



ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: ОТ КОНЦЕПЦИИ К ЛЕЧЕНИЮ

**УО «Белорусский государственный медицинский
университет»**

**Кафедра инфекционных болезней
доцент С.П. Лукашик**

**Минск
1.12.2017**

ЦЕЛИ ВОЗ –

ПОЛНОЕ УСТРАНЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

ЦЕЛИ

Ø К 2030 году

§ 90% - сократить количество новых случаев

§ 80% - пролечить

§ 65% - снизить летальность

Ø Лечение как профилактика

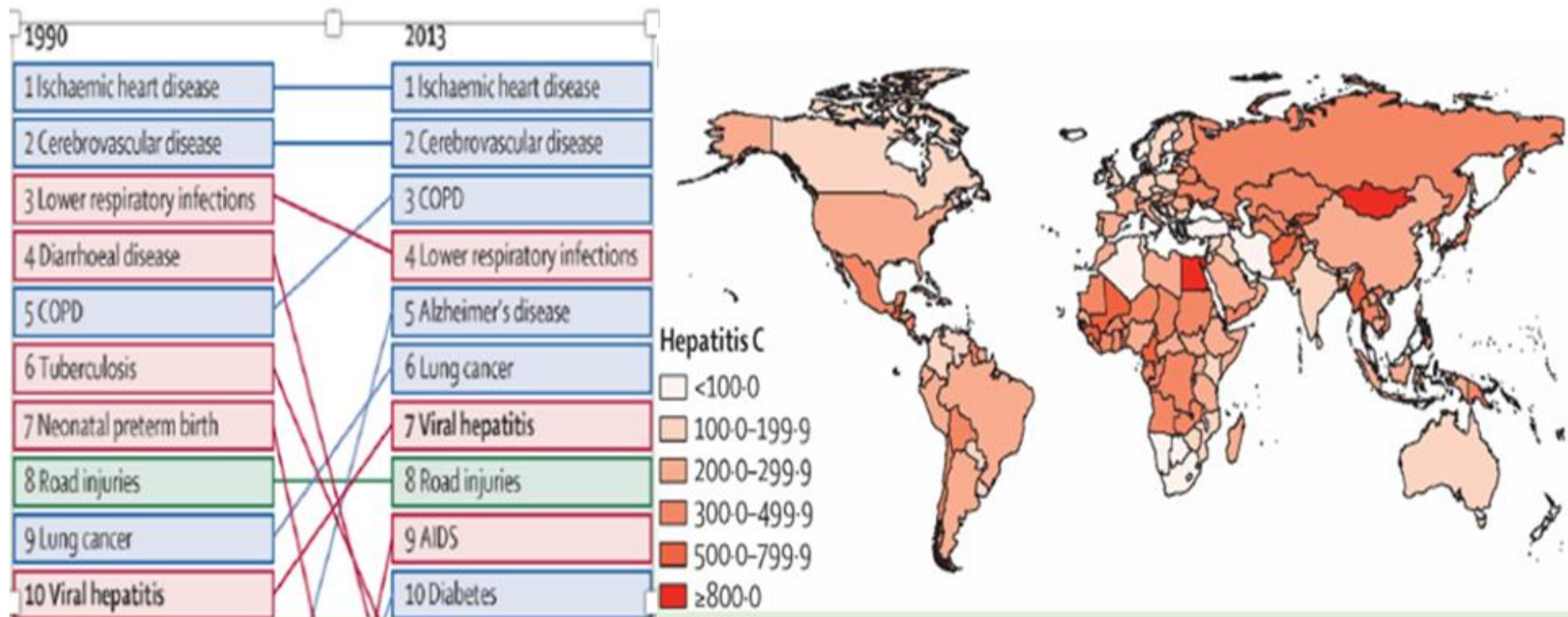
§ Лица употребляющие наркотические препараты

§ ВИЧ + MSM

WHO. Towards the elimination of hepatitis B and C by 2030.
Mitruka K, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64:753-757.

