

МОДУЛЬ 5

Лікування вірусних гепатитів В та С

Тема 5.3

Лікування цирозу та інших захворювань печінки у термінальній стадії. Паліативна допомога

Ірина Боброва

Д.М.Н

Цироз печінки (ЦП) –

дифузний процес, що характеризується фіброзом і трансформацією нормальної структури печінки з утворенням вузлів

~ 45%

Частка смертей від фіброзу у
промислово розвинutih
країнах

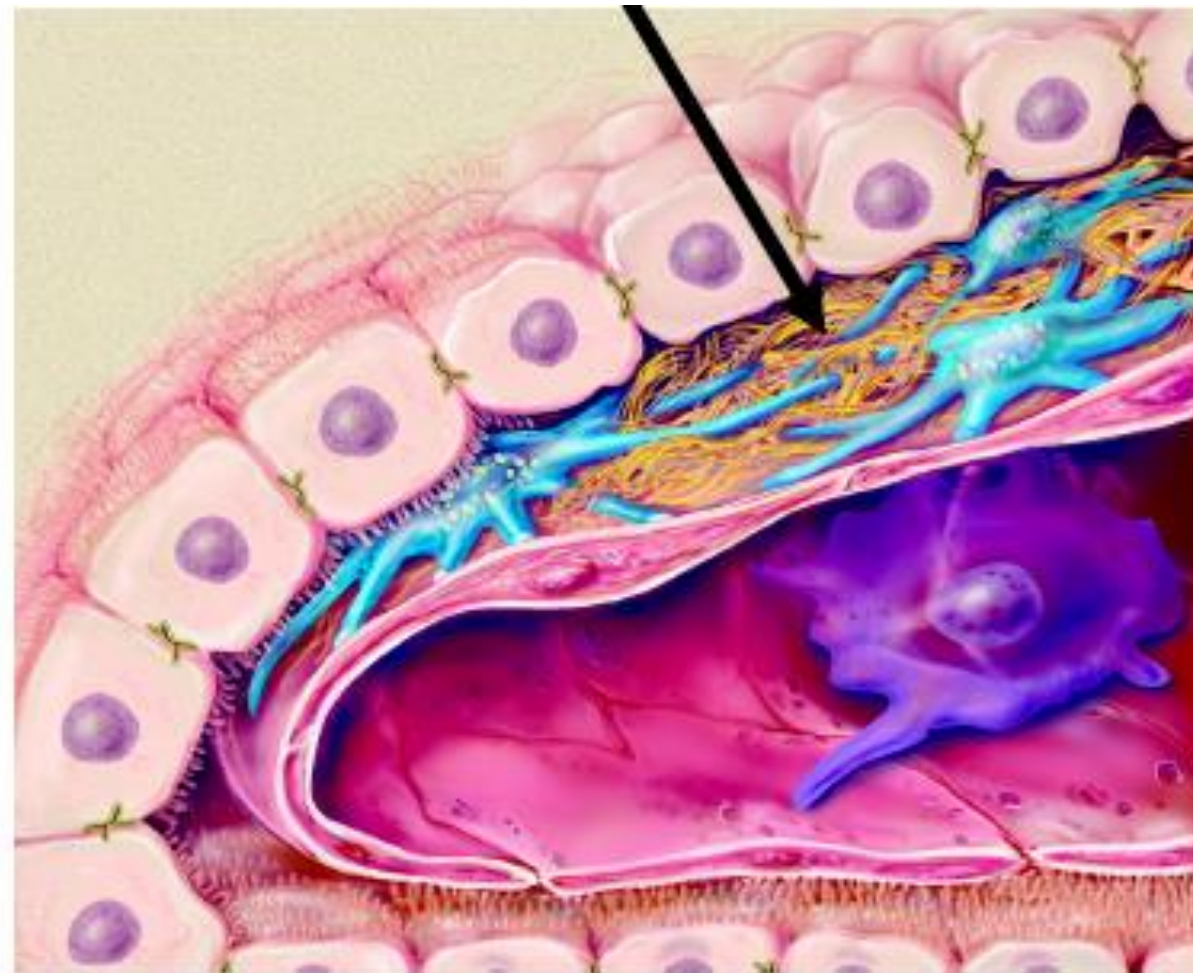


Активація перицитів

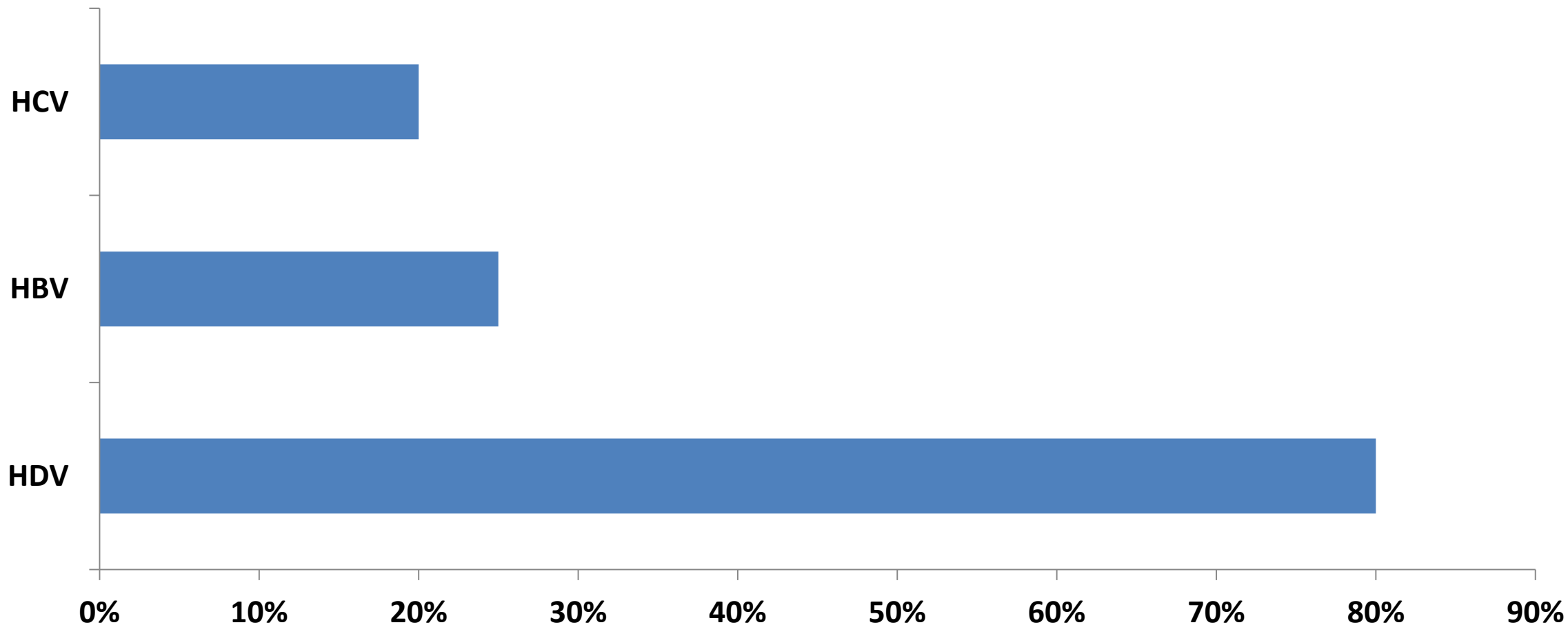
