

Цирроз Печени

Нуримова Д. М.¹

Аскарова С. С.²

Хасанова С. А.³

Аннотация: Цирроз печени — это хроническое, прогрессивно развивающееся заболевание, характеризующееся разрушением печеночной ткани, избыточным образованием соединительной ткани (фиброз) и формированием патологических регенеративных узлов. Это приводит к нарушению структуры печени, портальной гипертензии и снижению функции гепатоцитов.

Ключевые слова: ЦП, этиология, патогенез, диагноз, анамнез.

¹ Научный Руководитель, Старший преподаватель кафедры анатомии Ташкентского Государственного Стоматологического Института

^{2,3} Студенты Ташкентского Государственного Стоматологического Института, Лечебного факультета

Содержание:

1. Общие сведения о заболевании
2. Этиология и патогенез
3. Клиническая картина
4. Гистологическая картина
5. Диагностика
6. Прогноз

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ

Цирроз является конечной стадией многих хронических заболеваний печени, таких как хронические гепатиты, алкогольная болезнь печени, метаболические и желчевыводящие расстройства.

Заболеваемость циррозом составляет в среднем 1-3% населения, при этом мужчины болеют в 2-3

раза чаще женщин. В развитых странах цирроз входит в пятерку-шестерку ведущих причин смерти среди людей старше 40 лет, ежегодно унося жизни около 300 000 человек во всем мире.

Первое подробное описание цирроза печени принадлежит Р. Лаэнеку. Уже в XIX веке Брайт установил связь между циррозом и алкоголизмом, а в середине XX века было подтверждено инфекционное происхождение цирроза, часто развивающегося после острого вирусного гепатита. Это подтверждено многочисленными исследованиями с использованием вирусологических методов (включая методы иммунологического анализа).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Цирроз печени чаще всего вызывают хронический алкоголизм (40-80% случаев) и вирусные гепатиты В, С и D (30-40%). Алкогольный цирроз развивается через этапы острого алкогольного гепатита и жировой дистрофии печени с фиброзом. Сочетание алкоголизма и вирусного гепатита приводит к быстро прогрессирующему циррозу, часто переходящему в рак печени.

Реже цирроз вызывают заболевания желчных путей, сердечная недостаточность, химические и лекарственные отравления. К редким формам относятся циррозы генетического происхождения (гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит альфа-1-антитрипсина) и цирроз, связанный с закупоркой воротной вены. Причина первичного билиарного цирроза неясна, примерно в 10-35% случаев причину цирроза установить не удаётся (криптогенный цирроз).

Развитие цирроза — длительный процесс (месяцы или годы), приводящий к изменениям в генах клеток печени и образованию патологически измененных клеток. Этот процесс носит иммуновоспалительный характер. В развитии алкогольного цирроза ключевую роль играет повреждение клеток печени (гепатоцитов) из-за токсического действия алкоголя и аутоиммунных реакций. При вирусных гепатитах также происходит сенсибилизация иммунитета к клеткам печени. Основной мишенью аутоиммунного ответа является печеночный липопротеид. Застойный цирроз развивается из-за гипоксии и венозного застоя, приводящих к гибели гепатоцитов.

Дальнейшее развитие цирроза сопровождается портальной гипертензией (повышенным давлением в воротной вене), что приводит к шунтированию крови, увеличению селезенки (спленомегалия) и асциту (скоплению жидкости в брюшной полости). Спленомегалия вызывает тромбоцитопению, лейкопению и анемию. Асцит ограничивает дыхание, вызывает рефлюкс желудочного сока, кровотечения из вен пищевода, грыжи, перитонит и почечную недостаточность. Часто наблюдаются печеночные энцефалопатии.

Первичный билиарный цирроз связан с генетическими нарушениями иммунной системы. Начальные изменения включают разрушение желчных протоков, их некроз и последующую пролиферацию, что нарушает выведение желчи. Процесс сопровождается воспалением, проходя четыре стадии: хронический холангит, пролиферация желчных протоков, рубцевание и формирование крупноузлового цирроза с холестазом.

Механизмы формирования цирроза печени

Развитие цирроза печени происходит последовательно: повреждающий фактор вызывает некроз гепатоцитов, что приводит к фиброзу, образованию аномальных регенеративных узлов и, в конечном итоге, циррозу. Ключевыми процессами являются фиброгенез и узловая регенерация.

Фиброгенез

Фиброз – это результат хронического повреждения печени различными факторами (вирусы, алкоголь, токсины, ишемия). В отличие от острого повреждения, когда погибшие гепатоциты быстро замещаются новыми, при хроническом повреждении их место занимает избыток внеклеточного матрикса, в основном коллагена, продуцируемого печеночными звездчатыми клетками (клетками Ито).