*Первый всемирный саммит по проблеме гепатитов
Глазго, сентябрь 2015 года*

Актуальность вирусных гепатитов

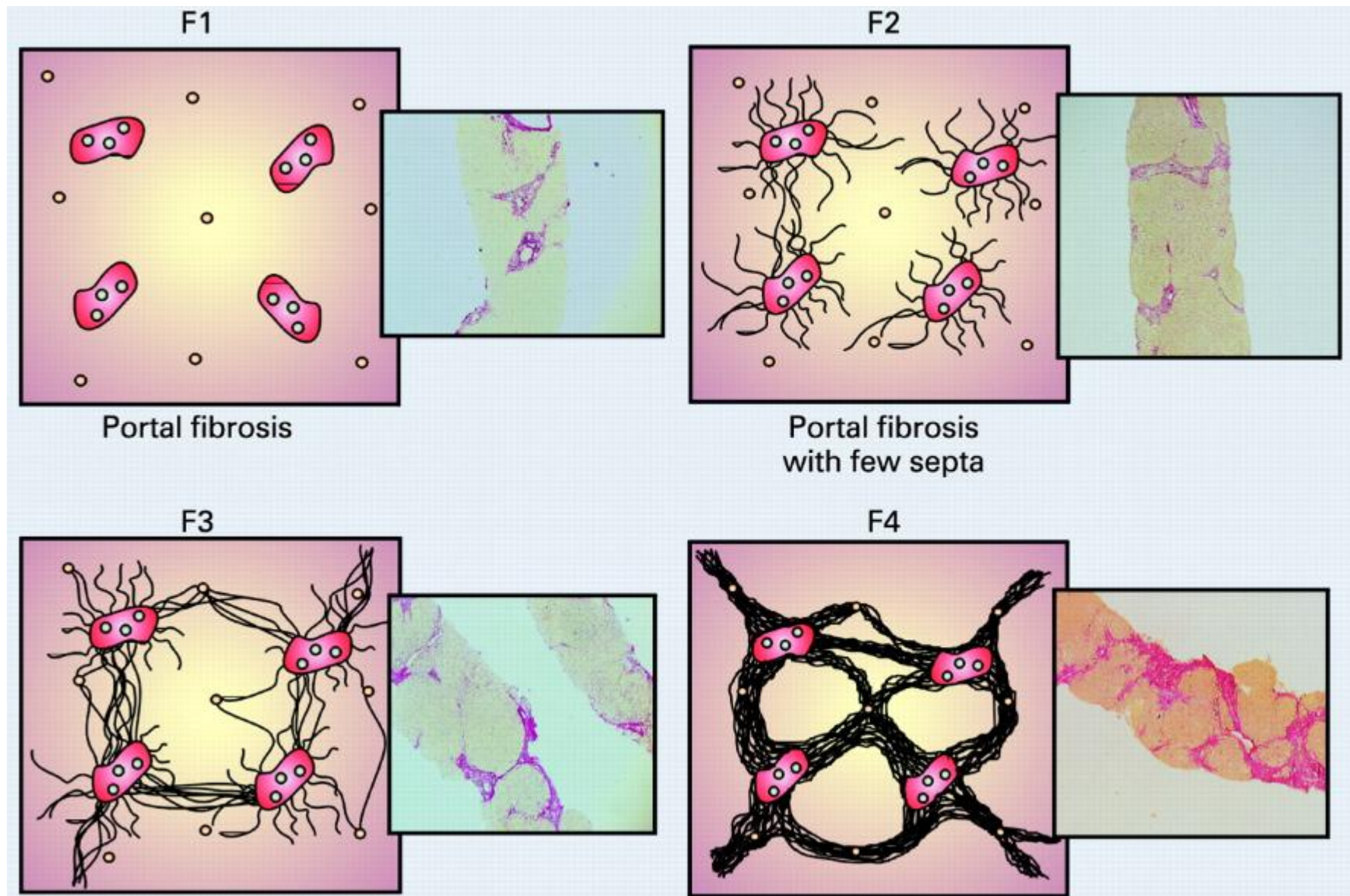


ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ



Шкала времени для инициации терапии

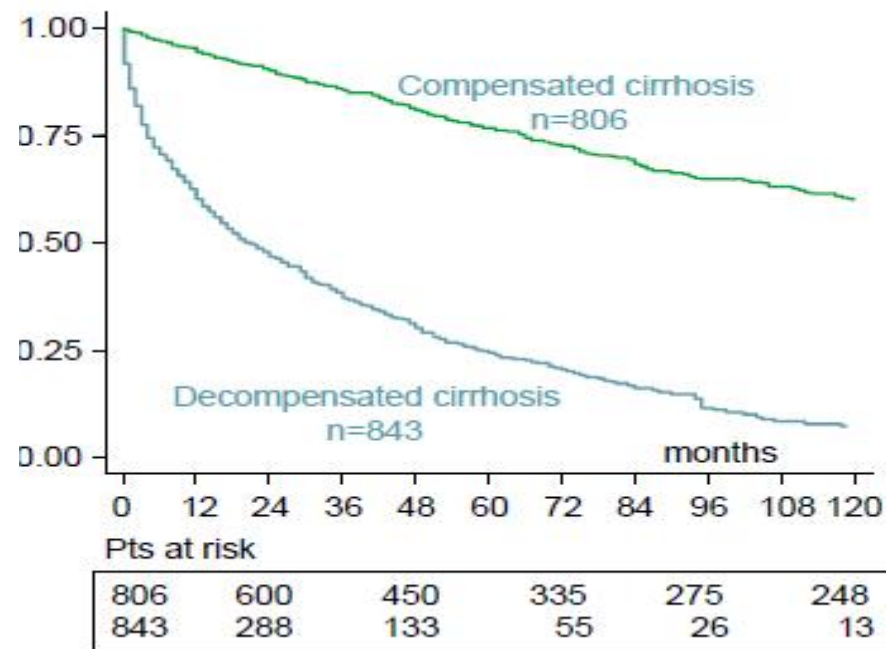
Staging according to Metavir Score



СТАДИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

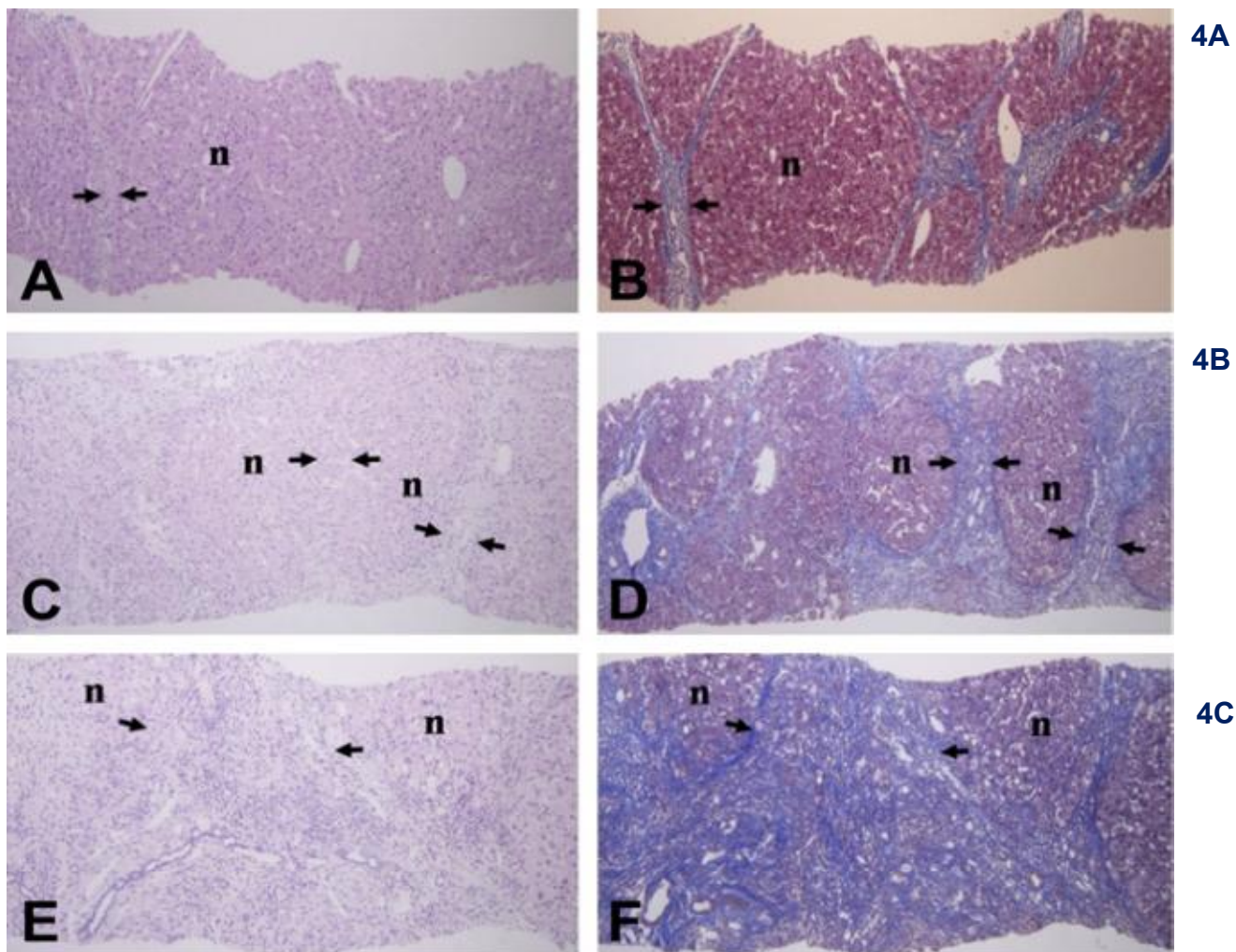
	КОМПЕНСИРОВАННЫЙ		ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ		
METAVIR	4	4	4	4	4
	Клинические проявления отсутствуют		Кровотечение из ВРВП Асцит Желтуха Энцефалопатия		

КОМПЕНСИРОВАННЫЙ И ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ – ДВА РАЗЛИЧНЫХ ДИАГНОЗА

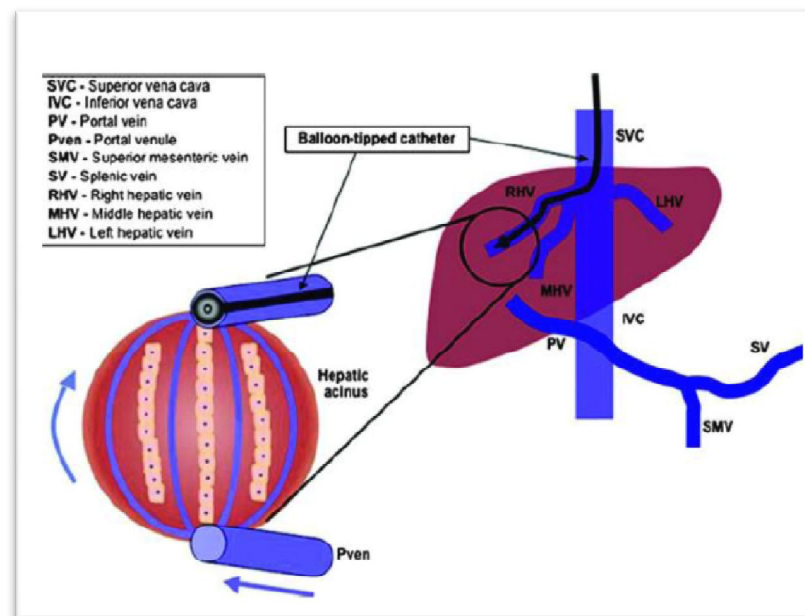
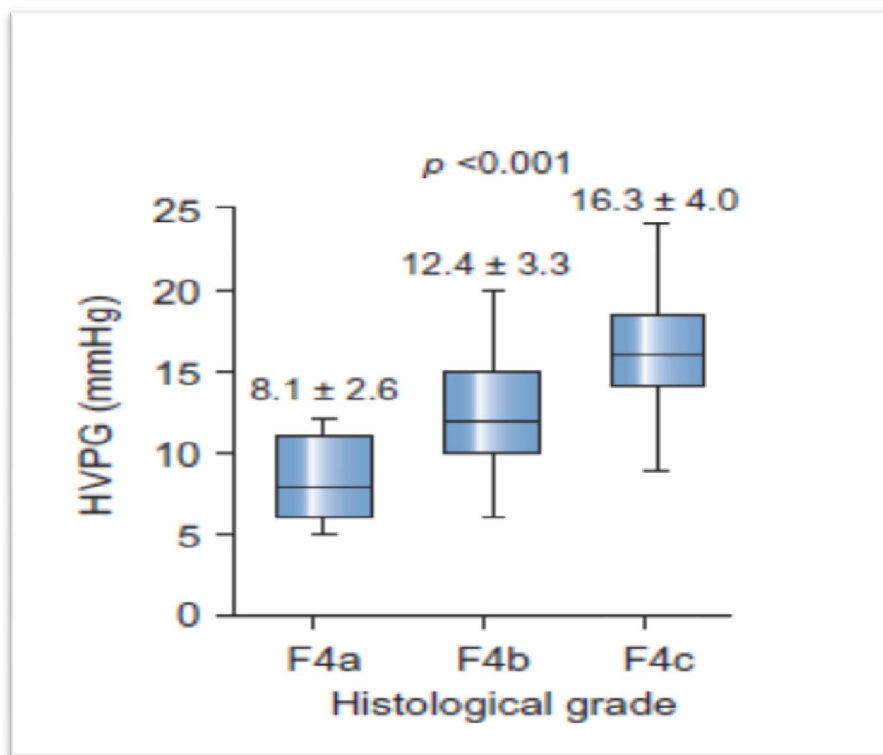