Здорова печінка



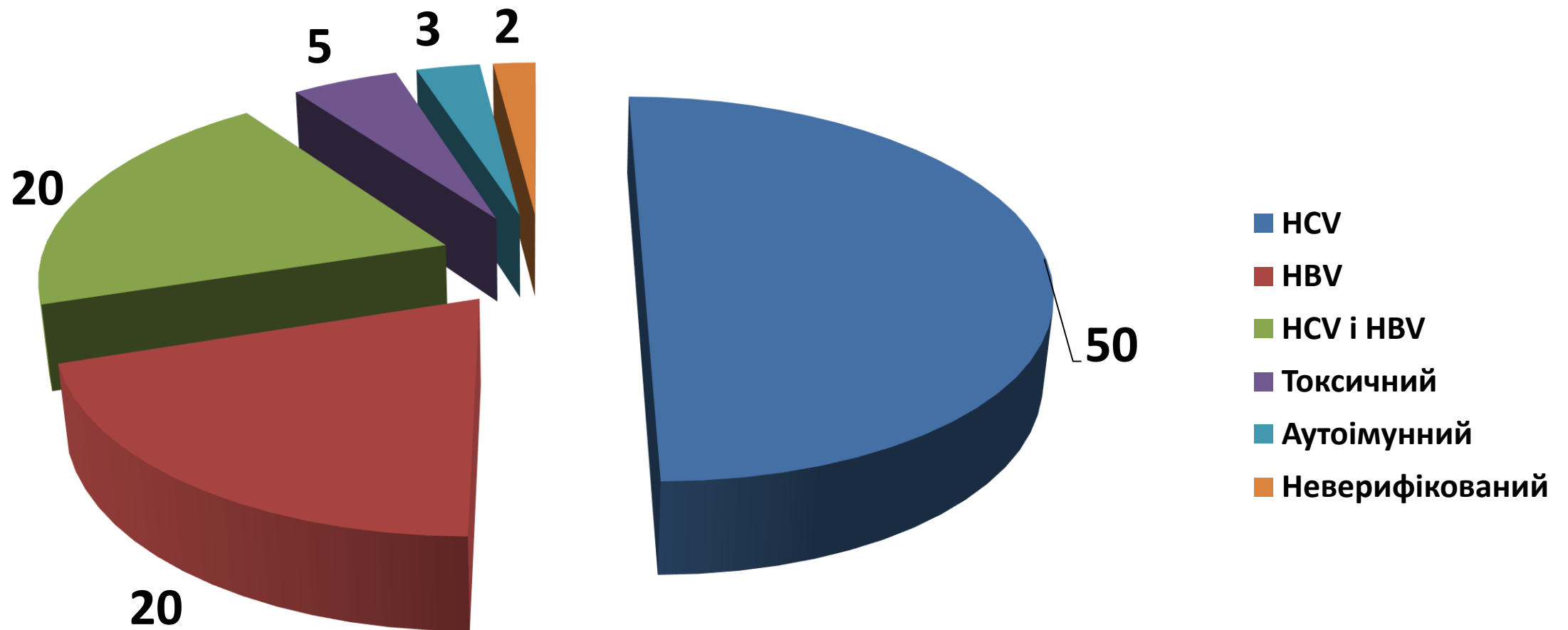
Фіброз



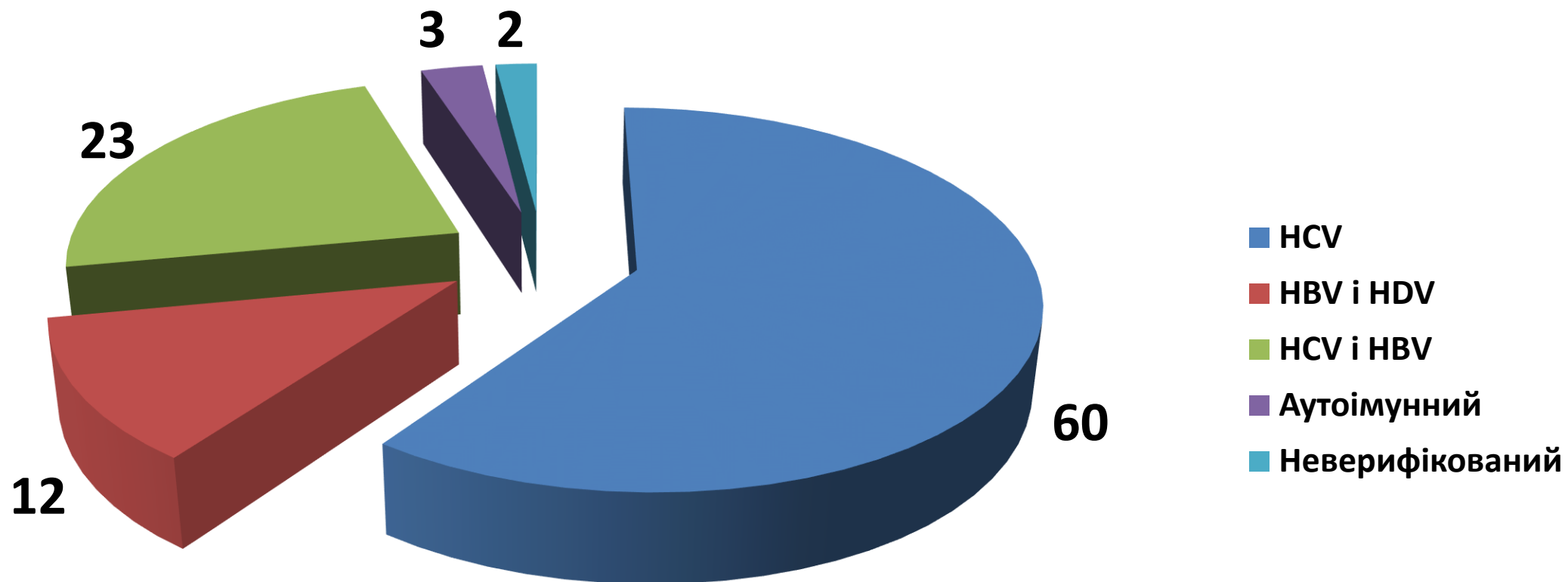
Частота розвитку ЦП при хронічному вірусному гепатиті



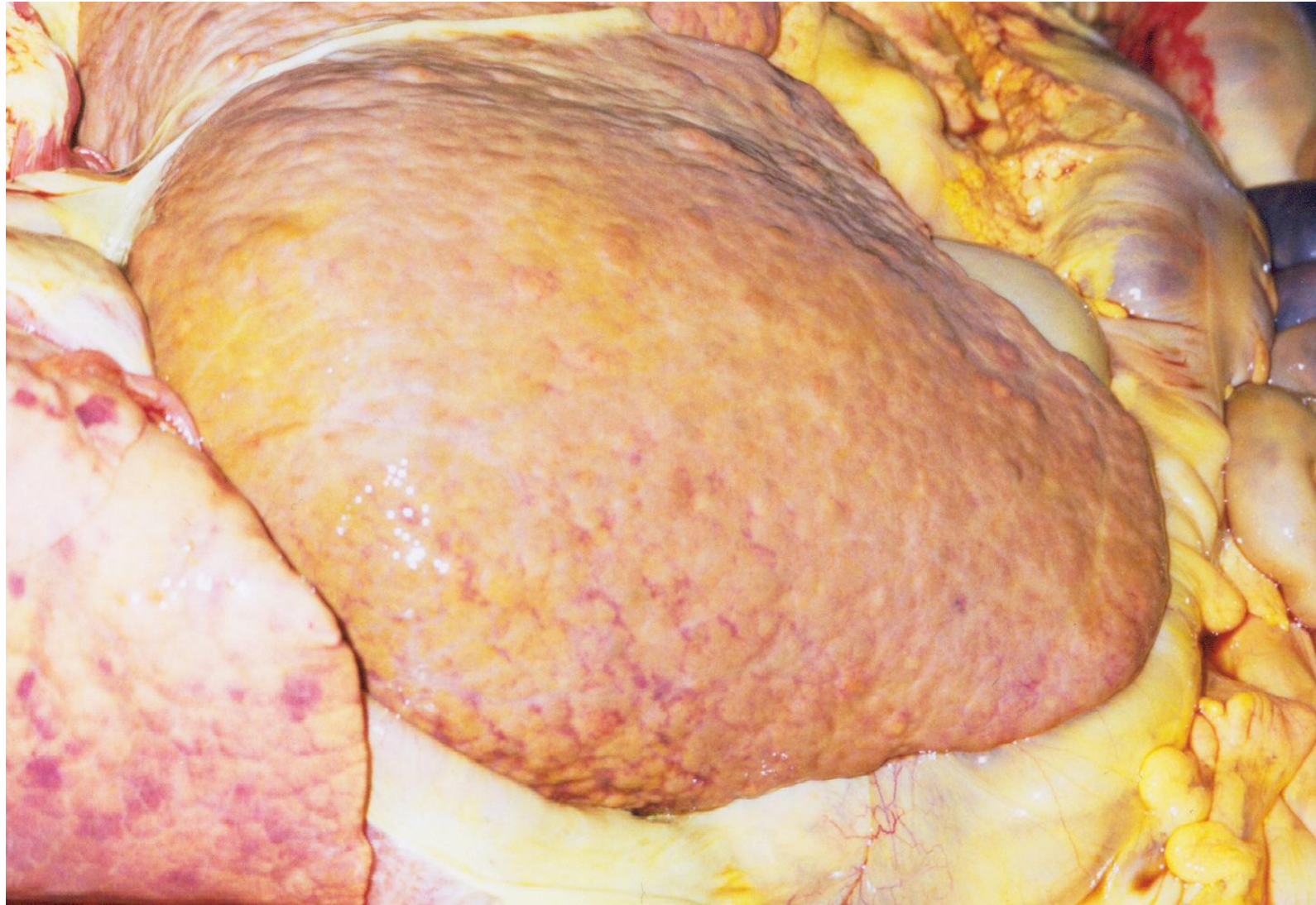
Хронічні гепатити



Цирози печінки

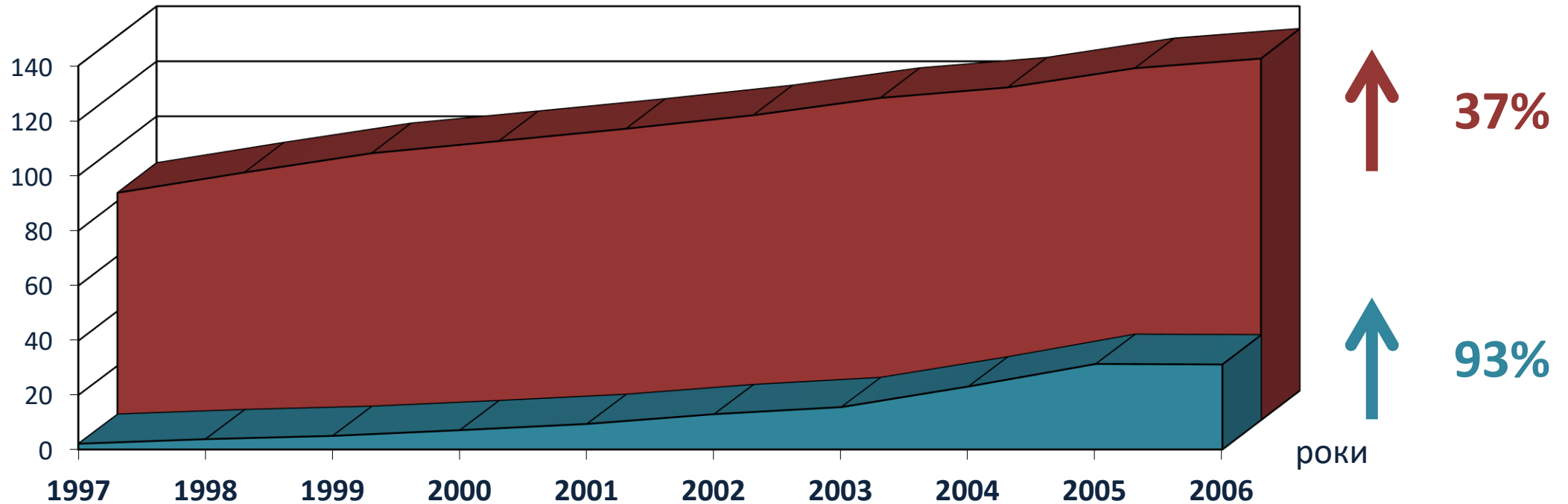


Дрібнозернистий ЦП



Частота розвитку ЦП в Україні

на 100 тис.
населення



■ Захворюваність на ЦП

■ Поширеність ЦП

Прогресування фіброзу – кофактори (немає кофакторів – 30 р.)