В норме клетки Ито выполняют две функции: хранят витамин А и синтезируют компоненты внеклеточного матрикса (коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат и др.). Они также регулируют внутрипеченочный кровоток.

Хроническое повреждение активирует клетки Ито: они начинают усиленно делиться, теряют жировые включения, трансформируются в миофибробласты (клетки с сократительными свойствами) и становятся более чувствительными к цитокинам, что стимулирует дальнейший фиброгенез. Активацию клеток Ито вызывают различные факторы, например, продукты перекисного окисления липидов, тромбоцитарный фактор роста (ТФР), фактор роста фибробластов, TGF- β 1, ФНО- α , ИЛ-1 и др., часть которых продуцируется клетками Купфера.

Активированные клетки Ито мигрируют к поврежденным участкам печени и выделяют большое количество внеклеточного матрикса, богатого коллагеном I и III типов, фибронектином, ундулином, эластином, ламинином, гиалуроновой кислотой и протеогликанами. Накопление этого матрикса происходит не только из-за усиленного синтеза, но и из-за снижения его расщепления. Этот процесс контролируется металлопротеиназами, которые синтезируются клетками Купфера и активированными клетками Ито, и их активность подавляется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП-1), также продуцируемыми активированными клетками Ито. При хроническом повреждении печени (например, при алкогольном гепатите) уровень ТИМП-1 повышается, что ингибирует металлопротеиназы и усиливает фиброз.

Избыток внеклеточного матрикса в пространстве Диссе (перипортально и перисинусоидально) приводит к "капилляризации" синусоидов (исчезновению фенестрации эндотелия), нарушая обмен между кровью и гепатоцитами. Это вызывает пресинусоидальный блок, снижение кровотока, диффузный склероз и облитерацию внутрипеченочных ветвей воротной вены, что ведет к портальной гипертензии. Кроме того, образование порто-венозных шунтов из-за "зарастания" синусоидов коллагеном усугубляет сосудистое сопротивление и портальную гипертензию. Нарушение питания гепатоцитов вызывает их гибель, поддерживая "порочный круг": некроз – фиброз – нарушение питания – некроз и т.д.

Локализация фиброза в печени зависит от причины заболевания. При вирусных гепатитах В и С, а также холестатических заболеваниях фиброз начинается вокруг портальных трактов (зона 1), в то время как при алкогольной болезни печени — в центрлобулярной зоне (зона 3). По мере прогрессирования заболевания, фиброзные тяжи (септы) соединяют зоны максимального фиброза с портальными трактами, формируя порто-центральные (при поражении зоны 3) или порто-портальные (при поражении зоны 1) септы. На ранних стадиях фиброз может быть обратимым, но образование септ делает процесс необратимым.

Узловая регенерация печени

Печень обладает высокой способностью к регенерации, восстанавливая свою массу после острого повреждения за 4-6 недель. Этот процесс стимулируется различными факторами роста (фактор роста гепатоцитов, TGF- β 1, ЭФР, ФНО- α , ИЛ-6 и др.), воздействующими на клетки, находящиеся в состоянии "прайминга" – повышенной чувствительности к этим факторам после предшествующего повреждения. Клетки Купфера, активируемые кишечным эндотоксином, участвуют в этом процессе, продуцируя ФНО- α , который стимулирует образование ИЛ-6. В норме регенерация не нарушает структуру печени.

При циррозе регенерация протекает аномально: образуются регенеративные узлы неправильной формы, окруженные фиброзной тканью.

Соединительная ткань формирует септы между центральными венами и портальными трактами, нарушая дольчатую структуру печени и создавая ложные дольки. Эти узлы часто лишены нормальной сосудистой организации. Регенерация начинается в оставшихся после повреждения

клетках и фрагментах долек. Недостаточное кровоснабжение новых узлов приводит к их некрозу, что инициирует дальнейшую регенерацию и прогрессирование фиброза, создавая замкнутый круг.

В процессе узловой регенерации формируется новая сосудистая сеть с прямыми анастомозами между печеночной артерией, воротной веней и печеночными венулами (артериовенозные и портокавальные шунты). Недостаточная емкость этой сети вызывает повышение давления, способствуя развитию портальной гипертензии.

Рост аномальных регенеративных узлов приводит к компрессии окружающих тканей, включая печеночные вены, нарушая отток крови и вызывая постсинусоидальную портальную гипертензию. Изменения сосудистой системы печени вызывают хроническую ишемию и гибель гепатоцитов, формируя замкнутый круг: некроз гепатоцитов стимулирует узловую регенерацию, которая, в свою очередь, приводит к перестройке сосудов, ишемии и последующему некрозу, и так далее.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Проявления цирроза печени зависят от степени повреждения печени, активности заболевания и наличия осложнений. Часто цирроз протекает бессимптомно или со слабо выраженными симптомами, несмотря на характерные изменения, выявляемые при биопсии.