- Кривая выживаемости в зависимости от стадии ЦП (компенсированный – декомпенсированный)

Гистологическая суб-классификация цирроза



Гистологические изменения при ЦП коррелируют с градиентом портального венозного давления



Стадии цирроза печени

	КОМПЕНСИРОВАННЫЙ		ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ		
Стадии	1	2	3	4	5
Клинические признаки	Нет ВРВП Нет асцита	ВРВП Нет асцита	ВРВП Кровотечение	Асцит	Более 1 осложнения
HVPG (мм рт ст)	> 6	> 10	> 12	> 16	> 20
Смерть в течение 1 года	1,5%	10%	20%	30%	88%

Наиболее частые причины смерти

- Кровотечения
- ГЦК
- Инфекции
- Гепаторенальный синдром
- Острая печеночная недостаточность на фоне хронической



КОМПЕНСИРОВАННЫЙ ЦИРРОЗ

Стадии цирроза печени

	КОМПЕНСИРОВАННЫЙ		ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ		
Стадии	1	2	3	4	5
Клинические признаки	Нет ВРВП Нет асцита	ВРВП Нет асцита	ВРВП Кровотечение	Асцит	Более 1 осложнения
HVPG (мм рт ст)	> 6	> 10	> 12	> 16	> 20
Смерть в течение 1 года	1,5%	10%	20%	30%	88%
Цель терапии	Профилактика декомпенсации (снизить ПГ)		Профилактика осложнений. Снижение смертности		Снижение смертности

D'Amico G and Garcia-Tsao G. J Hepatol. 2006. D'Amico G. et al. AP & T 2014

Suk KT et al. World J Hepatol., 2015

Как мы можем снизить портальную гипертензию?

Действие этиологического фактора



↑ резистентность
*Механическая (70%):
*Динамическая: повышенный тонус сосудов
печени: >> фиброз

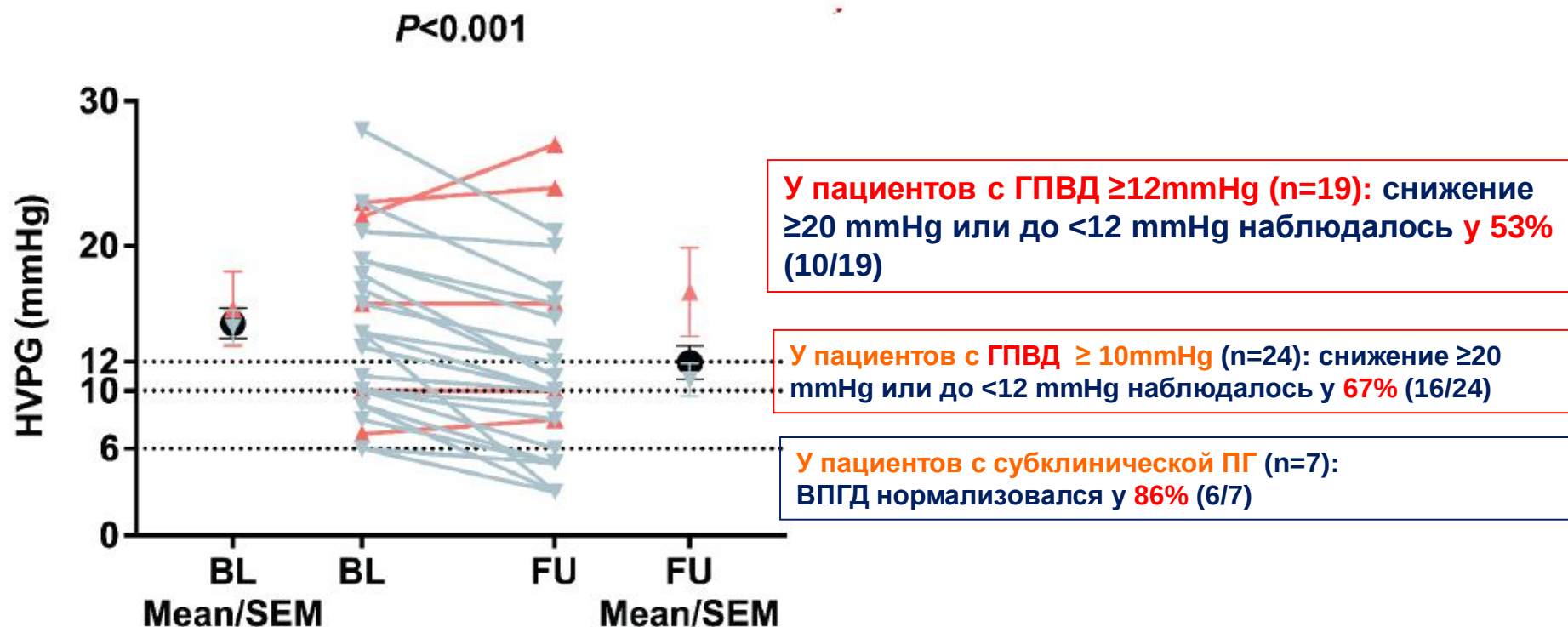


Ранние
признаки

Устранение этиологического фактора

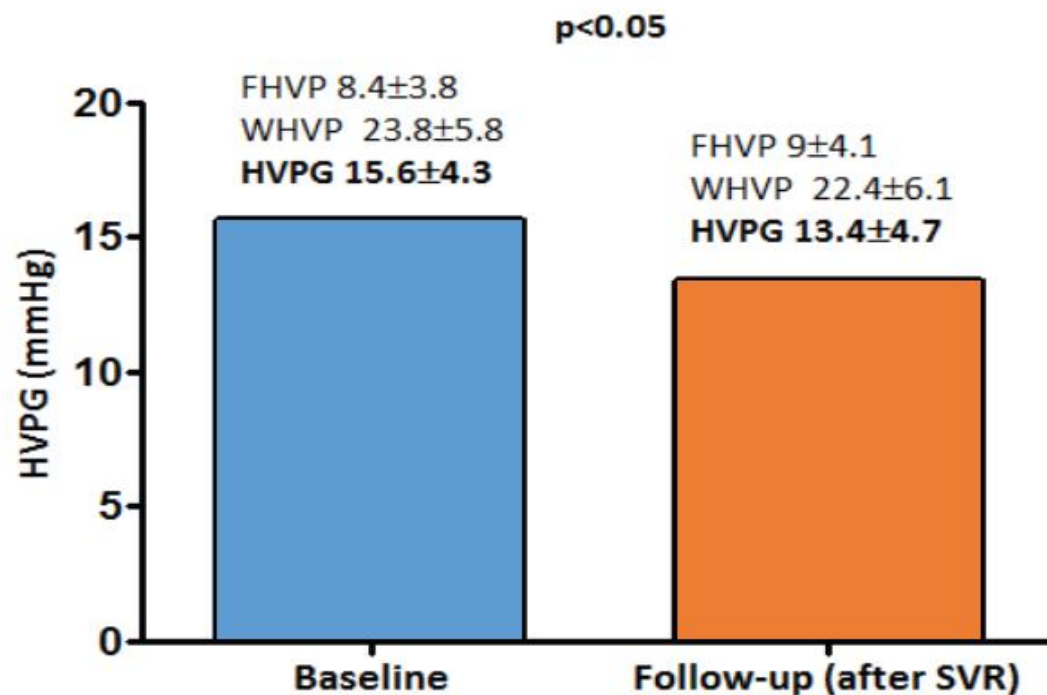
- Эрадикация HCV
- Эрадикация HBV
- Исключение алкоголя
- Коррекция ожирения
- Коррекция перегрузки железом