Стать, вік > 40 років

Тривалість інфекції

Генетичні фактори

Стеатоз / Діабет / Гемохроматоз – **19 р.**

Ко-інфекція: HBV – **15 р.** / HIV – **9 р.**

Алкоголь – **13 р.**

Імуносупресія – **10 р.**

Активність запалення – А та стадія F



Ускладнення ЦП

60%

Асцит

розвивається у хворих з компенсованим цирозом протягом 10 років хвороби

7-30%

**Спонтанний
бактеріальний
перитоніт**

у хворих з цирозом печінки і асцитом

40%

**Гепаторенальний
синдром**

у пацієнтів з цирозом печінки і асцитом з 5-річним «стажем»

35%

Гіпонатріємія

у хворих з цирозом печінки і асцитом

Ускладнення ЦП	% частота розвитку ускладнень
Одне ускладнення	28%
Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)	19%
Асцит	17%
Кровотечі з варизно розширених вен страховоду	5%
Енцефалопатія	2%

Неінфекційні ускладнення цирозу печінки

1. Печінкова (гепатогенна) енцефалопатія (ПЕ)
2. Кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу (ВРВ) (шлунка) – 33-57%
3. Асцит
4. Гепаторенальний синдром (ГРС)

Інфекційні ускладнення цирозу печінки

10-20%

Спонтанний бактеріальний перитоніт

45-50%

Бактеріальні інфекції

Онкологічні ускладнення цирозу печінки

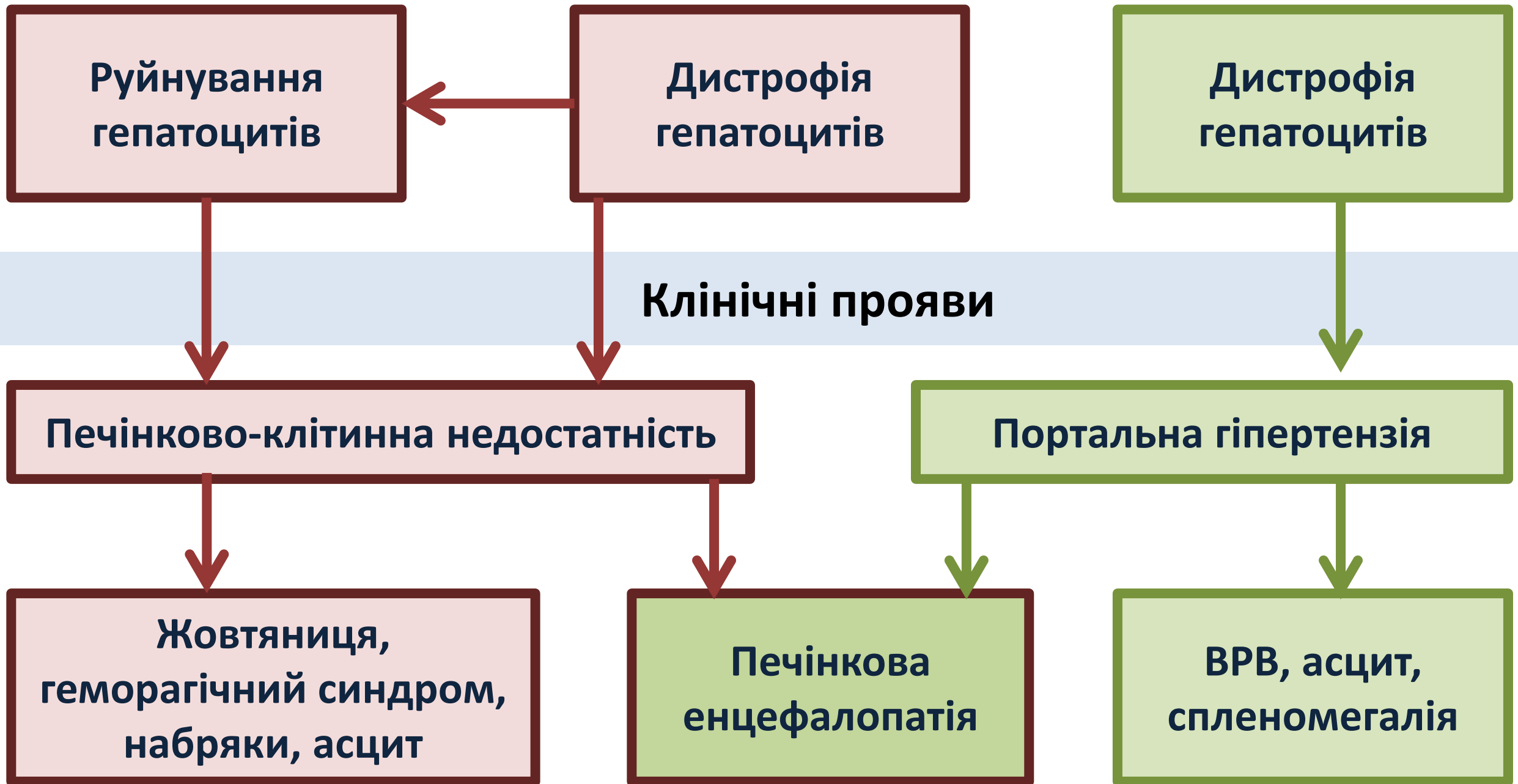
< 3% на рік

Гепатоцелюлярна карцинома

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) –

синдром, що об'єднує низку потенційно зворотних неврологічних та психоемоційних змін, зумовлених набряком мозку і функціональними порушеннями ЦНС при гострих і хронічних захворюваннях печінки з ознаками печінкової недостатності (і/або портосистемного шунтування венозної крові).

Характеризується порушенням свідомості, зміною особистості, розладом інтелекту та іншим.



Фактори, що провокують ПЕ:

- Кровотеча із ВРВ
- Психотропні препарати
- Неадекватне застосування діуретиків
- Інфекції
- Порушення дієти
- Закреп
- Дегідратація
- Гіпо-/гіперкаліємія
- Гіпонатріємія
- Оперативні втручання

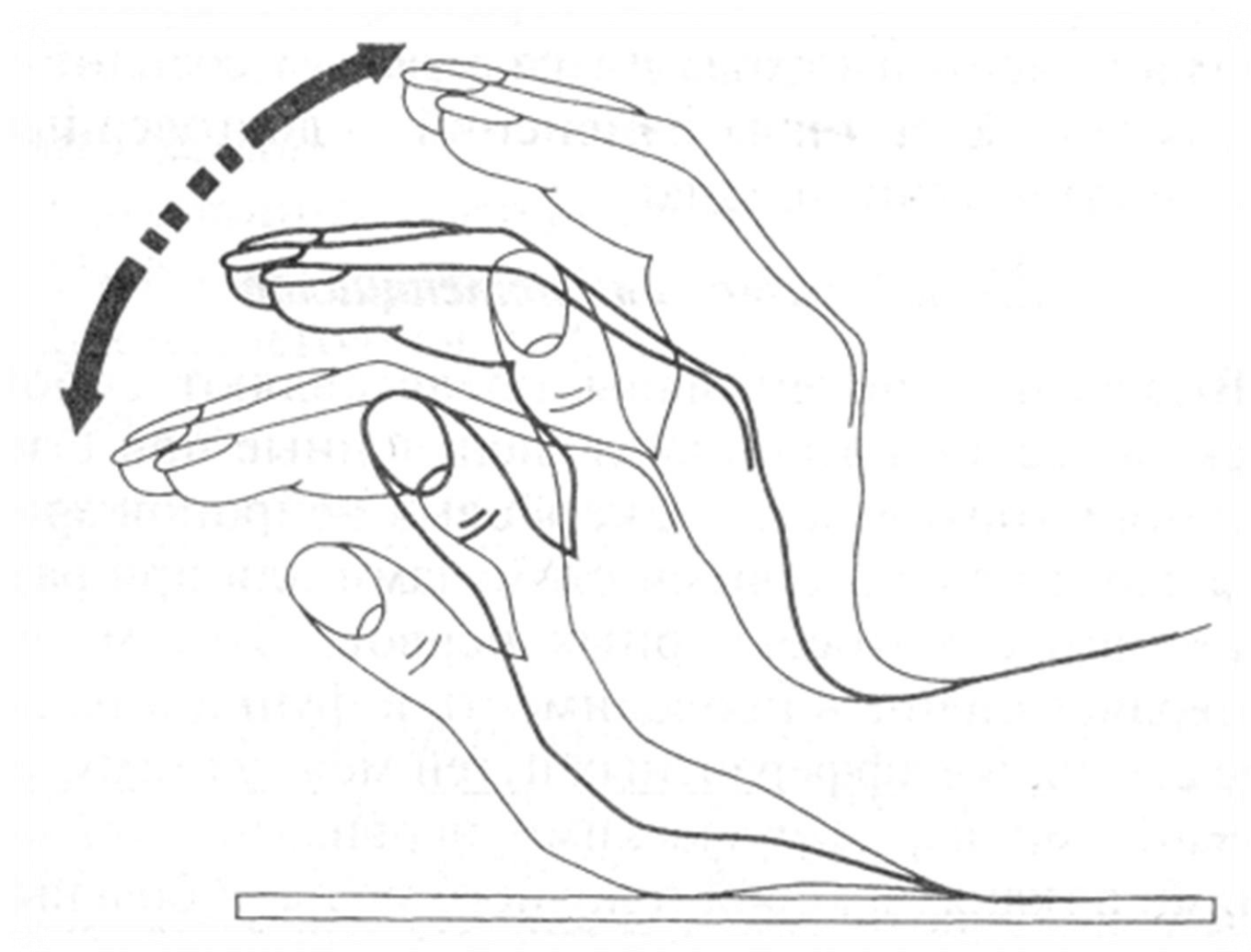
Клінічні ознаки

- 1 Порушення психічного стану
- 2 Нервово-м'язові розлади (астеріксис)
- 3 Печінковий запах і гіпервентиляція

