусными гепатитами.

Считается, что злоупотребление алкоголем повышает риск инфицирования вирусами гепатитов В и С (у лиц, злоупотребляющих алкоголем, anti-HCV выявляется в 7 раз чаще, чем в популяции), что в свою очередь, влияет на тяжесть алкогольного повреждения печени. Сочетание вирусной и алкогольной этиологии циррозов печени выявляется у 10-12% больных. У лиц с алкогольной зависимостью и инфекцией вирусом С печень повреждается в более молодом возрасте, при меньших дозах алкоголя, морфологические изменения при этом более тяжелые быстро прогрессируют (вследствие отрицательного действия алкоголя увеличивается вирусная нагрузка, стимулируется репликация HCV), характерна высокая летальность.

МОРФОЛОГИЯ

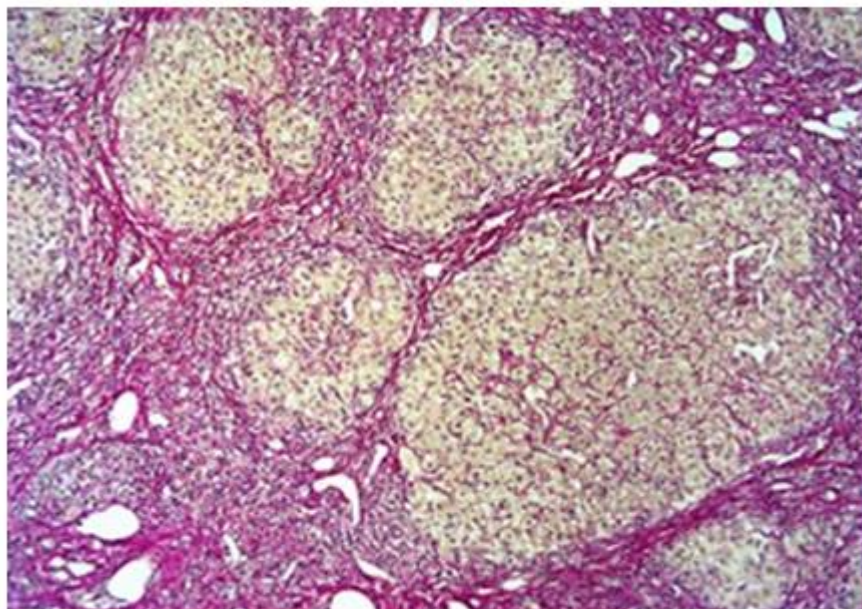


Рис. 1 Узлы регенерации у больного с ЦП

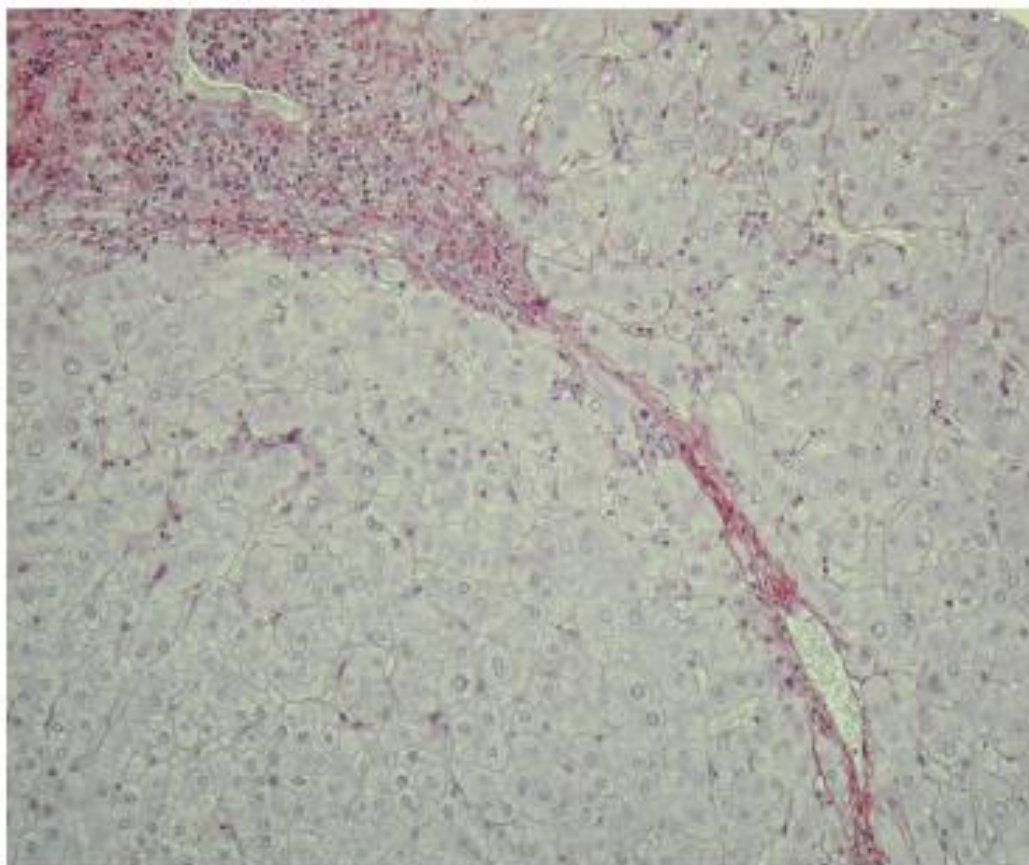


Fig. 1. Liver Biopsy of a patient with hepatitis C infection in the cirrhotic stage, showing a portal-central vascularized septum. Sirius Red stain, original magnification $\times 100$.