УВО после лечения ПППД приводит к снижению ГПВД у пациентов с НСВ-ЦП: ретроспективное исследование



Изменения ГПВД при УВО-24

226 пациентов с ЦП и клинически значимой ПГ лечили ППД:
проспективное исследование



Влияние Sofosbuvir + Ribavirin на ГПВД

46 пациентов с ЦП и портальной гипертензией

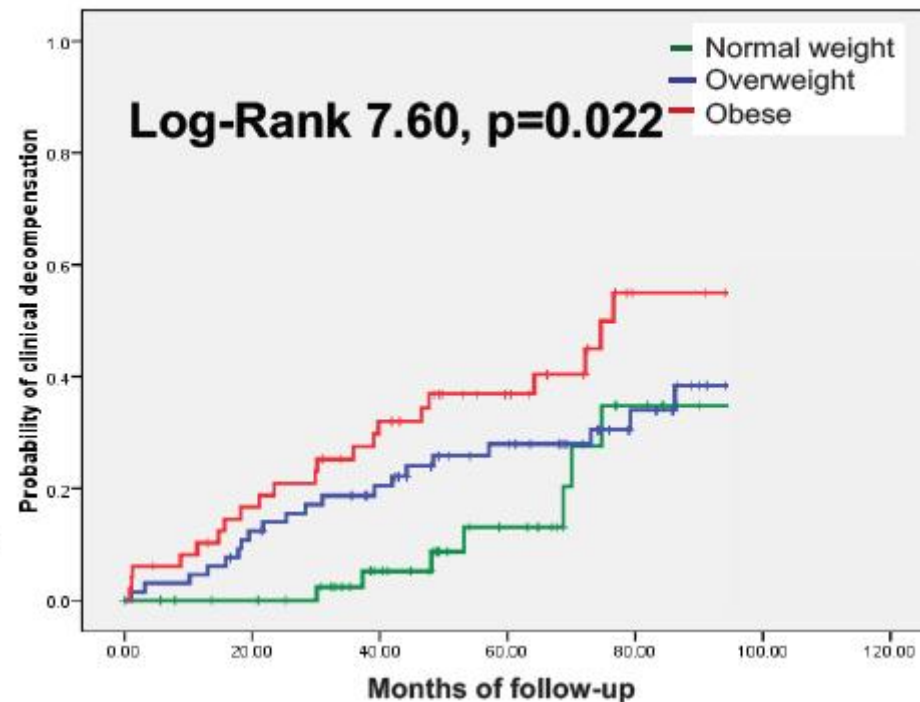
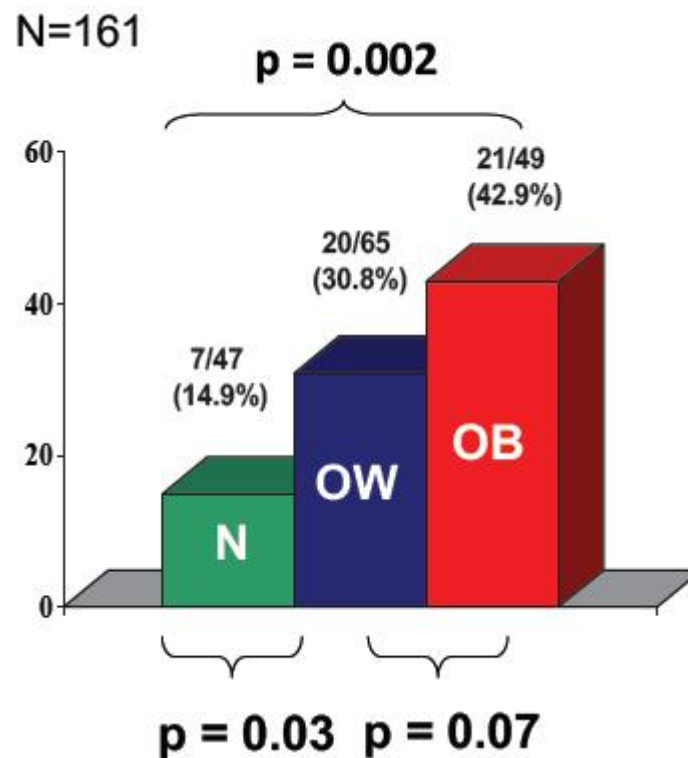
УВО12: 72%

**Клинически значимое снижение ГПВД ($\geq 20\%$)
наблюдалось у:**

- 24% пациентов в конце лечения (33 пациента перелеченных)
- 89% пациентов на 48-й неделе после лечения (9 пациентов перелеченных)

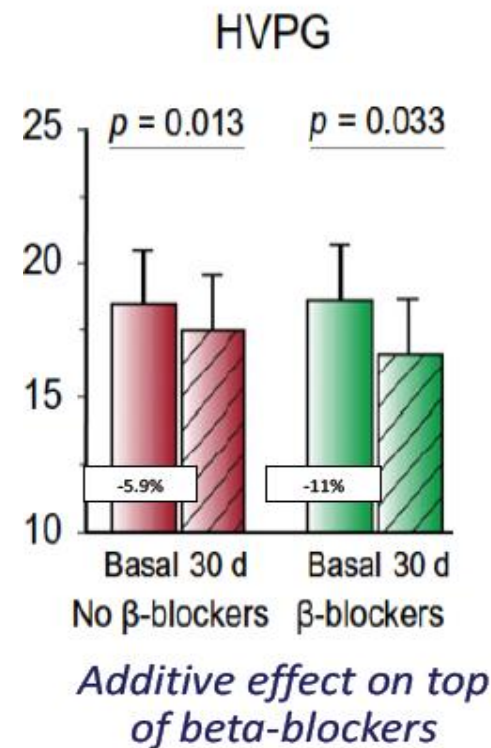
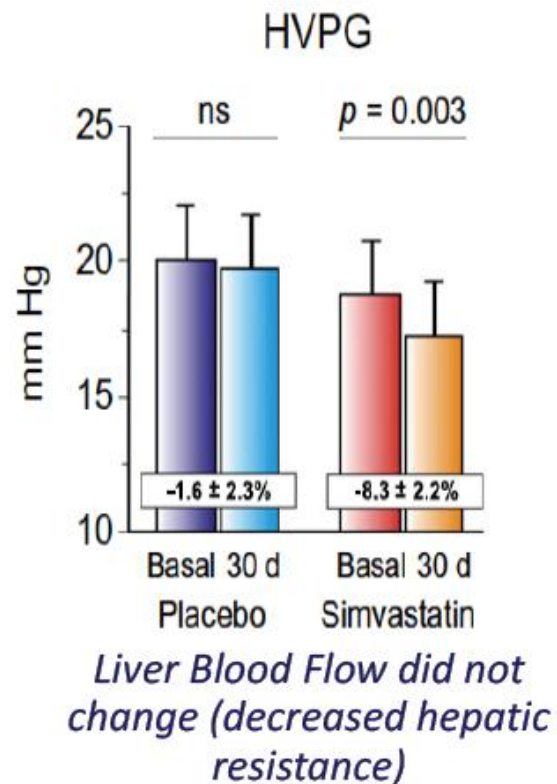
**Улучшение структуры печени может продолжаться
после достижения УВО**

Ожирение: фактор риска первой декомпенсации при ЦП любой этиологии



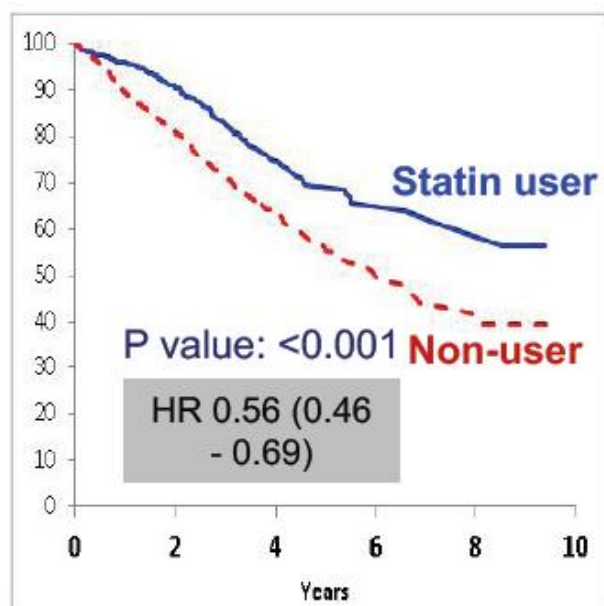
**Риск декомпенсации при ожирении:
выше в 3 раза чем при нормальном весе**