Стадії (West Haven)

Стадія	Стан свідомості	Інтелект, поведінка	Неврологічний статус
Стадія 0 (мінімальна)	Не змінений	Не змінені	Зміни психометричних тестів
Стадія 1 (легка)	Сонливість, порушення ритму сна	Зниження концентрації уваги, забудькуватість	Дрібноразмахистий тремор, зміни почерку
Стадія 2 (середня)	Безсоння або летаргія	Транзиторна дезорієнтація, неадекватна поведінка	Астеріксис, атаксія
Стадія 3 (тяжка)	Сомноленція, дезорієнтація	Дезорієнтація, агресія, глибока амнезія	Астеріксис, підвищення рефлексів, спастичність
Стадія 4 (кома)	Відсутність свідомості і реакції на біль	Відсутня	Арефлексія, втрата тону

«Плескающий» тремор (астеріксис)



Стадії (Kuntz, 2008)

Стадія	Стан свідомості	Час виконання тесту з'вязку чисел	ЕЕГ / електроенцефалографія	Аміак в артеріальній крові
0	Немає змін	15–30 с	α -ритм 8,5–12 коливань в 1 с	В нормі (11–55 мкмоль/л)
1	Порушення ритму сну, неуважність, ейфорія або неспокій, зниження уваги, порушення рахування	31–50 с	α -ритм 7–8 коливань в 1 с	До 1,33 норми
2	Заторможеність або апатія, мінімальна дезорієнтація у часі і просторі, зміни особистості, неадекватна поведінка	51–80 с	α -ритм 5–7 коливань в 1 с	1,33–1,67 норми
3	Сонливість, збереження відповіді на вербальні стимули, значна дезорієнтація	81–120 с	α -ритм 3–5 коливань в 1 с	1,67–2 норми
4	Кома	>120 с (нездатність закінчити тест)	α -ритм <3 коливань в 1 с	Понад 2 норми

**Діагностика латентної ПЕ,
об`єктивізація ПЕ I та II ступенів**

Психометричні тести визначення швидкості пізнавальної діяльності

Тест зв'язку чисел

Тест число-символ

Психометричні тести визначення швидкості і точності тонкої моторики

Тест копіювання ліній

Тест обведення пунктирних фігур

Тест на числову послідовність

ВВ.2

ТЕСТ НА ЦИФРОВУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

Костюк Микола Михайлович

Фамилия, имя, отчество

1948

год рождения

18- марта 2001 г.

дата

80 (см) (рост)

средняя продолжительность теста (сек.) и количество цифр

Костюк М. М.

общий балл (сумма ответов)

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

Ступінь тяжкості	Психометрія
Латентна	41-50 сек
1 ступінь	51-60 сек
2 ступінь	61-90 сек
3 ступінь (прекома)	90-120 сек
4 ступінь (кома)	Неможлива

32-85%

Частка хворих на цироз печінки, у яких
зустрічається мінімальна печінкова
енцефалопатія (МПЕ)

Порушення візуального сприйняття

Зниження уваги і пам'яті

Гальмування процесу мислення

Порушення концентрації уваги

Зниження працездатності

Зниження швидкості реакції

Роздратованість

Антибіотики

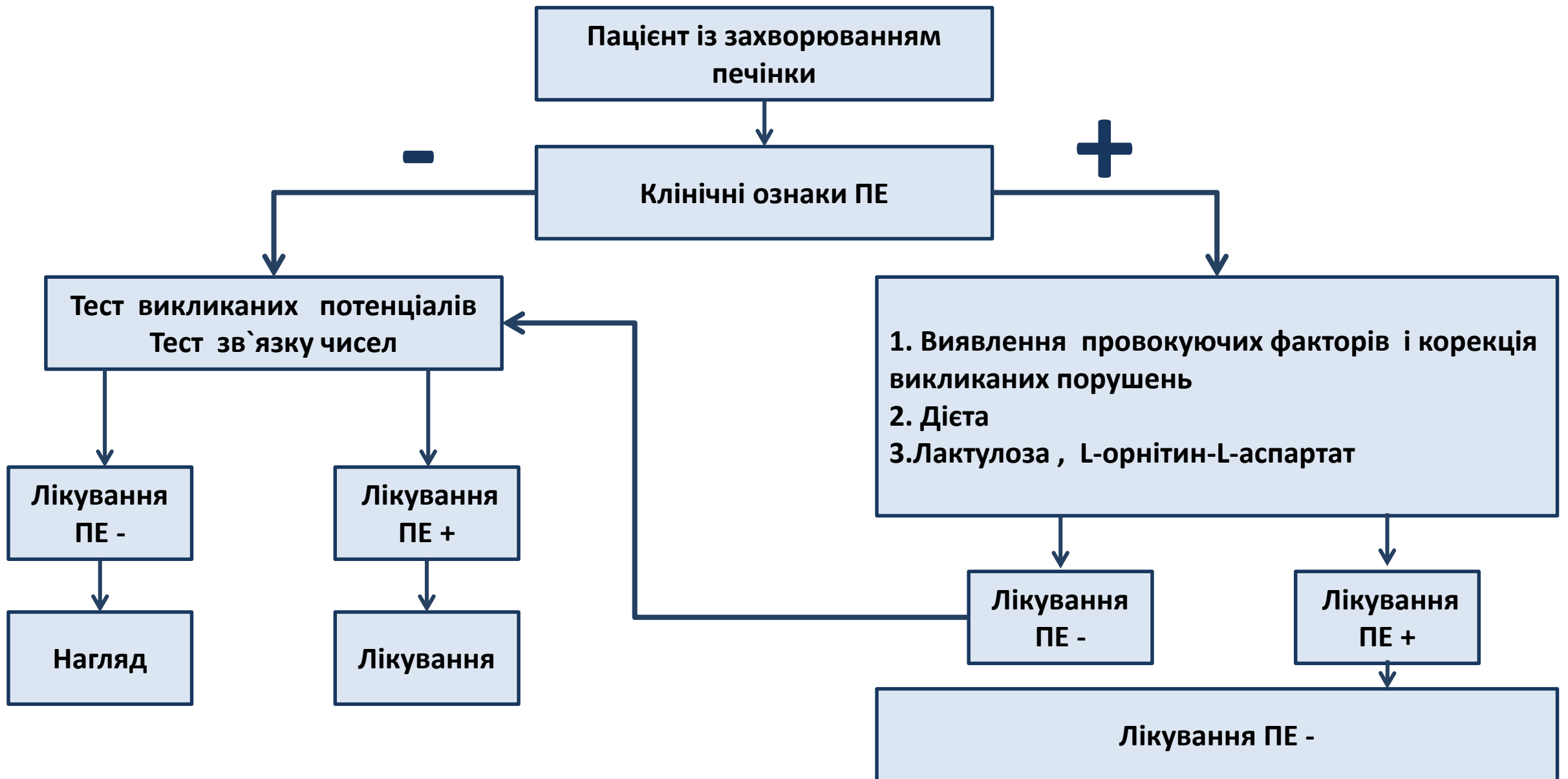
застосовуються для зменшення продукції амонію бактеріальною кишковою флорою:

- неоміцин
- паромоміцин
- метронідазол
- ампіцилін
- рифаксимин (альфа-нормікс)

Головні цілі лікування печінкової енцефалопатії

- 1** Корекція гіперамоніємії
- 2** Детоксикація
- 3** Відновлення функцій гепатоцитів

Алгоритм ведення хворого з печінкової енцефалопатії



Кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу

Стадії просунутих хронічних захворювань печінки

Стадії	Стадія 1а	Стадія 1в	Стадія 2	Стадія 3	Стадія 4	Стадія 5
Характеристика	Компенсація без варикозу	Компенсація без варикозу	Компенсація з варикозом	Варикозна кровотеча без інших ускладнень	Перша декомпенсація без кровотечі (асцит, ПЕ)	Повторна декомпенсація
Наявність клінічної портальної гіпертензії	-	+	+	+	+	+
1-річна летальність	1,5%		2%	10%	21%	87% 5-річна летальність
Ускладнення	7% ВВ / 4% асцит		6,6%асцит 4% ВВ кровотеча	21% прогрес. до 4 ст.	10% прогресс. до 5 ст.	
Клінічна портальна гіпертензія – ПГ; варикоз вен – ВВ; печінкова енцефалопатія – ПЕ.						

32-85%

Кровотечі з варикозно
розширених вен стравоходу
(шлунка)

Перша кровотеча

- β -блокатори – Пропранолол, Надолол, Карведілол
- Лігатура на вени
- Лігатура + β -блокатори
- Гемотрансфузії

Не рекомендуються: інгібітори протонної помпи, крім пептичної виразки (level 1b, grade B)

Асцит

Градація цирозу за шкалою Чайлда-Туркотта-П'ю

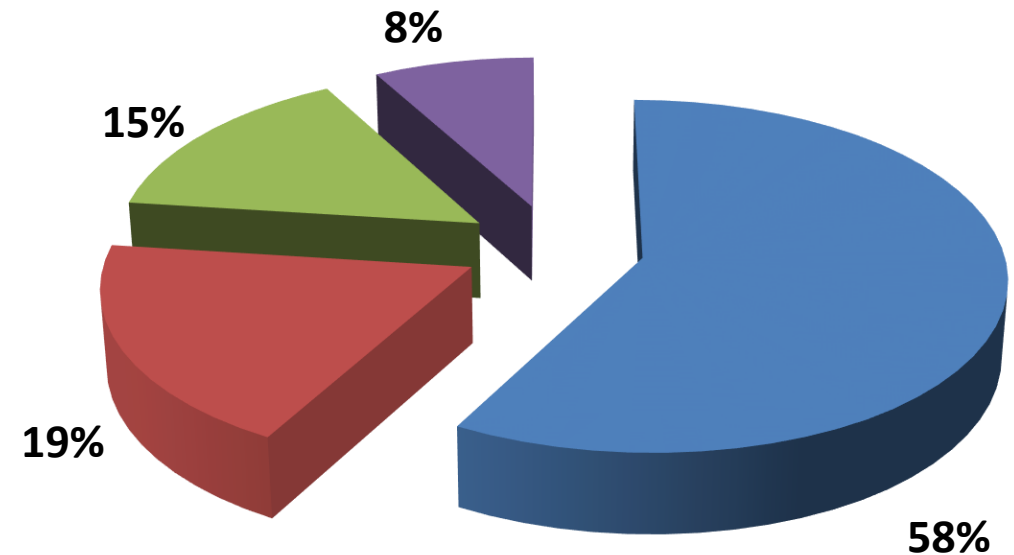
Параметри	1 бал	2 бали	3 бали	Одиниці
Заг. білірубін*	<34	34-50	>50	мкмоль/л
Альбумін	>35	28-35	<28	г/л
<u>МНВ-міжнародне нормалізоване відношення</u> або Протромбіновий час	<1,7 (<4)	1,71-2,30 (4-6)	>2,30 (>6)	Од / Секунди подовження
Асцит	Немає	Не напружений/ Підлягає медикаментозній терапії	Напружений/ Рефрактерний до лікування	Немає одиниць вимірювання
Печінкова енцефалопатія**	Немає або латентна	I-II ступінь (підлягає медикаментозній терапії)	III-IV ступінь (або рефрактерний до лікування)	- « -