Рис.2 Необратимая (?) стадия цирроза печени с формированием порто-центральной васкуляризированной септы (F6 по Ishak)

Ключевым моментом при постановке диагноза истинно цирротической стадии является находка васкуляризированных септ – прямых анастомозов между афферентными сосудами (печеночная артерия и портальная вена) и эфферентными сосудами (центролобулярная вена)

Морфологическая картина при ЦП не зависит от этиологии заболевания: при гистологическом исследовании выявляют фиброз, некрозы гепатоцитов и формирование ложных долек – узлов регенерации. В зависимости от размеров узлов -регенератов выделяют мелкоузловой, крупноузловой и смешанный циррозы печени.

Анализ биоптатов печени в течение длительного времени считался "золотым стандартом" оценки морфологической структуры печени при ЦП. Однако биопсия печени потенциально оценивается как фактор риска осложнений и летального исхода при ЦП, что часто препятствует ее проведению. В трактовке полученных при биопсии результатов возможна ошибка в установлении стадии фиброза. Ошибка в оценке возможна и при получении небольшого количества материала, содержащего всего один или два портальных тракта. У морфологов могут быть разночтения в оценке стадии фиброза. Материалы биопсии не позволяют в полной мере оценить патогенетические механизмы, определяющие развитие патологического процесса. В современных клинических исследованиях фиброз в биоптатах печени оценивают с использованием цифровых систем (Metavir или Ishak). Количественная оценка в системе Metavir использует 5 стадий: F0 - норма, F1 - портальный фиброз, F2 - небольшое количество фиброзных септ, F3 - много септ, F4 - цирроз. В системе Ishak выделено 6 стадий, включающих оценку как фиброза, так и активности процесса.

Время, необходимое для развития фиброза печени, в значительной степени зависит от этиологического фактора. Часто цирроз развивается медленно: алкогольный цирроз формируется за 10-12 лет злоупотребления алкоголем, вирусные циррозы печени формируются через 20-25 лет после инфицирования. Наиболее быстрые темпы развития цирроза отмечаются при инфицировании вирусом Д (за 3-5 лет), у пациентов с билиарной обструкцией опухолевой этиологии (несколько месяцев) и у новорожденных с атрезией желчевыводящих путей.

ПАТОГЕНЕЗ

Пусковым фактором в морфогенезе ЦП является гибель печеночной паренхимы. При ЦП возникают массивные или субмассивные некрозы

гепатоцитов. На месте погибших клеток спадается ретикулярный остов, образуется рубец.



Формирование цирроза печени происходит в течение многих лет. За этот период меняется генный аппарат гепатоцитов, создаются патологически измененные клетки. Этот процесс характеризуется как иммуновоспалительный.

Сосуды портального тракта приближаются к центральной вене. Создаются условия для перехода крови из печеночной артерии и воротной вены в центральную, минуя синусоиды. Ток крови в обход синусоидальных сосудов неповрежденных участков приводит к ишемии, а затем некрозу. При некрозе выделяются стимулирующие регенерацию печени вещества, развиваются узлы регенерации, которые сдавливают сосуды и способствуют дальнейшему нарушению кровотока в печени. Продукты распада гепатоцитов стимулируют воспалительную реакцию с формированием воспалительных инфильтратов, которые распространяются из портальных трактов до центральных отделов долек, и способствуют развитию постсинусоидального блока. Воспалительный процесс при ЦП характеризуется интенсивным фиброобразованием. Формируются соединительнотканые септы. Они содержат сосудистые анастомозы, соединяющие центральные вены и портальные тракты, долька фрагментирована на псевдодольки. В псевдодольке имеются взаимоотношения портальных сосудов и центральных вен. В центре псевдодольки нет центральной вены, а по периферии нет

портальных трактов. Псевдодольки окружены соединительнотканнми септами, содержащими сосуды, имеющие внутрипеченочные портокавальные шунты. Кровь сразу поступает в систему печеночной вены, минуя паренхиму псевдодолек, что вызывает ишемию и некроз. Этому же способствует механическое сдавление венозных сосудов печени соединительной тканью.

Общая схема патогенеза ЦП:

Некроз – регенерация – перестройка сосудистого русла – ишемия паренхимы – некроз

Общая схема морфогенеза ЦП:

Дистрофия (гидропическая, баллонная, жировая) и некроз гепатоцитов – усиленная регенерация – появление ложных долек – капилляризация синусоидов (т.к. появляется соединительно-тканная мембрана) в ложных дольках – открытие внутрипеченочных портокавальных шунтов (т.к. кровотоков в ложных дольках затруднен) – ишемия в дольках – дистрофия, некроз гепатоцитов.