Симвастатин снижает ГПВД у пациентов с ЦП



Статины связаны со снижением риска декомпенсации и смерти у пациентов с компенсированным НСВ-ЦП

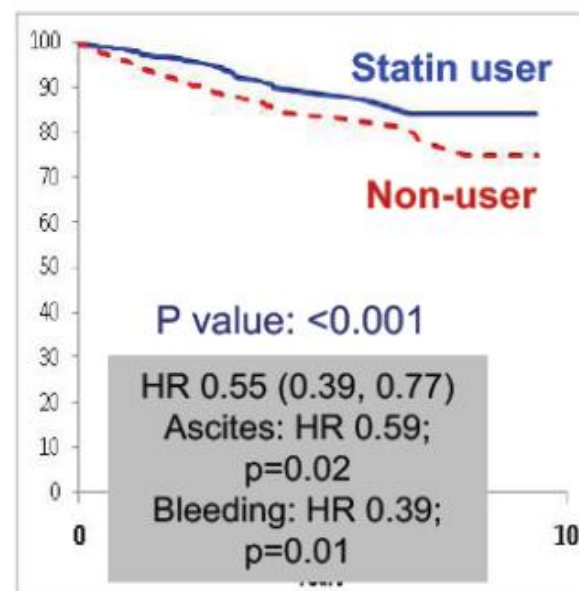
Decompensation



No. at risk

User	685	399	165	53	17
Nonuser	2062	991	370	107	27

Death



No. at risk

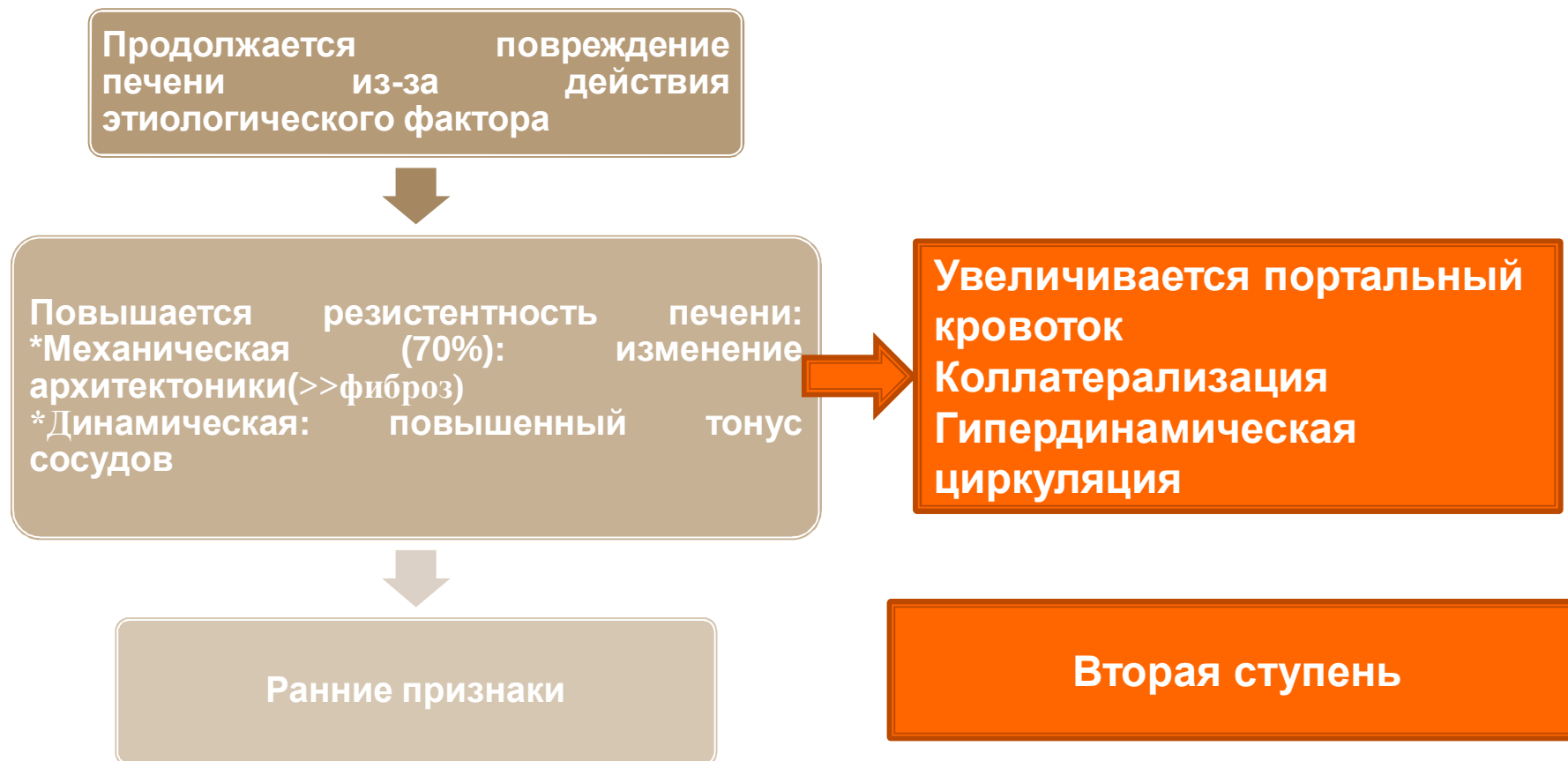
User	685	386	154	48	13
Nonuser	2062	924	333	92	22

*Propensity score matched study

Стадия 2: компенсированный ЦП с ВРВП

- **Механизмы, приводящие к прогрессированию:**
 - Дальнейшее увеличение портального давления

Как мы можем снизить портальную гипертензию?



Исследование PREDESCI

Профилактика декомпенсации ЦП: РКТ

- Пациенты с компенсированным циррозом (n = 210)
- Отсутствие предыдущей декомпенсации
- ГПВД ≥ 10 мм рт.ст.
- Нет варикозных вен или небольшие варикозы, не требующих терапии
- Нет противопоказаний для назначения NSBB