При выраженных симптомах наблюдаются признаки астении, боли, кровотечений, диспепсии, холестаза, портальной гипертензии и печёночной недостаточности. В стадии декомпенсации быстро нарастают симптомы печёночной недостаточности, развивается печёночная энцефалопатия, желтуха, асцит и другие осложнения.

Жалобы.

Наиболее ранние симптомы цирроза печени – это астения (слабость, утомляемость, апатия). По мере прогрессирования заболевания к ним присоединяются другие симптомы, но астения сохраняется. Диспепсия (снижение аппетита, тошнота, вздутие, неустойчивый стул, стеаторея) также часто появляется на ранних стадиях и связана с нарушениями пищеварения. Похудение, сначала из-за диспепсии, впоследствии усиливается из-за печёночной недостаточности и может привести к кахексии (истощению).

Боль в правом подреберье – частый и стойкий симптом. Она может быть тупой и умеренной на ранних этапах, усиливаясь при декомпенсации и часто сопровождаясь лихорадкой и лейкоцитозом (возможно, из-за некрозов или воспаления желчных путей), вплоть до развития спонтанного бактериального перитонита.

Желтуха – распространенный признак печёночной недостаточности и нарушения билирубинового обмена. Она может быть умеренной на ранних стадиях, быстро прогрессируя при декомпенсации. Желтуха сопровождается потемнением мочи и осветлением кала.

Асцит (скопление жидкости в брюшной полости) – признак декомпенсации, портальной гипертензии и гипоальбуминемии. Часто ему предшествует сильный метеоризм.

Кровотечения из варикозно расширенных вен пищеварительного тракта чаще всего возникают на поздних стадиях декомпенсированного цирроза на фоне портальной гипертензии и нарушений свертываемости крови, но иногда могут быть первым симптомом заболевания.

Нарушения свертываемости (геморрагический синдром), связанные с плохим всасыванием витамина К и снижением синтеза факторов свертывания печенью, могут проявляться на любой стадии цирроза, но особенно выражены в терминальной стадии. Больные отмечают носовые кровотечения, кровоточивость десен и появление гематом.

Нарушение функции половых желез (снижение либидо, импотенция у мужчин, аменорея и бесплодие у женщин, атрофия яичек и снижение тестостерона) также часто наблюдается на

ранних стадиях цирроза.

Анамнез

Сбор анамнеза включает выяснение перенесенных заболеваний (желтуха, гепатит, переливания крови, операции, инфекции, длительный прием лекарств), чтобы установить причину цирроза. Особое внимание уделяется употреблению алкоголя и наркотиков.

Риск цирроза повышается при длительном алкоголизме, вирусных или аутоиммунных гепатитах, приеме некоторых лекарств (амиодарон, метотрексат), нарушениях обмена веществ (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова) и заболеваниях желчевыводящих путей.

Важно выяснить первые симптомы заболевания, на которые пациент мог не обратить внимания или объяснить их иначе (усталость, гастрит, колит и т.п.). Также необходима информация о наследственных заболеваниях у родственников (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, первичный билиарный цирроз).

Физикальное исследование

Физикальное обследование при циррозе печени, даже при наличии очевидных симптомов (желтуха, асцит, варикоз, гепатоспленомегалия), необходимо для оценки этиологии, активности процесса, тяжести и стадии заболевания.

Печеночная энцефалопатия, развивающаяся из-за печёночной недостаточности (нарушение метаболизма аммиака и других веществ) или портосистемного шунтирования (токсины минуя печень), проявляется разнообразно: от незначительных изменений поведения и интеллекта до комы. Высокая летальность (до 80%) наблюдается при энцефалопатии, связанной с печёночной недостаточностью.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Микроскопическое исследование образца печеночной ткани больного с вирусным циррозом выявляет значительное разрастание соединительнотканной стромы печени с образованием множества ложных долек (нарушение citoархитектоники печеночных долек), сближение триад, выраженная интерсептальная лимфогистиоцитарная инфильтрация

с примесью нейтрофильных лейкоцитов, разрушение желчных протоков преимущественно в области портальных трактов; с пролиферацией эпителия и расширением, полнокровием вен, большое количество песочных ядер

ДИАГНОЗ

Диагностика цирроза печени включает не только выявление самого заболевания, но и определение его причины, тяжести печеночной недостаточности, активности процесса, степени портальной гипертензии, а также оценку состояния пациента и прогноза.

Диагноз устанавливается на основе истории болезни, клинических симптомов, результатов анализов крови и инструментальных исследований. Компенсированный цирроз (также называемый латентным) часто обнаруживается случайно при обследовании по другим причинам или посмертно, проявляясь увеличением печени (гепатомегалией). Подтверждение диагноза требует инструментальных методов — лапароскопии и биопсии печени с гистологическим исследованием, поскольку изменения в анализах крови на этой стадии неспецифичны.