Смертність пацієнтів з ЦП і асцитом

Пацієнти з контрольованим асцитом



Пацієнти з рефрактерним асцитом



EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis

European Association for the Study of the Liver ¹

Терапія вперше виявленого асциту

Обмеження солі

Перша лінія діуретичної терапії – Спіронолактон

Початкова доза – 100 мг/день в 3 прийоми

Покрокове збільшення на 100 мг x 1 р/тиждень;

Максимальна доза – 400 мг/день

Контроль ефективності:

- **Контроль ваги 1 раз на тиждень**
- **Контрольне дослідження електролітів сироватки**

Діуретична терапія повторно виявленого асциту

Комбінована діуретична терапія: спіронолактон+фуросемід (A1)

Початкова доза:

- Спіронолактон 100 мг/д (в 3 прийоми)
- Фуросемід 40 мг/д вранці

Покрокове збільшення:

- Спіронолактону на 100 мг
- Фуросеміду на 40 мг x 1 раз на тиждень

Максимальна доза :

- Спіронолактону – 400 мг/добу
- Фуросеміду – 160 мг/добу.

Критерії рефрактерного асциту



1. Тривалість застосування максимальних доз Спіронолактону і Фуросеміду не менше 1 тижня
2. Зниження маси тіла $<0,8$ кг за 4 дні
3. Ранній рецидив асциту
4. Діуретично-асоційовані ускладнення: гепаторенальний синдром, печінкова енцефалопатія, гіпонатріємія, гіпо/гіперкаліємія

Критерії гепаторенального синдрому

- Цироз печінки з асцитом
- Рівень сироваткового креатиніну >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл)
- Відсутність нормалізації креатиніну (<133) після дводенного скасування діуретиків і введення альбуміну – 1 г/1кг маси тіла в день (до максимальної дози 100 г/день)
- Відсутність шоку та даних про використання нефротоксичних ліків
- Відсутність паренхіматозних захворювань нирок, які перебігають з сечовим синдромом або з характерною УЗ-картиною.

Ознаки гепаторенального синдрому

(може бути спровокований бактеріальною інфекцією або кровотечею)

- Прогресуюче підвищення креатиніну в сироватці крові.
- Часто нормальний осад сечі з мінімальною протеїнурією або без неї
- Дуже низький рівень екскреції натрію (концентрація натрію в сечі <10 ммоль/л)
- Олігурія

Типи гепаторенального синдрому

1

**гострий,
швидкопрогресуючий**

Збільшення концентрації креатиніну
>2,5мг/дл або зниження кліренсу
креатиніну > 50% до рівня менш 20 мл/хв.
протягом 2 тижнів

2

**поступове зниження
функції нирок протягом
декількох місяців**

Головний клінічний симптом –
рефрактерний асцит.

Кращий прогноз, ніж для першого типу.

Лікування 1-го типу

- В/в вазоконстриктори – вазопресин, орніпресин, терліпресин, норадреналін 1-3 тиж. + в/в Альбумін.
- ±Трансюгулярне внутрішньопечінкове порто-системне шунтування (TIPS).
- Підготовка до ортотопічної трансплантації печінки (ТП)

Лікування 2-го типу

- Вазоконстриктори, Альбумін
- У більшості випадків може бути проведена ТП.
- Гемодіаліз у разі відсутності ефекту (креатинін > 130 мкм/л)

Спонтанний бактеріальний перитоніт

Смертність після діагностики:

33%

через 1 місяць

50%

через 6 місяців

58%

через 1 рік

Чинники бактеріальної транслокації при цирозі печінки

- Зміни в розмірі та складі кишкової мікробіоти
- Зниження бар'єрної функції кишок
- Змінення реакцій організму до транслокованих бактерій (недостатня імунна відповідь)

Бактеріальній спектр – кишкові грамнегативні бактерії:

E. coli

Streptococcus

Klebsiella

Скарги пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом і мономікробним бактеріальним асцитом

Тип інфекції	Клінічні симптоми	Нейтрофіли/ мм ³	Культура асцитичної рідини
СБП	Абдомінальний біль, лихоманка, посилення печінкової енцефалопатії, симптоми подразнення очеревини	≥250	+
МБА	Однаково	<250	+

в 4 рази

підвищують смертність
інфекції у хворих на цироз печінки

Лікування спонтанного бактеріального перитоніту

Терміново:

- Золотий стандарт: емпіричні антибіотики – ЦФ 3 пок. 5 днів

Препарати вибору:

- Цефотаксим (3-пок. ЦФ) 4 г/д 5 днів (тах по 2г x 3 р/д)
або
- Цефтріаксон – по 2 г/д 5 дн.

Альтернативні опції:

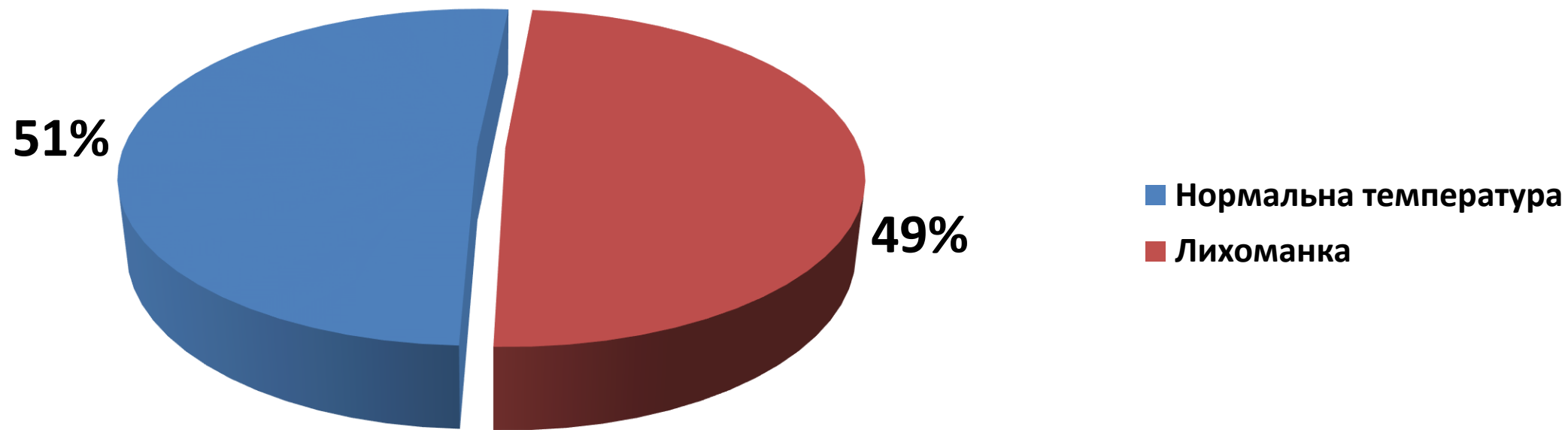
amoxycillin/clavulanic acid
quinolones (ciprofloxacin or ofloxacin, levofloxacin)

Профілактика спонтанного бактеріального перитоніту

Препарати вибору:

- Рифаксимін (Альфа-нормікс) – 1-2т.х3р/д до 7 дн. ($\pm$ β -блокатори)
- Norfloxacin 400 мг/день

Розповсюдженість лихоманки серед пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю



Причини лихоманки

Інфекційні

- 49% – Органи дихання
- 34% – Інфікований асцит / СБП
- 7% – Сепсис
- 5% – Сечовивідна система
- 5% – Інфекції м'яких тканин