Пропранолол

Карведилол, если HVPG

не $\downarrow \geq 10\%$ при в/в

пропранололовом тесте

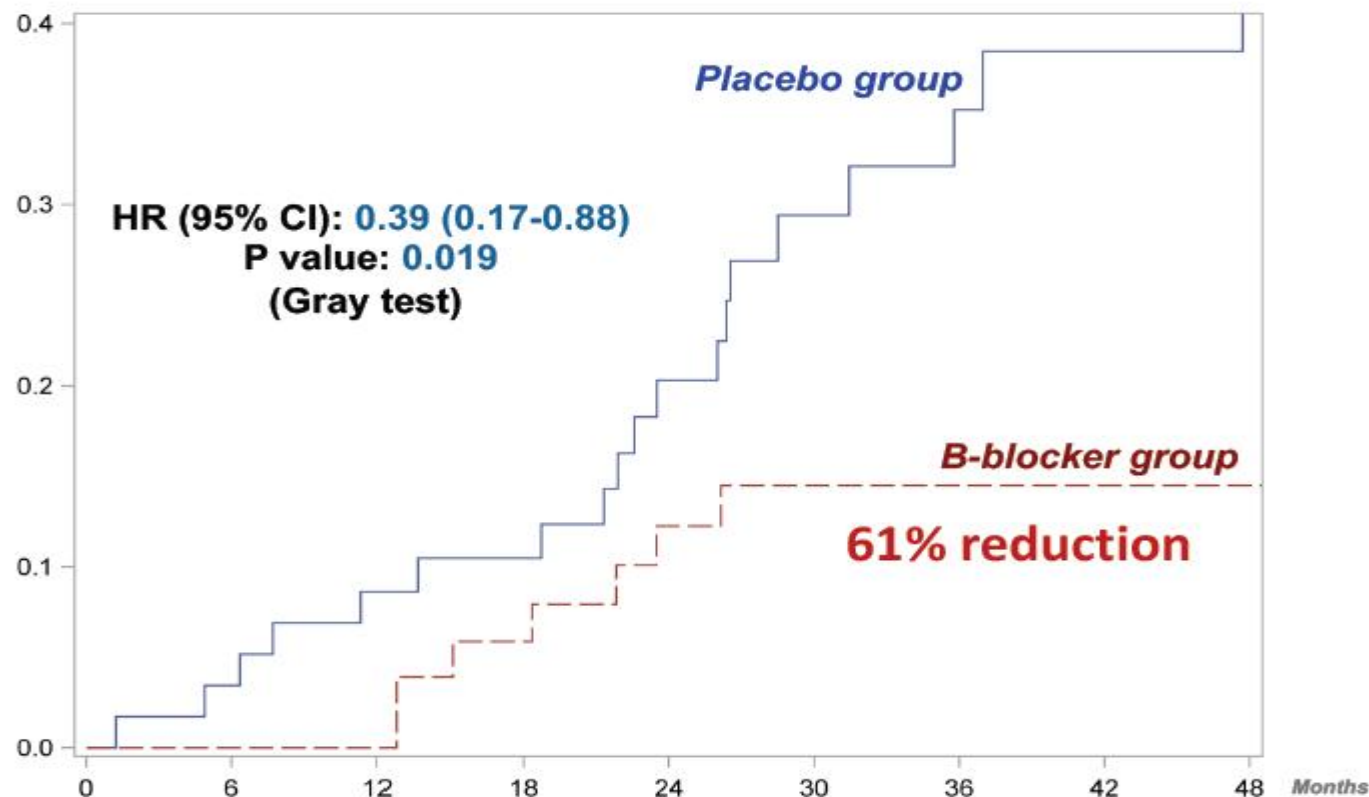
Vs

Соответствие плацебо

(Двойное слепое)

(по страту)

Первичная конечная точка у пациентов с ВРВП: выживаемость без декомпенсации



Вторичная конечная точка:

Сокращение частоты возникновения асцита на
58% на бета-блокаторах



Декомпенсированный цирроз

Стадия 3: варикозное кровотечение

Механизмы, приводящие к прогрессированию -

Дальнейшее увеличение портального давления

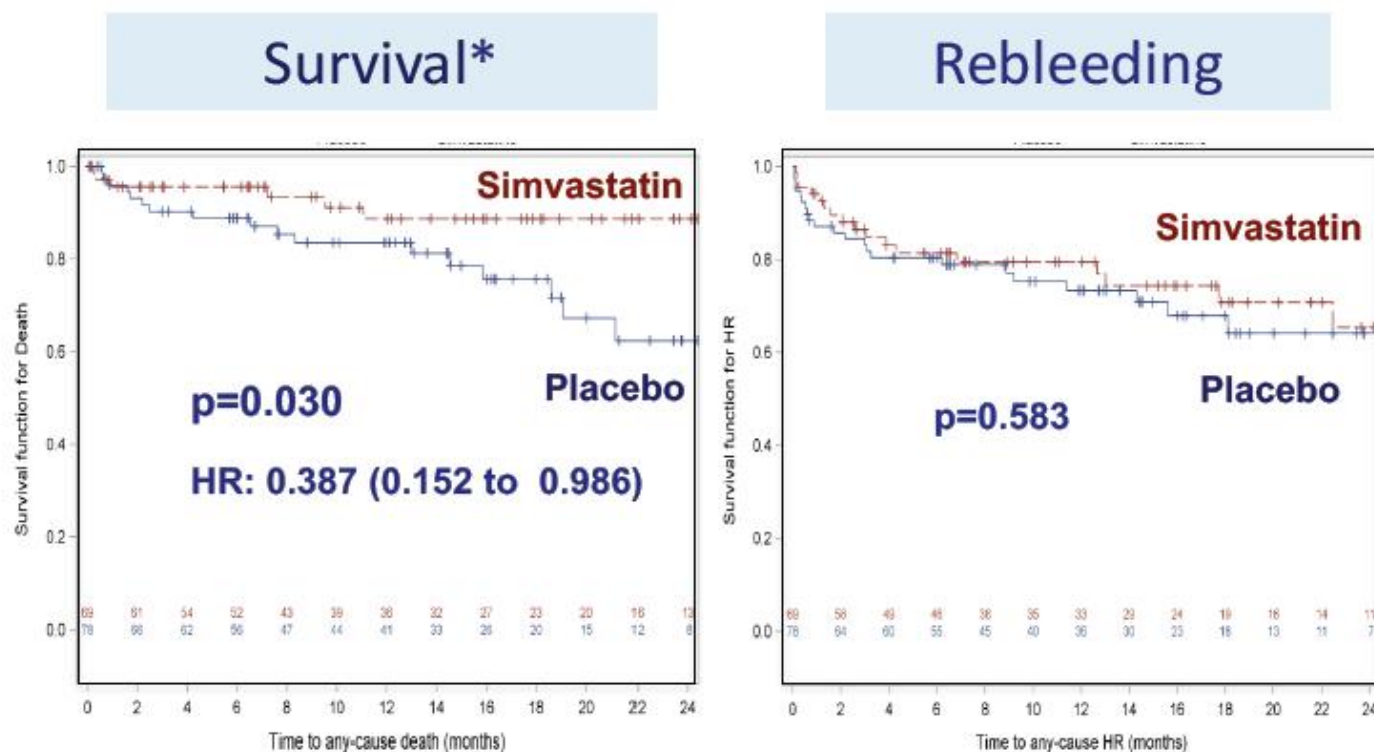
Стадии цирроза печени

	КОМПЕНСИРОВАННЫЙ		ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ		
Стадии	1	2	3	4	5
Клинические признаки	Нет ВРВП Нет асцита	ВРВП Нет асцита	ВРВП Кровотечение	Асцит	Более 1 осложнения
HVPG (мм рт ст)	> 6	> 10	> 12	> 16	> 20
Смерть в течение 1 года	1,5%	10%	20%	30%	88%
Цель терапии	Профилактика декомпенсации (снизить ПГ)		Профилактика декомпенсации Снижение смертности		Снижение смертности

D'Amico G and Garcia-Tsao G. J Hepatol. 2006. D'Amico G. et al. AP & T 2014

Suk KT et al. World J Hepatol., 2015

Симвастатин, связанный с NSBB + EVL, улучшает выживаемость после варикозного кровотечения (исследование BLEPS)