На субкомпенсированной стадии к основным симптомам относятся увеличение печени и селезенки, сосудистые звездочки (характерный признак, особенно с покраснением ладоней), небольшие носовые кровотечения, вздутие живота и повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ). В анализах крови наблюдается изменение уровня белков, умеренное повышение печеночных ферментов (трансаминаз) и связанного билирубина.

Декомпенсированный цирроз характеризуется желтухой, асцитом и кровоточивостью. В анализах крови выявляется повышенный уровень общего билирубина (за счет связанной фракции), снижение уровня альбумина и факторов свертываемости крови, низкий коэффициент этерификации холестерина и алкалоз.

В сложных случаях окончательный диагноз ставится на основании лапароскопии и биопсии печени.

Методы визуализации цирроза печени.

УЗИ печени показывает неравномерную плотность ткани, увеличение селезенки, асцит и расширение желчных протоков, а также состояние сосудов воротной системы. Допплерография оценивает проходимость печеночных и воротной вен. УЗИ используется для раннего выявления рака печени.

Компьютерная томография (КТ) выявляет изменения размера и поверхности печени, небольшое количество асцита. Внутривенное контрастирование помогает обнаружить коллатеральные сосуды, указывающие на портальную гипертензию.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) дифференцирует дистрофические изменения от рака и выявляет коллатеральные сосуды. МРТ холангиография оценивает состояние желчных путей.

Радионуклидное сканирование печени помогает выявить неравномерное распределение радионуклида и активное накопление его селезенкой, что характерно для цирроза. Этот метод часто используется вместе с УЗИ. КТ и МРТ в настоящее время применяются чаще, чем сцинтиграфия.

Для выявления портальной гипертензии, особенно варикозного расширения вен пищевода и желудка, используется эндоскопия (реже — рентгенологическое исследование). Наличие портальной гипертензии вместе с другими признаками цирроза позволяет поставить диагноз без дополнительных исследований. При циррозе портальная гипертензия обычно внутрипеченочная, но может быть смешанной, если есть препятствие в внепеченочных сосудах. Различают две степени портальной гипертензии: I степень (легкая) проявляется вздутием живота, расстройством пищеварения и увеличением селезенки; II степень (тяжелая) характеризуется видимыми коллатеральными и варикозным расширением вен пищевода, а также асцитом.

Биопсия печени выявляет микроскопические (псевдодольки, окруженные соединительной тканью) и макроскопические (зернистая или бугристая поверхность) признаки цирроза, определяет тип цирроза и активность процесса. Прицельная биопсия информативнее, чем слепая. Ангиография выявляет коллатеральные сосуды, тромбы, окклюзии и опухоли, используется преимущественно перед операцией.

Диагноз этиологической формы цирроза основан на анамнезе (алкоголизм, гепатит и т.д.), клинической картине и изменениях в других органах (например, поражение нервной системы при алкоголизме или изменения кожи и поджелудочной железы при гемохроматозе).

ПРОГНОЗ

Выживаемость пациентов с алкогольным циррозом печени составляет более 5 лет в 60% случаев, а с вирусным циррозом — в 30%. При первичном билиарном циррозе продолжительность жизни варьируется от 5 до 15 лет. Прогноз существенно зависит от стадии заболевания. Половина пациентов с компенсированным циррозом живут более 7 лет. Появление асцита резко ухудшает прогноз: только 25% таких больных живут дольше 3 лет. Печеночная энцефалопатия еще более неблагоприятный фактор, большинство пациентов с этим осложнением умирают в течение года. Основными причинами смерти являются печеночная кома (40-60%) и желудочно-кишечные кровотечения (20-40%), а также рак печени, инфекционные заболевания и гепаторенальный

синдром.

Список литературы:

1. Ройтберг Г.Е Внутренне болезни. Печень, желчевыводяще пути, поджелудочная железа: учебное пособие / Г.Е. Ройтберг. А.В.Струтынский. - 3-е изд. - М.: МЕДпресс-ниформ, 2020.
2. Циррозы печени: уч. пособие / Д.Х. Калимуллина [и др.]; под общ. ред. А.Б. Бакирова – Уфа: Вагант, 2016. - 83 с.
3. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 768 с
4. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей/ Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ООО Издательский дом “М-Вести”, 2002.
5. Митрофанова, Н. Н. Анализ гистологической картины печени ири парентеральных ге-натитах и циррозах различного генеза / Н. Н. Митрофанова, В. Л. Мельников, М. Г. Федорова, Н. В. Юрина, П. А. Бурко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2010. - No 1 (13). - С. 28-36.