Вторым чрезвычайно важным звеном патогенеза формирования и прогрессирования ЦП является фиброгенез. Основным продуцентом компонентов соединительной ткани являются клетки Ито (синоним – звездчатые клетки, липоциты), которые располагаются в пространстве Диссе. В состоянии покоя в них накапливаются витамин А и жиры. При активации клеток Ито происходит исчезновение капель жира из цитоплазмы, в ней появляется а-актин (белок гладкой мускулатуры), за счет этого увеличивается плотность рецепторов к цитокинам, которые стимулируют фиброгенез. Активированные клетки Ито являются основным продуцентом компонентов соединительной ткани, секретируют тканевые ингибиторы металлопротеиназ, что приводит к разрушению матрикса в пространстве Диссе и отложению коллагена с формированием фибрилл и фибронектина. Данные процессы лежат в основе капилляризации синусоидов, нарушающей обмен веществ между печеночной клеткой и кровью и участвующей в

формировании портальной гипертензии. Основными активаторами клеток Ито являются некрозы гепатоцитов, цитокины, продуцируемые клетками Купфера, гепатоцитами, лейкоцитами, тромбоцитами, а так же ацетальдегид (продукт метаболизма алкоголя), компоненты перекисного окисления липидов и избыточное содержание железа в ткани печени.

Классификация ЦП (Лос-Анджелес, 1994)

- **По этиологии:** вирусный; алкогольный; лекарственный; врожденный – болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз и др.; болезнь и синдром Бадда-Киари; ПБЦ; криптогенный -неясной этиологии)
- **По степени активности** (активность АЛТ)
- По морфологическим изменениям печени
- По степени выраженности печеночно-клеточной недостаточности (по Чайлд-Пью)
- По степени портальной гипертензии

Пример диагноза: Декомпенсированный ЦП в исходе ХГС, класс С по Ч-П, активное течение. ВПГ: ВРВП 3 ст., спленомегалия, асцит. ПКН: энцефалопатия.

Индекс тяжести цирроза печени по системе Чайльд–Пью

ПОКАЗАТЕЛИ	БАЛЛЫ		
	1	2	3
Протромбиновое время, увелич., сек	1-4	Более 4-6	Более 6
Билирубин, моль\л	Более 34	34-51	Более 51
Альбумин, г\л	Менее 35	35-28	Менее 28
Асцит	нет	мягкий	напряженный
Энцефалопатия	нет	Стадия 1-2	Стадия 3-4

Класс А – до 6 баллов включительно, класс В -7-9 баллов, класс С -10-15 баллов

К Л И Н И К А

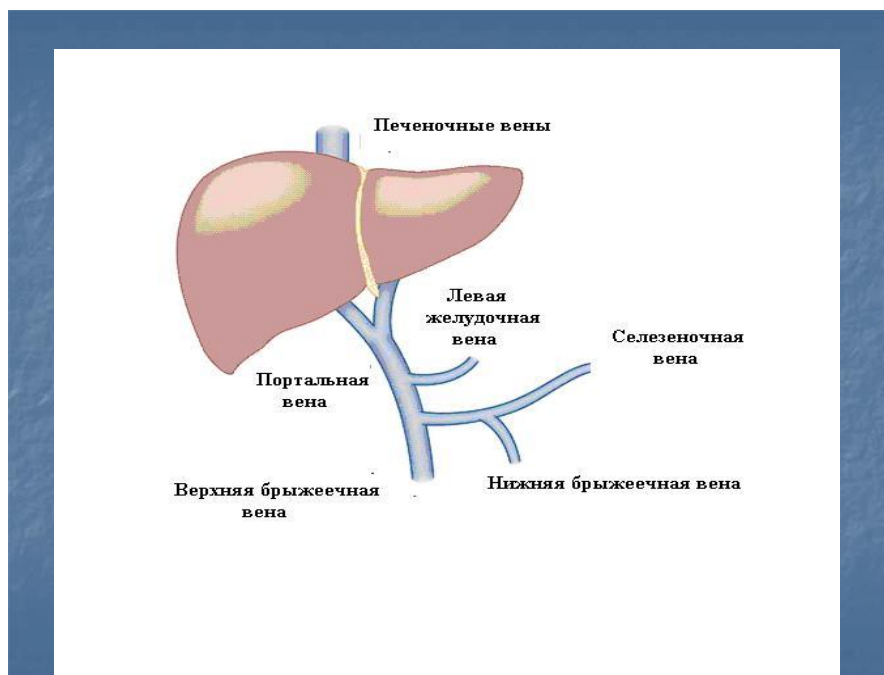
Клиническая картина ЦП определяется двумя кардинальными синдромами – **портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью**, а так же малыми печеночными знаками, синдромом холестаза, синдромом цитолиза, мезенхимально-воспалительным синдромом и многообразными внепеченочными проявлениями, при которых вовлекаются практически все органы и системы.

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Впервые в клиническую практику термин портальная гипертензия был введен Жильбером в 1901 году. Он означает комплекс изменений, возникших при нарушении оттока крови из системы воротной вены. Эти изменения сводятся к резкому повышению давления с замедлением тока крови, развитию

- Варикозное расширение вен нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка, передней поверхности живота
- Спленомегалия, гиперспленизм
- Асцит и его осложнения:
- Портальная гастро- , энтеро- , колопатия
- Спонтанный бактериальный перитонит
- Портальная энцефалопатия
- Гепаторенальный синдром
- Печеночно-легочный синдром

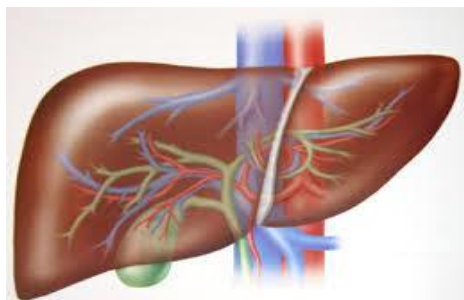
Система кровообращения печени включает 2 приносящих сосуда (воротная вена и печеночная артерия) и уносящий – печеночную вену, которая впадает в нижнюю полую вену. В систему воротной вены включаются все вены, по которым осуществляется ток крови от внутрибрюшной части желудочно-кишечного тракта, селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря.