* уменьшилась смертность из-за отсутствия кровотечений и инфекций

Стадия 4: Асцит

Механизмы, приводящие к прогрессированию

Гипердинамическая циркуляция

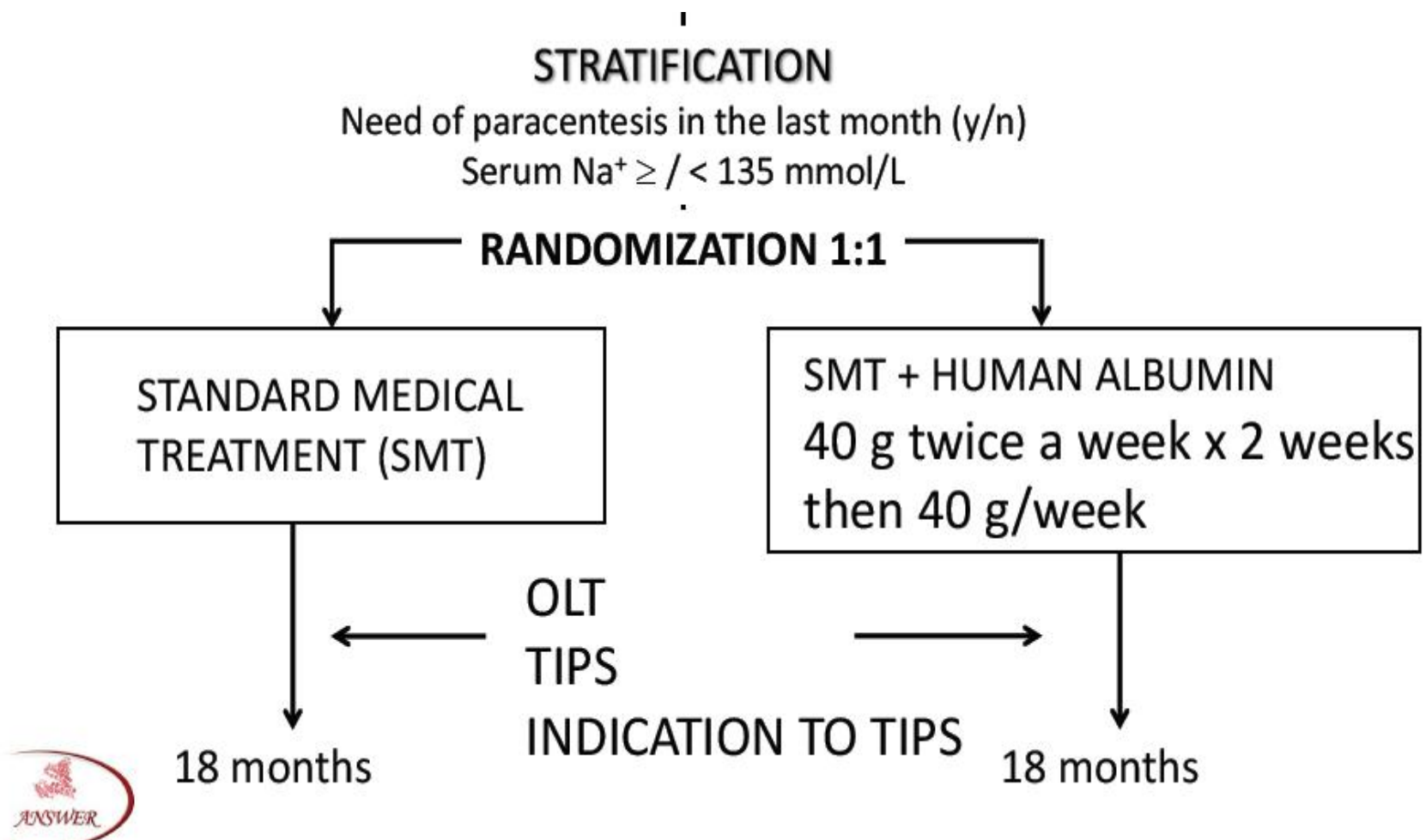
- **Активация вазоактивных систем**
- **Задержка натрия и воды**

**ДЛИТЕЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ АЛЬБУМИНА У
ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ
ЦИРРОЗОМ: ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ «ANSWER»**

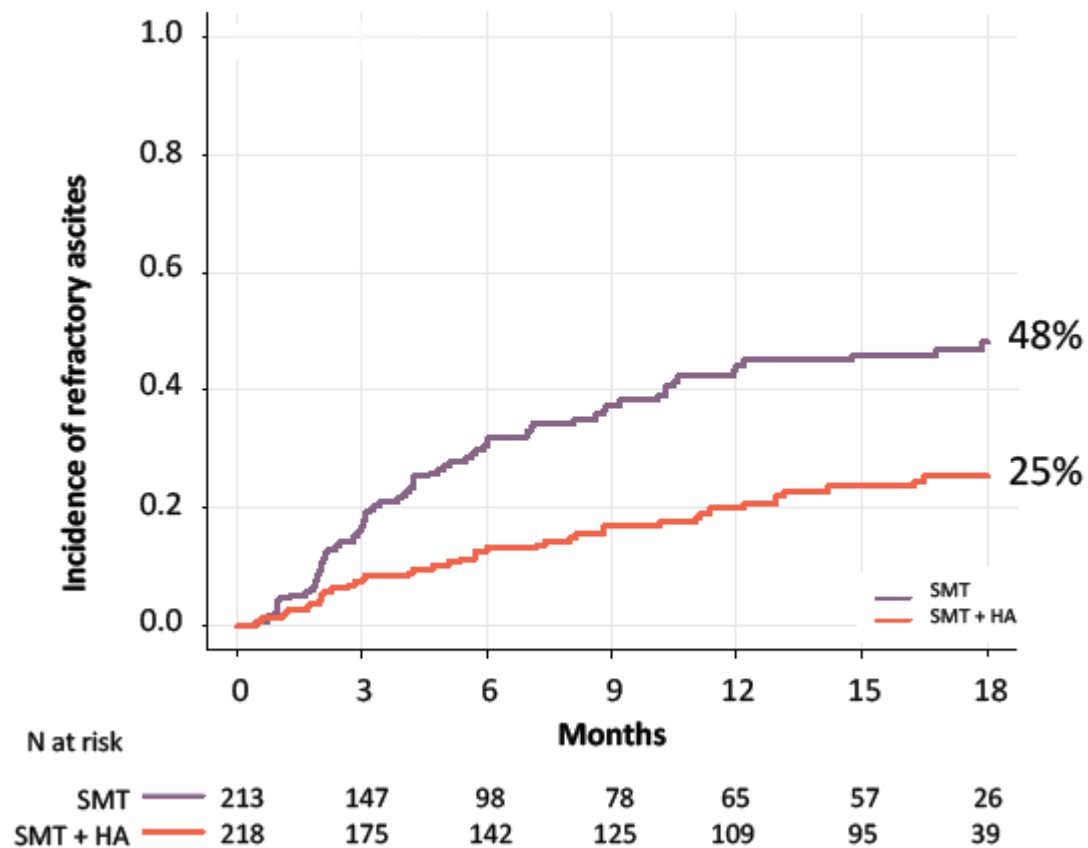
Caraceni P, Bernardi M, and the ANSWER Study Investigators

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Пациенты с циррозом и несложным асцитом (отс. рефрактерности, креатинин $\leq 1,5$ мг/дл)
- Лечение: антиминерально-кортикоидный препарат 200 мг/сут + фуросемид 25 мг/сут

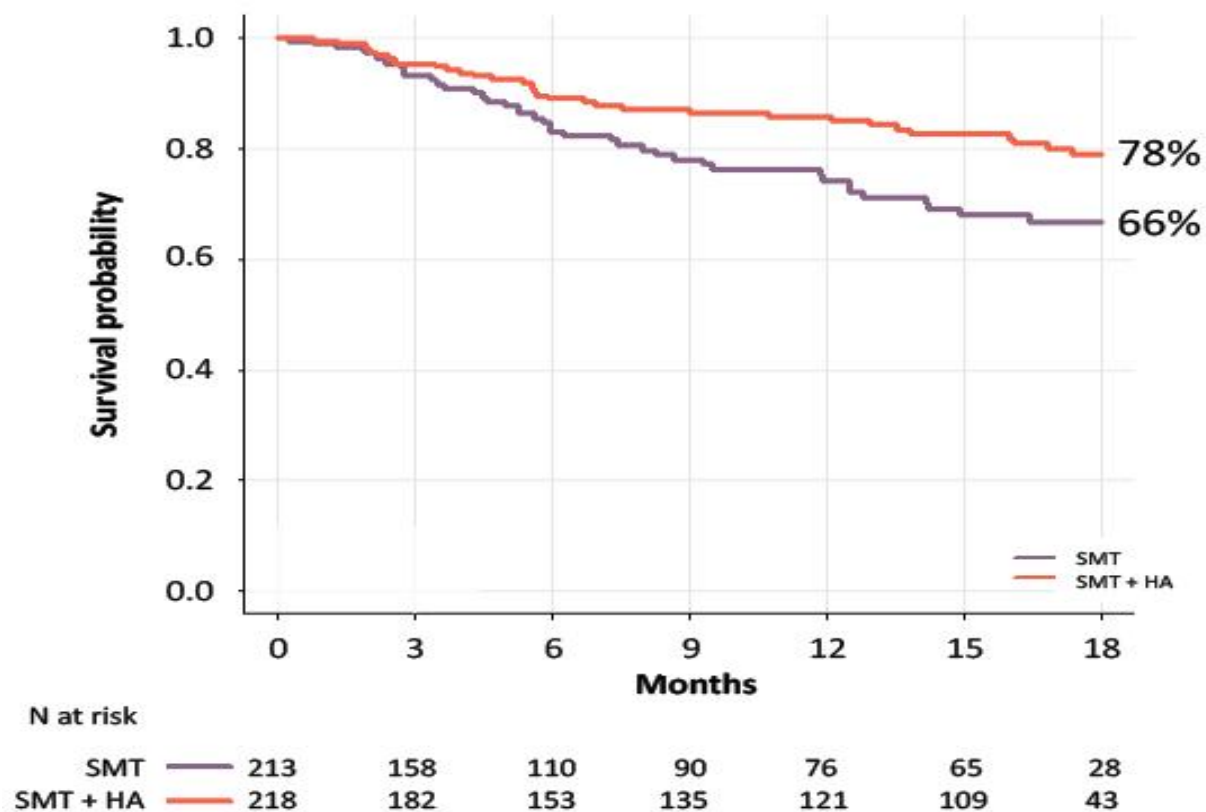


Случаи рефрактерного асцита



Hazard Ratio (HA+SMT vs SMT)	Log-rank P value
0.54 (95% CI 0.29-0.62) (–46%)	< 0.0001