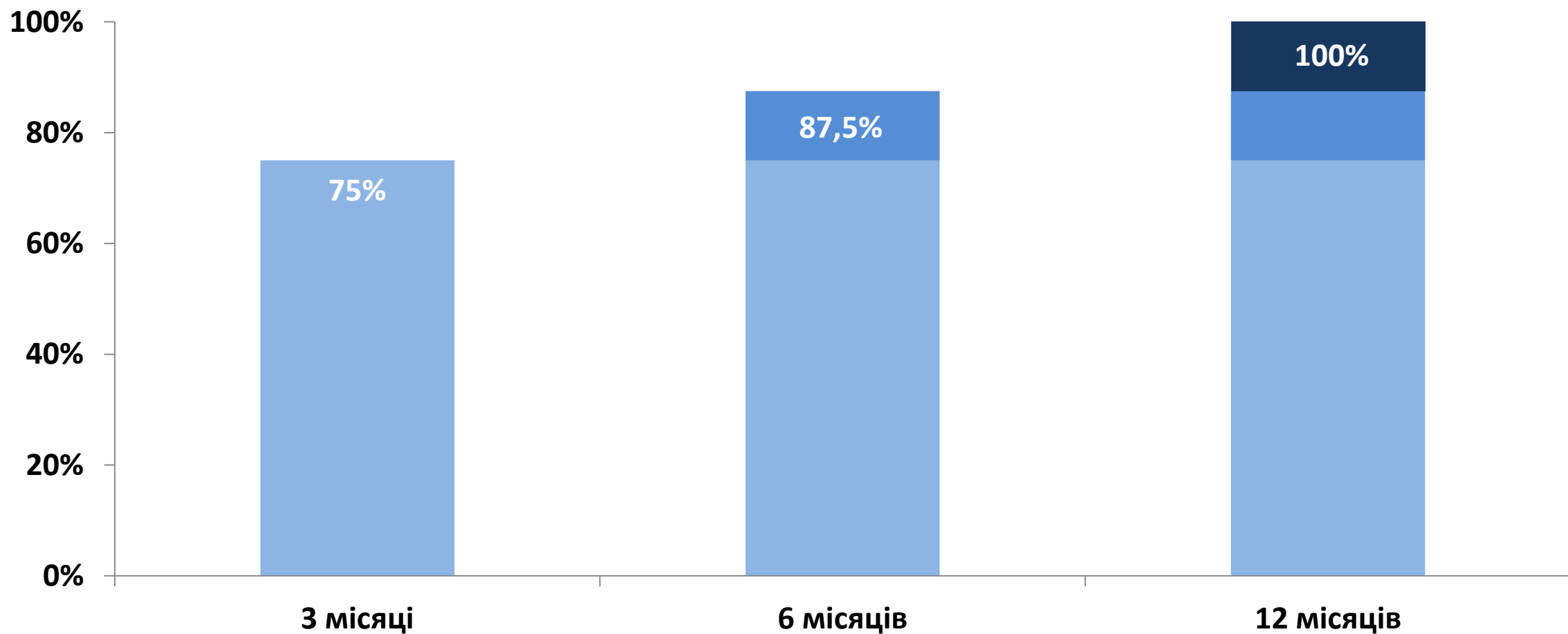
Неінфекційні

- Пухлини
- Системні захворювання
- Печінкова недостатність

Причини лихоманки у пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю



Найбільша летальність пацієнтів з цирозом печінки і інфекційними ускладненнями припадає на перші 3 місяці спостереження



Лікування інфекційних ускладнень цирозу печінки

Терміново

Емпіричні антибіотики за загальними принципами

Препарати

- Цефотаксим (3-пок. ЦФ) 4 г/д 5-днів (max по 2г x 3 р/д)
або
- Цефтріаксон – по 2 г/д 5 дн.

Альтернативні опції:

- Амоксицилін / clavulanic acid
- Хінолони (ciprofloxacin or ofloxacin, levofloxacin)

Резистентність до ЦФ 3 покоління і Хінолонів

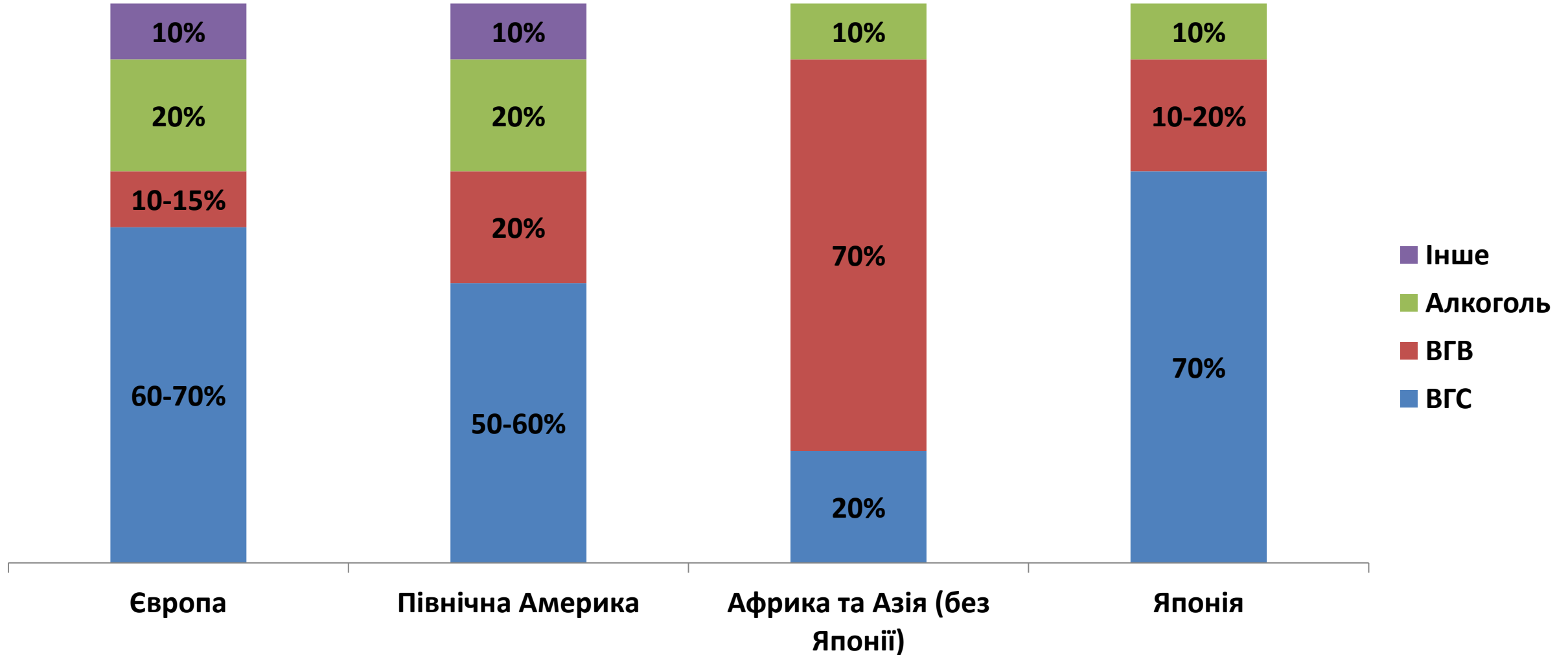
- Карбапенеми
- Глікопептиди

- Альбумін:

1-ий день – 1,5 г / кг;

3-ій день – 1г / кг.

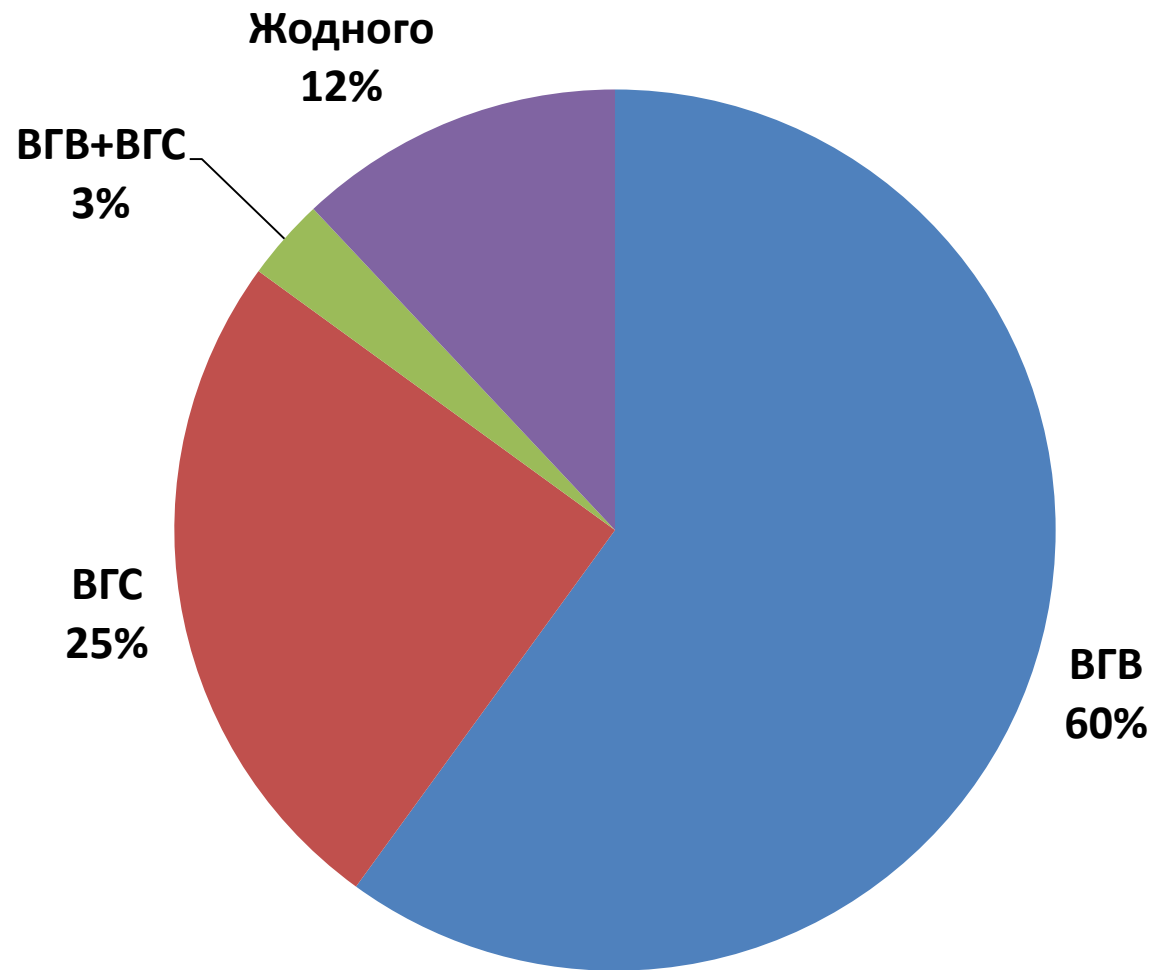
Фактори ризику розвитку раку печінки – ГЦК