Оба приносящих

сосуда разветвляются в печени до капиллярной сети, которые, в свою очередь, открываются в центральные дольковые вены, далее кровь поступает в собирательные, затем главные печеночные вены, и, наконец – в нижнюю полую вену.

В прекапиллярной части артериальной системы давление составляет 100 мм рт ст, а в венулах – 4-10 мм рт ст. Эта огромная разница должна была бы привести к исключительно артериальному току крови, но сложная система специальных сфинктеров (сфинктер на границе дольки и синусоиды, сфинктер, где артерия открывается в печеночную дольку, сфинктер в месте впадения синусоиды в печеночную вену) выравнивают давление, давая возможность адекватному току крови попасть в печеночную вену.



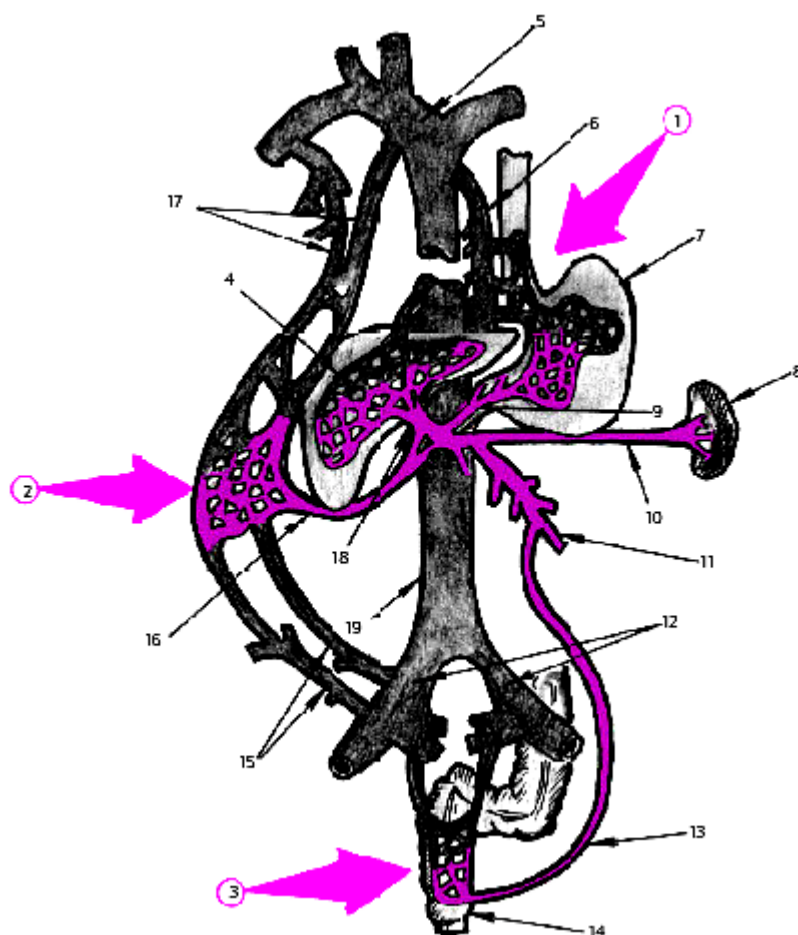
В воротной вене нет клапанов, и любые структурные изменения в портальной системе вызывают увеличение

давления в ней. В норме уровень давления в воротной вене равен 5-10 мм рт ст или 50-115 мм водного столба, он на 2-4 мм рт ст выше, чем в печеночных венах.

Варикозное расширение вен пищевода и желудка появляется при градиенте портального давления более 12 мм рт ст. Увеличение сопротивления портальному току приводит к развитию спленомегалии и портосистемных коллатералей. В норме портальная кровь может оттекать по печеночным венам. При циррозе печени с ПГ по печеночным венам оттекает только 13% крови. Остальная кровь проходит по коллатералям, соединяющим портальную систему с большим кругом кровообращения в обход печени.

Основное значение имеют следующие коллатерали (рис.6): **область кардиального отдела желудка**, где левая, задняя и короткие желудочные вены портальной системы анастомозируют с межреберными, диафрагмальными, пищеводной и верхней малой непарной веной кавальной системы; **верхняя геморроидальная вена** портальной системы анастомозирует со средней и нижней геморроидальной венами кавальной системы; коллатеральный ток крови через ококлопупочные вены (голова медузы, рис. 5); ток крови непосредственно в левую почечную вену.

Рис. 6 Портокавальные анастомозы.



Красным цветом обозначены сосуды, относящиеся к системе воротной вены, серым - к системе полых вен. Красные стрелки указывают на расположение основных портокавальных анастомозов.