Общая выживаемость



Hazard Ratio (HA+SMT vs SMT)	Log-rank P value
0.62 (95% CI 0.40-0.95) (-38%)	0.0285

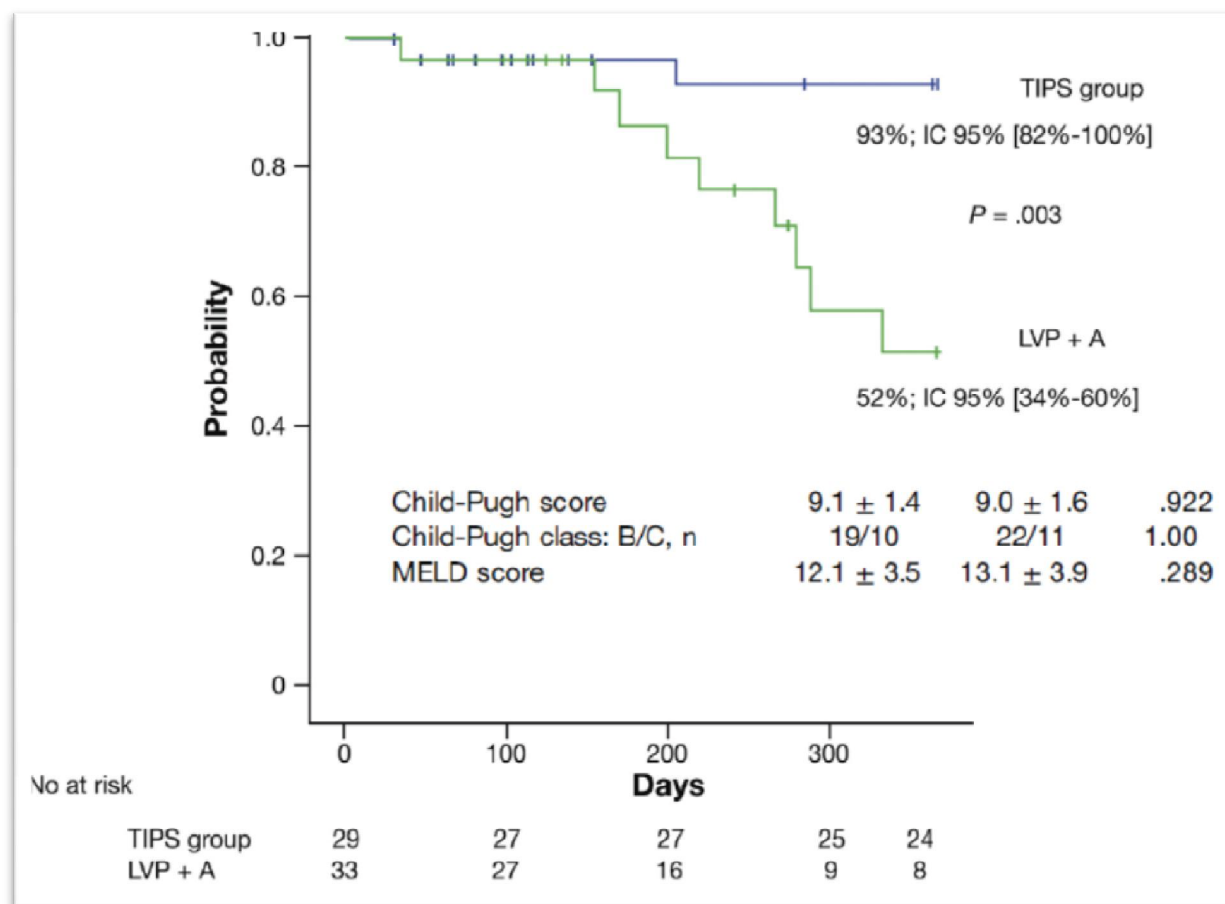


Стадия 5: дальнейшие эпизоды декомпенсации

Механизмы, приводящие к декомпенсации:

- **Дальнейшее увеличение портального давления и печеночной недостаточности, вызванные воспалением**
- **Бактериальная транслокация**

Повторный асцит: TIPS против LVP + альбумина (RCT)



TIPS улучшило выживаемость по сравнению с LVP + A

**Рандомизированное исследование
6-месячный курс терапии норфлоксацином
у пациентов с классом тяжести Чайлд-Пью С**

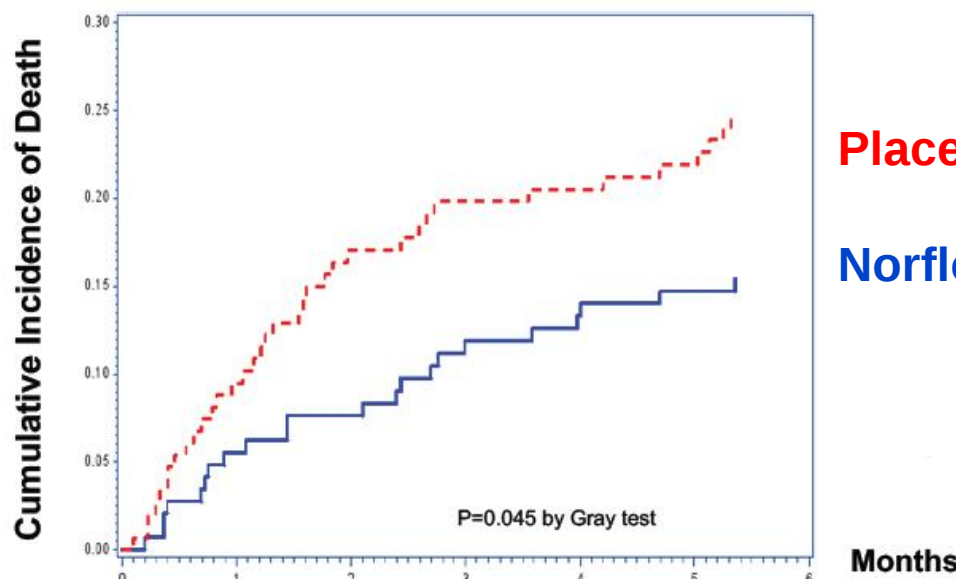
Moreau R, Elkrief L, NORFLOCIR Study Group

Базовые характеристики

Characteristic	Norfloxacin (N=144)	Placebo (N=147)
Child-Pugh score	11 ± 1	11 ± 1
MELD score	21 ± 5	21 ± 5
Ascites (%)	88	89
Ascitic fluid protein (g/L)	14 ± 6	13 ± 7
HCC (%)	4	2
Nonselective β -blockers (%)	44	47
Corticosteroids (%)	22	22

- 80% алкогольного цирроза в обеих группах
- 40% с НА в обеих группах

Первичная конечная точка: смертность через 6 месяцев



Placebo (n=144)

Norfloxacin (n=147)

	SHR*	95% CI	P
Unadjusted	0.586	0.346 to 0.992	0.0467
Adjusted**	0.575	0.338 to 0.979	0.0415

*Fine & Gray model. **For nonselective β -blockers and corticosteroids

- Вторичная конечная точка: частота инфицирования заметно снизилась в группе норфлоксацина

Выводы

- Прогрессирование характеризуется увеличением ГПВД и зависит от стадии ЦП : необходима терапия
- При компенсированном ЦП
 - Этиотропная терапия
 - Статины и НСВВ /карведилол снижают ГПВД, предупреждают декомпенсацию и улучшают выживаемость

Выводы

- **При декомпенсированном ЦП**
 - Добавление Симвастатина к стандартной терапии улучшает выживаемость у пациентов, которые имеют кровотечение из ВРВП
 - Добавление альбумина к стандартной терапии улучшает выживаемость пациентов с неосложненным асцитом
 - TIPS улучшает выживаемость у пациентов с повторными асцитами
 - Норфлоксацин улучшает выживаемость у пациентов с ЦП класса тяжести Чайлд-Пью