~ 88%

**випадків ГЦК
зумовлені ВГС та ВГВ**

Захворюваність ГЦК залежно від етіології



N = 149

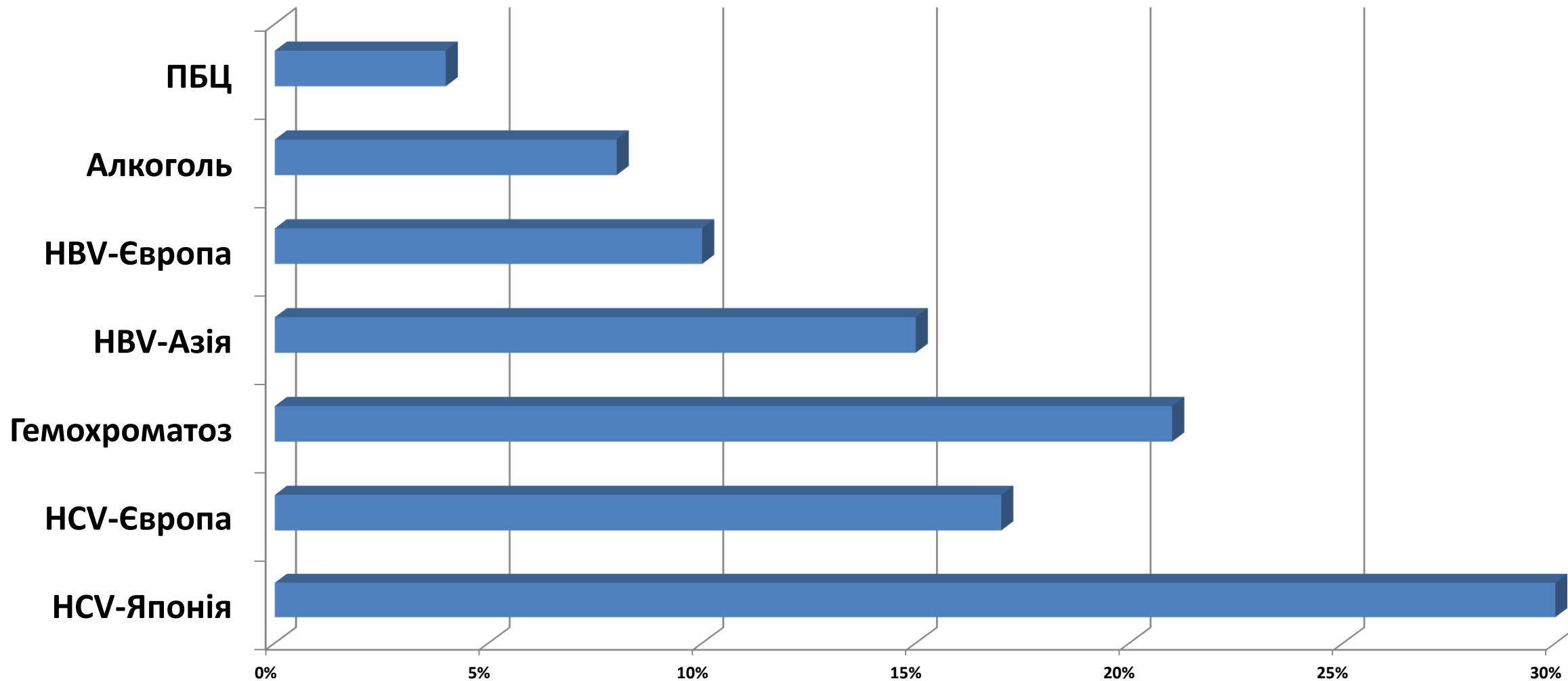
~ 20–50% випадків

HBV-асоційованої ГЦК не пов'язано з розвитком
попереднього ЦП

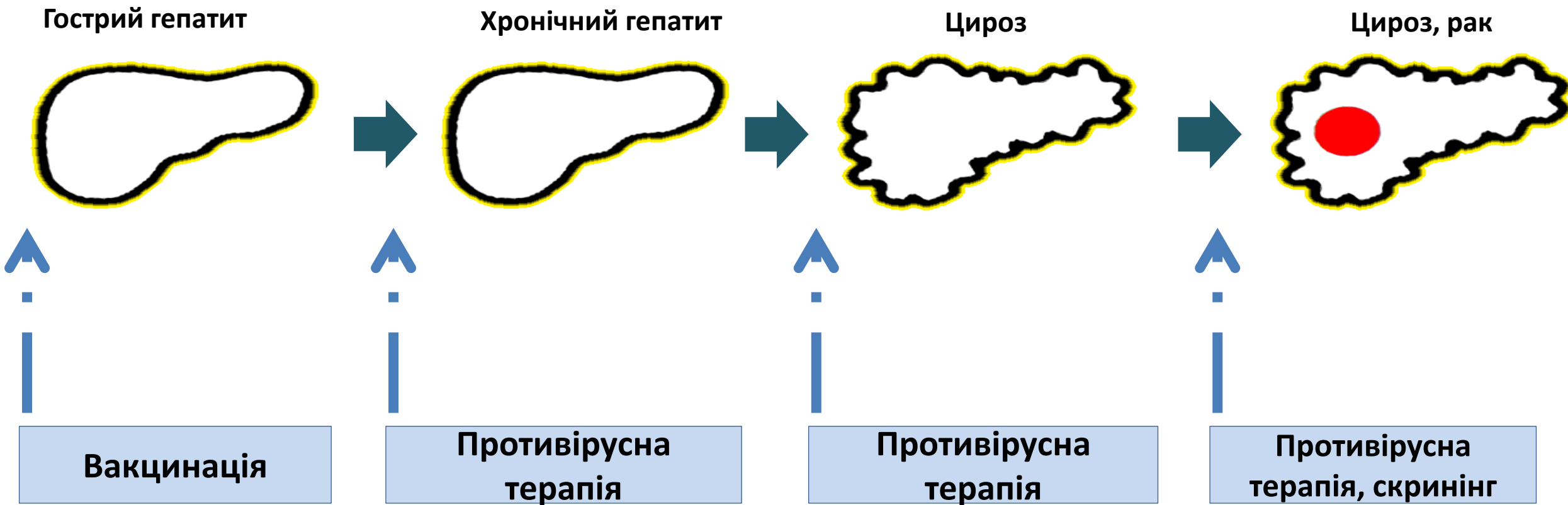
більшість випадків

HCV-асоційованої ГЦК виникає на тлі ЦП

П'ятирічна частота ГЦК при ЦП різної етіології



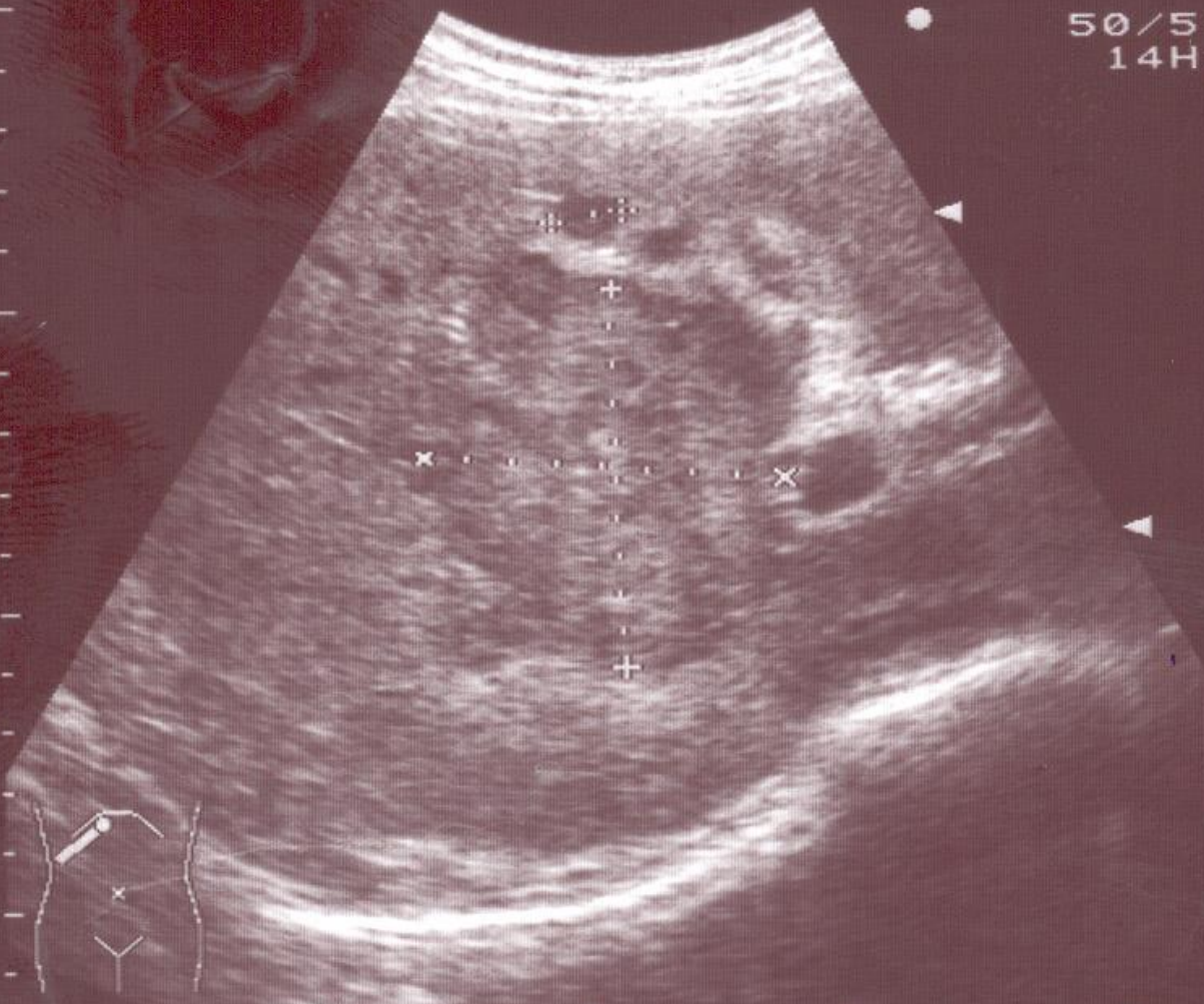
Первинна профілактика ГЦК



TERNOPILSKA
OBL. CLIN. LIK

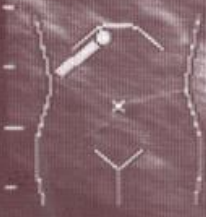
ID: PETRIK S. M.
1944

YI : 1 08-NOV-04
14:39:41
1CV 3.5M
50/51 PWR: 90%
14Hz



+DIST. 6.3cm
XDIST. 5.8cm
÷DIST. 1.2cm

R17-
G81
C04



1 Data Clear
2 DIST.
3 Area Trace
4 Area Ellipse
5 Angle

MEASURE
B-1
6
Next Page

Asteion
Ex: 11617
FC01
Se: 5/5
m: 11/211
Ac: 1897.5

A

Ternopil, RPNH

1946 Jul 07 F 3871/LIVER CE
Acc: 11617
2009 Sep 03
Acq Tm: 09:30:20.000

Asteion
Ex: 11486
FC01
Se: 5/5
Im: 13/198
Ac: 1929.7

A

Ternopil, RPNH

1942 Sep 10 F 3744/LIVER CE
Acc: 11486
2009 Aug 27
Acq Tm: 10:12:25.550

20.0 kV
50.0 mA
2.0 mm/0.0:1
Tilt: 0.0
0.8 s
Lin:DCM / Lin:DCM / Id:ID
V:350 L:40