1 - портокавальные анастомозы в области пищевода и желудка; 2 - анастомозы передней брюшной стенки; 3 - анастомозы в области прямой кишки; 4 - внутрипеченочная капиллярная сеть; 5 - v. cava superior; 6 - v. azygos; 7 - желудок; 8 - селезенка; 9 - v. gastrica sinistra; 10 - v. lienalis; 11 - v. mesenterica inferior; 12 - vv. iliace communis; 13 - v. rectalis superior; 14 - прямая кишка; 15 - vv. epigastrice; 16 - v. paraumbilicalis; 17 - vv. thoraco-epigastrica; 18 - v. portae; 19 - v. cava inferior

Существуют пресинусоидальная форма ПГ (блокада находится в стволе воротной вены или ее ветвей), синусоидальная (блокада на уровне внутрипеченочных разветвлений) и постсинусоидальная (блокада на уровне печеночных вен или нижней полой вены).

Самой частой формой ПГ является синусоидальная, а в свою очередь, самой частой причиной синусоидальной формы ПГ – цирроз печени.

В патогенезе ПГ основное место принадлежит нарушению сосудистой архитектоники на фоне узловой регенерации печени. В развитии ПГ имеет значение механический компонент, составляющий 70% сопротивления

кровотоку в печени и функциональный (30%). Механический компонент - это сдавление терминальных отделов печеночных, синусоидальных вен узлами регенерации.

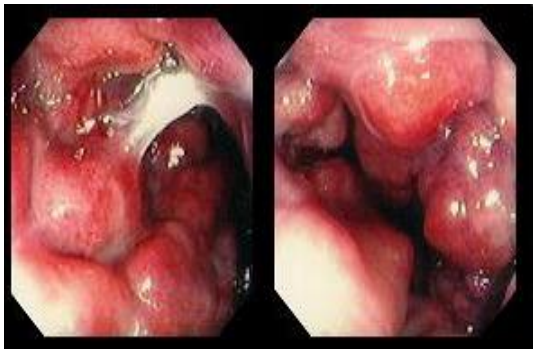
Функциональный компонент сопротивления складывается из активного сокращения синусоидальных клеток, что приводит к снижению уровня оксида азота - мощного короткоживущего вазодилататора, и увеличению концентрации эндотелина 1 – вазоконстриктора.

Развитие коллатерального кровообращения на базе анастомозирующих синусоидов способствует формированию синусоидального блока, являющегося основой внутрипеченочной ПГ. Появление порто-центральных септ в печени сопровождается формированием в их составе внутрипеченочных портоцентральных анастомозов. По мере созревания паравазальной соединительной ткани просвет анастомоза существенно деформируется, что способствует формированию внутрипеченочного синусоидального блока, в свою очередь реализующегося возникновением системных портокавальных коллатералей: варикозного расширения вен пищевода, кардиального отдела желудка, верхнего прямокишечного сплетения, передней брюшной стенки, которые закономерно ведут к формированию шунтовой печеночной энцефалопатии.

Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)

В норме отток крови из пищевода осуществляется в систему нижней полую вены по щитовидным венам и в систему воротной вены по левым желудочным венам. При ПГ происходит обратный ток крови из воротной вены через венечные вены желудка в вены пищевода, в верхнюю полую вену. Повышенное давление из портальной системы передается на вены желудка и пищевода, возникает ВРВП этих областей. У каждого 5-го пациента с ВРВП возникают **кровотечения**. Считается, что минимальный уровень давления, при котором возможен разрыв стенки варикозного узла = 12 мм рт.ст. У больных ЦП с ВРВП можно прогнозировать возникновение кровотечений на

основании классификации Чайлд-Пью, размеров вен и наличия эндоскопических стигм в пищеводе



Одним из наиболее серьезных проявлений ПГ является **асцит**.

Асцит – (от греческого слова "askos" - сумка или мешок) – патологическое скопление жидкости в полости перитонеума. В зависимости от количества жидкости в брюшной полости выделяют минимальный (обнаруживается только при ультразвуковом исследовании), умеренный (легко выявляется при физическом обследовании) и выраженный (значительное увеличение живота в объеме) асцит. Кроме того, выделяют рефрактерный асцит, устойчивый к мочегонной терапии.



К вторичным проявлениям асцита относятся: плевральный выпот (пропотевание асцитической жидкости через дефекты диафрагмы), смещение

сердца кверху, ателектазы нижних отделов легких (за счет высокого стояния диафрагмы), варикозное расширение геморроидальных вен.

Основной причиной асцита является цирроз печени {75-85% случаев), острый алкогольный гепатит, реже - злокачественные опухоли (10%), застойная сердечная недостаточность (3%) и туберкулез (2%) и др. Более редкими причинами асцита являются нефротический синдром, острый панкреатит. **Возникновение асцита обусловлено** повышенной лимфопродукцией в печени в связи с блокадой оттока венозной крови из печени, падением онкотического давления плазмы на фоне нарушения белково-синтетической функции печени, увеличением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением содержания в крови эстрогенов, обладающих антидиуретическим действием, уменьшением секреции натрийуретического гормона в печени. Осмотр пациента с асцитом чрезвычайно информативен. Если жидкость в брюшной полости накопилась быстро, то кожа живота напряженная, блестящая, при пальпации может отмечаться диффузная болезненность. В случае постепенного накопления жидкости можно отметить расширение эпигастрального угла, нижние ребра перемещаются вперед и вверх, в силу чего грудная клетка расширяется. Повышение внутрибрюшного давления способствует возникновению пупочной, паховой, бедренной, послеоперационной грыжи. Наиболее выраженной бывает пупочная и пахово-мошоночная грыжа. Перкуторно асцит выявляется при накоплении 1,5–2 л жидкости. При меньшем количестве тимпанический звук будет выявляться над всей поверхностью живота. При ненапряженном асците в вертикальном положении живот выглядит отвисшим, так как жидкость стекает вниз. Соответственно, при перкуссии живота стоя тимпанический звук отмечается в верхних отделах живота, притупление звука – в нижних. Если пациент лежит на спине, то содержащий воздух кишечник перемещается кверху, а жидкость смещается в задние части брюшной полости. Перкуторный звук будет тимпаническим над передней поверхностью живота и тупым над

фланками. Для того чтобы убедиться в наличии асцита, целесообразно перкутировать пациента в разных положениях: стоя, лежа на спине, а также на боках. При положении на правом боку тимпанический звук будет определяться над левым фланком, в положении на левом боку – над правым.