512 x 512
FC01

L R

P

DFOV: 30.8 x 30.8cm

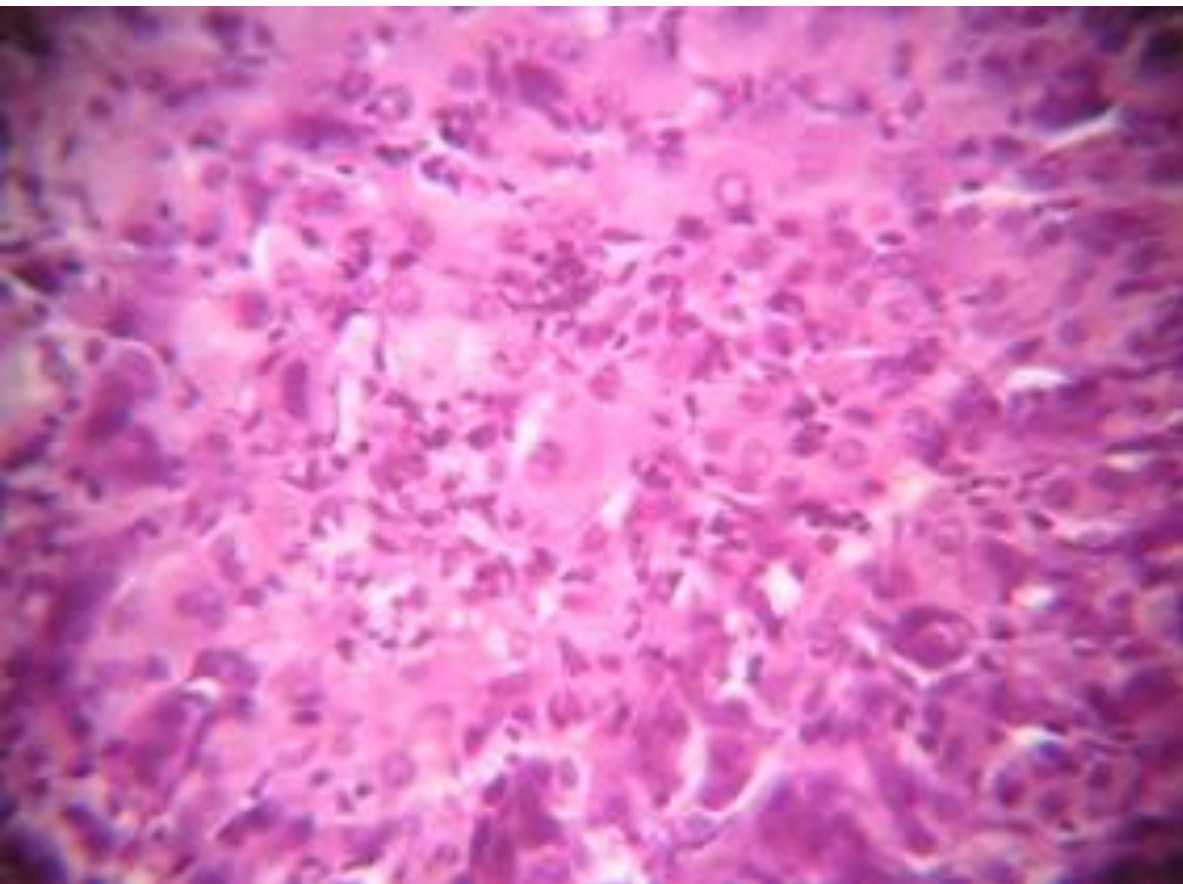
120.0 kV
150.0 mA
2.0 mm/0.0:1
Tilt: 0.0
0.8 s
Lin:DCM / Lin:DCM / Id:ID
V:350 L:40

512 x 512
FC01

L R

P

DFOV: 31.5 x 31.5cm



**Гепатоцелюлярна карцинома
(забарвлення гематоксиліном і
еозином x400)**

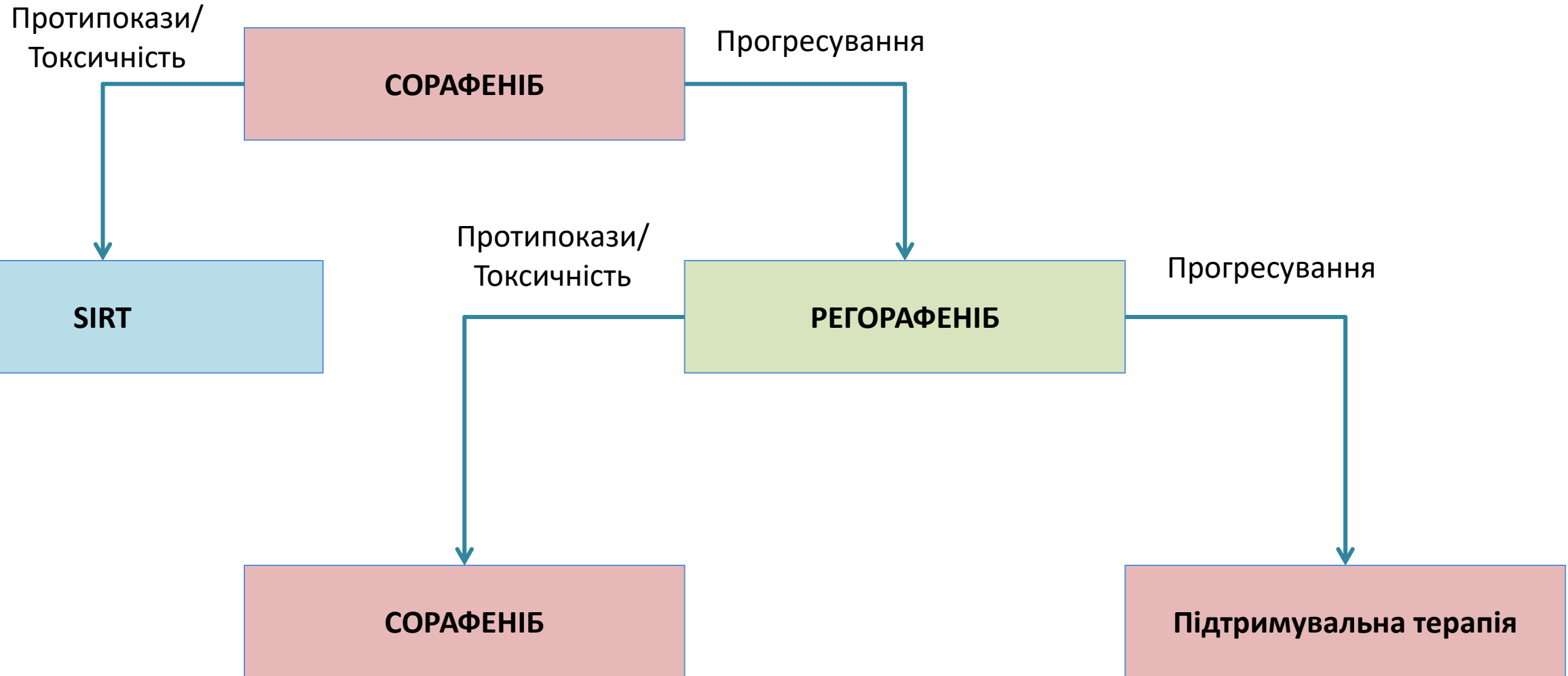


**Гепатоцелюлярна карцинома, що
займала майже всю ліву частку
печінки, вилучена оперативно**

Варіанти лікування ГЦК

1. Трансартеріальна хемоемболізація (TACE)
2. Сорафеніб
3. Радіоемболізація з Yttrium 90 (SIRT)
4. TACE + Сорафеніб
5. Комбінація TACE + SIRT

Терапія ГЦК – 2017



Паліативна допомога –

спеціальна медична допомога, яка фокусується на забезпеченні пацієнтів процедурами, які полегшують симптоми, біль, стрес на тлі серйозного захворювання.

Мета паліативної допомоги –

поліпшення якості життя для пацієнта та його родини

Паліативна допомога

Має підвищити якість життя хворого в його останні місяці

Головний принцип:

Навіть при найтяжчому захворюванні завжди можна знайти спосіб підвищити якість життя хворого в останні дні. Полегшення страждань є етичним обов'язком усіх медпрацівників.

Паліативна допомога

поряд з іншою терапією покликана подовжити життя, навіть якщо його очікувана тривалість ≤ 6 місяців

Національна стратегія розвитку системи паліативної і хоспісної допомоги в Україні до 2022 року

Наказ №333

«Про затвердження Порядку придбання,
перевезення, зберігання, відпуску,
використання та знищення наркотичних
засобів, психотропних речовин у закладах
охорони здоров'я»