Скопление жидкости в брюшной полости является самой частой, но не единственной причиной увеличения размера живота и растяжения его стенки. В неотчетливых случаях следует исключить беременность, растяжение кишечника газами, кисты (яичника, брыжейки, ретроперитонеальные), растяжение полых органов – желудка, мочевого пузыря, ожирение. селезеночным гемолизом.

В последние годы в качестве основного диагностического теста для разграничения асцита при циррозе печени и портальной гипертензии от других причин используют показатель разницы концентрации альбумина в сыворотке крови и асцитической жидкости - **сывороточно-асцитический градиент альбумина (САГА)**, который, как считается, прямо коррелирует с давлением в портальной вене. **Низкий САГА (<1,1 мг/дл)** характерен для больных с опухолевым асцитом (рак гениталей, карциноматоз брюшины), а так же для панкреатического асцита, туберкулеза, спонтанного перитонита, гипотиреоза; **высокий (> 1.1мг/дл)** – для цирроза печени, острой печеночной недостаточности, синдрома Бадда-Киари, метастатического поражения печени, уремического асцита.

Однако необходимо отметить, что почти у 15% больных циррозом печени может определяться низкий, а у 20% больных с опухолевым асцитом - высокий САГА, поэтому в трудных для диагностики случаях необходимо дополнительное исследование асцитической жидкости.

Диагностический парацентез является основным методом уточнения этиологии и проводится при впервые возникшем асците, у всех госпитализированных в стационар, а также при необъяснимом ухудшении состояния у больных циррозом печени и асцитом. Для

диагностических целей достаточно 20-40 мл асцитической жидкости. В общем, асцит развивается примерно у 50% больных в течение 10 лет после установления диагноза цирроза печени. При развитии асцита 5-летней выживаемость больных не превышает 50%, что является основанием для включения таких больных в лист ожидания трансплантации печени.

Спленомегалия при ПГ обусловлена застойными явлениями в селезенке, разрастанием соединительной ткани и гиперплазией клеток ретикулогистиоцитарной системы. Спленомегалия может сочетаться с **синдромом гиперспленизма**. Гиперспленизм при циррозе обусловлен поражением всей ретикуло-эндотелиальной системы, спленогенным торможением костно-мозгового кровообращения, образованием антител к форменным элементам крови, повышенным разрушением эритроцитов в селезенке. Торможение тромбоцитопообразования приводит к тромбоцитопении. Тромбоцитопения и низкая активность тромбоцитов являются причиной развития **геморрагического синдрома**. Здесь также имеет место и **ДВС-синдром**, могущий возникать при декомпенсированном циррозе с портальной гипертензией. Его развитию способствуют лихорадка, внутрисосудистый стаз, декомпенсация функции печени, иммунологические нарушения, дисфункция системы СМФ, гипоксия и ацидоз.

ДВС-синдром приводит к обширному депонированию фибрина, снижению содержания фибриногена, протромбина, факторов V и VIII, тромбоцитов. Образующиеся продукты разрушения фибрина активируют факторы VII, IX, X и их сывороточные формы, а иногда и фактор VIII, активизируется фибринолитическая система. ДВС-синдром может быть острым, подострым и хроническим, характеризуется нарушением функции поражении органов, геморрагической пурпурой и кровотечениями. В печени при ДВС-синдроме возникают очаговые некрозы, облитерация печеночной вены, в кишечнике - кровоизлияния с развитием псевдомембранозного колита, в почках - некрозы коркового слоя, в коже - геморрагии (от петехий до экхимозов), некрозы, гангрена.

На фоне этих изменений возникают кожные, подкожные кровоизлияния, носовые, желудочно-кишечные, легочные, почечные кровотечения, олиго- и анурия с повышением в крови азотистых шлаков.

Анемия. Ее патогенез при циррозе различен. Микроцитарная железо-дефицитная анемия является следствием хронической постгеморрагической анемии, обусловленной кровотечениями. Макроцитарная анемия развивается вследствие нарушения обменов витамина В12 и фолиевой кислоты при поражениях печени. Гемолитическая анемия встречается очень часто при циррозе, обусловлена аутоиммунными реакциями в сосудистом русле и селезеночным гемолизом.

СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Вторым наиболее значимым синдромом ЦП является печеночно-клеточная недостаточность (ПКН), характеризующаяся нарушением множества функций печени, из которых для клинициста важны, прежде всего, детоксикационная и синтетическая. Нарушение этих функций и лежит в основе данного синдрома.



Нарушение детоксикационной функции реализуется **печеночной энцефалопатией (ПЭ)** – синдрома, объединяющего комплекс потенциально обратимых неврологических и психоземotionalных нарушений.

Наиболее полно объясняет механизмы ПЭ теория «глии», согласно которой эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате ПКН и портосистемного шунтирования, вызывают отек и функциональные нарушения астроглии. Вслед за этим развивается повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера, изменение активности ионных каналов, нарушения процессов нейротрансмиссии и обеспечение нейронов макроэргическими соединениями, что приводит к клиническим симптомам ПЭ. Среди эндогенных нейротоксинов ведущее место отводится аммиаку. Клинические проявления ПЭ варьируют от субклинических, выявляемых лишь специальными психометрическими тестами, до глубокой печеночной комы, являющейся наиболее частой причиной смерти при ЦП. Большинство клинических проявлений ПЭ обратимы при лечении, однако у некоторых больных она прогрессирует с развитием деменции, спастического парализа, церебральной дегенерации и экстрапирамидальных двигательных нарушений, обусловленных органическими нарушениями центральной нервной системы. Такая необратимая ПЭ может частично регрессировать после трансплантации печени.

Основу клинической диагностики ПЭ составляет нейропсихические симптомы, включающие **изменение сознания, интеллекта, поведения и нейромышечные нарушения.**

Стадии ПЭ:

- **1 стадия:** Спутанность сознания. Нарушения настроения и поведения. Инверсия сна (сонливость днем и бессонница ночью);
- **2 стадия:** Круглосуточная летаргия. Неадекватное поведение;
- **3 стадия:** Ступор, дизартрия;
- **4 стадия:** Кома.

К ранним признакам изменения сознания относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, заторможенность и апатия, краткость ответов.

Расстройство интеллекта характеризуется неспособностью больного повторять элементарные действия, нарушается почерк, страдает речь. Выделяют, так называемую, латентную форму, характеризующуюся снижением скорости познавательной деятельности и точности тонкой моторики. Частоты латентной формы ПЭ составляет 30 - 60%. Методом выявления латентной ПЭ является психомоторное тестирование, включающее тесты оценки скорости познавательной деятельности (тест «число – символ») и точности тонкой моторики.

Клиническое подозрение на наличие ПЭ может быть объективизировано определением концентрации аммиака в сыворотке крови, однако нужно помнить, что отсутствует четкая зависимость между концентрацией аммиака и степенью ПЭ, хотя гипераммонемия выявляется у большинства больных ЦП.

Нарушение синтетической функции печени проявляется, в первую очередь, гипоальбуминемией (табл.3)

Таблица 3

Синдром печеночно-клеточной недостаточности (по Э.З.Бурневичу,2004)

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Печеночная энцефалопатия	гипераммонемия
Отечно-асцитический синдром	Гипопротеинемия за счет гипоальбуминемии
Геморрагический синдром	Снижение протромбинового индекса, увеличение протромбинового времени
Прогрессирующая желтуха	Гипербилирубинемия Снижение уровня холинэстеразы Гипохолестериемия

	гипогликемия
--	--------------

это вызывает формирование гипоонкотических отеков, что на фоне, как правило, присутствующего синдрома портальной гипертензии приводит к формированию отечно-асцитического синдрома. Другим признаком нарушения белково-синтетической функции печени, и в частности, синтеза факторов свертываемости крови (II, V, VII, IX, X) является **геморрагический синдром** (кровоточивость десен, носовые, маточные кровотечения, спонтанные подкожные кровоизлияния. Лабораторным подтверждением нарушения белково-синтетической функции печени будут снижение уровня общего белка за счет альбуминов, изменения ряда показателей свертывающей системы крови – протромбинового времени и индекса – и фермента холинэстеразы, синтезирующейся только в печени. данные изменения характеризуют тяжелое поражение печени. При дальнейшем прогрессировании печеночно-клеточной недостаточности страдает метаболизм билирубина, отражением чего случит нарастающая желтуха, отмечается снижение синтеза холестерина и глюкозы.

Крайним проявлением синдрома печеночно-клеточной недостаточности является **печеночная кома**

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

Холестаз определяется как уменьшение поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие нарушения ее образования, экскреции и\или выделения.

Формами внутрипеченочного холестаза являются:

- **гепатоцеллюлярный (необструктивный холестаз)**, причины - острые и хронические заболевания печени, в том числе цирроз печени различной этиологии;

- **канальцевый (обструктивный холестаз)**, причины – ПБЦ, ПСХ, лекарственный (прием эстрогенов, анаболических стероидов), холестаз беременных и др.;
- **другие формы внутрипеченочного холестаза**, причины – доброкачественный семейный холестаз (синдром Саммерскила), прогрессирующий семейный холестаз (синдром Байлера), сепсис и др.

Самой частой формой внутрипеченочного холестаза является необструктивный гепатоцеллюлярный различной этиологии (вирусной, алкогольной, лекарственной и др.). Данная форма холестаза обусловлена прямым или опосредованным повреждением гепатоцитов в рамках основного патологического процесса с нарушением процессов биосинтеза компонентов желчи в цитоплазме гепатоцитов или их переноса через клеточную мембрану.

Клиническая картина синдрома холестаза определяется во многом признаками накопления компонентов желчи в организме:

- кожный зуд,
- желтуха,
- плейохромия (потемнение мочи),
- ахолия кала
- пигментация кожных покровов,
- Ксантомы, ксантелазмы,
- абдоминальный дискомфорт
- стеаторея,
- похудание,
- дефицит витаминов А, Д, Е, К,
- бактериальный холангит,
- холедохохолелитиаз.

Из лабораторных признаков, классически подтверждающих наличие синдрома холестаза основными являются **увеличение щелочной**

фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы, билирубина за счет прямой фракции, холестерина, бета-липопротеидов. Следует помнить, что гамма-глутамилтранспептидаза менее специфична для холестаза, ее повышением наблюдается так же при синдроме цитолиза, лекарственном, алкогольном повреждении печени.

Потемнение мочи обусловлено повышением уровня прямого билирубина и его способностью преодолевать почечный фильтр. **Патогенез кожного зуда** изучен недостаточно, но показана роль активации опиоидной системы желчными кислотами. Ксантомы и ксантелазмы – это интрадермальное отложение холестерина. В связи с дефицитом желчи в кишечнике развивается ахилия кала, абдоминальный дискомфорт, стеаторея, потеря массы тела, признаки дефицита жирорастворимых витаминов. Основные клинические проявления дефицита витамина А – нарушение темновой адаптации, ксероз кожи, Д – нарушение всасывания кальция – остеодистрофия, Е – прогрессирующая мышечная слабость, мозжечковая атаксия, и дегенерация сетчатки у детей, К – геморрагический синдром по «синечковому» типу. Вследствие уменьшения скорости тока желчи создаются благоприятные условия для образования конкрементов.

ГЕПАТОМЕГАЛИЯ

Гепатомегалия, так же как и желтуха относится к «большим» печеночным признакам. Гепатомегалия – важный и порой единственный признак заболевания печени, указывающий на поражения данного органа в рамках различных диффузных заболеваний печени. Но только изменений размеров печени не отражает стадию процесса (в частности цирроза печени, в пользу наличия которого свидетельствует уплотнение ткани органа, острый фестончатый край). Гепатомегалия кроме цирроза печени может быть результатом следующих патологических процессов:

- Болезни печени (острый, хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома)

- Венозное полнокровие (правожелудочковая недостаточность, констриктивный перикардит, тромбоз верхней полой вены, синдром Бадда-Киари)
- Опухолевое поражение печени (первичные опухоли печени, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, метастатические опухоли печени, включая гематологические)
- Обструкция внепеченочных желчевыводящих путей (механическая желтуха)
- Паразитарные заболевания (эхинококкоз, альвеококкоз)
- Амилоидоз, болезни накопления
- Поликистозная болезнь
- Системные инфекции (сепсис, инфекционный эндокардит).

Не следует забывать о возможности опущения печени у больных с низким стоянием диафрагмы (эмфизема легких, правосторонний экссудативный плеврит, поддиафрагмальный абсцесс), в связи с чем, всегда при обследовании всегда необходимо определять границы печени по Курлову. Быстрое изменение размеров печени как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения является важным признаком, и наблюдается при застойной печени на фоне сердечной недостаточности (дополнительным признаком служит болезненность органа вследствие растяжения глиссоновой капсулы), в случаях развития синдрома Бадда-Киари, при механической закупорке магистральных желчных путей, при остром вирусном гепатите.

СИНДРОМ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И РЕГЕНЕРАЦИИ

Синдром опухолевого роста и регенерации проявляется:

- Увеличение концентрации в плазме крови альфа-фетопротеина,
- Паранеопластическим синдромом:
- гипертрофическая остеоартропатия
- карциноидной синдром
- феминизация

- полицитемия
- редко – гиперкальциемия, гипогликемия, коагулопатия, гипертиреозидизм, псевдопорфирия

Основу диагностики синдрома опухолевого роста и регенерации составляет определение онкофетального антигена - альфа-фетопротеина, который синтезируется в печени, ЖКТ плода. Альфа-фетопротеин достигает пика концентрации к 12-15 недели беременности, затем медленно снижается и через 6-12 месяцев после рождения достигает нормального уровня взрослого. При использовании радиоиммунного метода нарастание альфа-фетопротеина обнаруживается у большинства больных гепатоцеллюлярной карциномой. Патологическими считаются концентрации выше 2-4 -кратного повышения при условии их стабильности. При уровне 9-кратного повышения и выше диагноз опухоли считается надежным. Необходимо отметить, что с одной стороны на ранних стадиях гепатоцеллюлярной карциномы уровень альфа-фетопротеина может оставаться нормальным, а с другой стороны – при выраженной активности печеночного процесса и активности репарации повреждений печеночной ткани может отмечаться преходящее повышение уровня альфа-фетопротеина, снижающегося до нормального при купировании активности воспалительных реакций (острый вирусный гепатит, фульминантная печеночная недостаточность, атака острого алкогольного гепатита, выраженное обострение хронического гепатита или цирроза печени). Для максимально раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы в последние годы мировым сообществом гепатологов принят стандарт скринингового обследования лиц, угрожаемых по развитию рака печени (хронические вирусные гепатиты, цирроза печени, алкогольная болезнь печени, стеатогепатит и др.). Он включает выполнение УЗИ печени в сочетании с определением альфа-фетопротеина 1 раз в 6 месяцев.

СИНДРОМ МАЛЫХ ПЕЧЕНОЧНЫХ ПРИЗНАКОВ (синдром малой печеночно-клеточной недостаточности)

- 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
- симптом “барабанных палочек” и “часовых стекол”

