

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСЬКОЇ ХІРУРГІЇ

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Навчальний посібник до практичних занять з хірургії для студентів,
лікарів-інтернів та лікарів-курсантів

Запоріжжя, 2015

УДК 616.149-008.341.1-089(075.8)

ББК 54.5я73

X49

Затверджено

Вченою радою Запорізького державного медичного університету як навчальний посібник до практичних занять з хірургії для студентів медичних факультетів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів (протокол № 11 від 26 травня 2015 р.)

Авторський колектив:

Клименко В. М., Тугушев А. С., Клименко А. В., Вакуленко В. В., Ізбицький В. В., Захарчук О. В., Кравченко С. М., Стешенко А. О., Черковська О. С.

Рецензенти:

Ярешко Володимир Григорьович – завідувач кафедри хірургії та малоінвазивних технологій ЗМАПО, доктор медичних наук, професор.

Березницький Яків Соломонович – завідувач кафедри хірургії №1 ДЗ «Дніпропетровська медична академія», доктор медичних наук, професор.

X49 Хірургічне лікування хворих з синдромом портальної гіпертензії: навчальний посібник з хірургії для студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів / В. М. Клименко, А. С. Тугушев, А. В. Клименко та ін.]. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2015. – 149 с.

Навчальний посібник складено відповідно до Робочої програми з хірургії для ВНМЗ України III-IV рівня акредитації для студентів медичних факультетів, лікарів-інтернів, лікарів-курсантів з метою їх підготовки і з урахуванням сучасних досягнень хірургії. У посібнику надана анатомія та фізіологія печінки, клініка, патогенез, діагностика та лікування синдрому портальної гіпертензії та його ускладнень. Навчальний посібник складений відповідно до рекомендацій Європейської (EASL) та американської (AASL) асоціацій по вивченню захворювань печінки, міжнародного асцитичного клубу (JCA).

УДК 616.149-008.341.1-089(075.8)

ББК 54.5я73

Зміст

Вступ	6
Розділ 1. Загальні питання	
1.1 Анатомія і фізіологія печінки	8
1.2 Методи діагностики захворювань печінки	16
1.2.1 Лабораторна діагностика	16
1.2.2 Інструментальні методи обстеження печінки	23
Ультразвукове дослідження	23
Фіброезофагогастродуоденоскопія	25
Комп'ютерна томографія	25
Радіоізотопні дослідження	26
Ангіографія	27
Портоманометрія	28
Біопсія печінки	29
Контрольні тестові завдання.	32
Література	35
Розділ 2. Синдром портальної гіпертензії	37
2.1 Цироз печінки	38
2.1.1 Етіологія	38
2.1.2 Класифікація	39
2.1.3 Патогенез	41
Зміни мікроциркуляторного русла	41
Зміна ворітного кровотоку	46
Зміна артеріального кровотоку	46
Органний кровотік при цирозі печінки.	47
2.1.4 Діагностика ЦП	49
2.1.5 Диференціальна діагностика	60
Прегепатична форма портальної гіпертензії	60

Постгепатична (надпечінкова) форма портальної гіпертензії	64
Інтрагепатична форма портальної гіпертензії	66
2.2 Лікування портальної гіпертензії при цирозі печінки	67
2.2.1 Медикаментозна терапія	69
2.2.2 Хірургічне лікування	73
Операції портокавального шунтування	74
Трансюгулярне внутрішньо-печінкове портосистемне шунтування	76
Роз'єднувальні операції	77
Ендоскопічне лікування	79
Операції, спрямованні на зменшення припливу крові в портальну систему	81
Рентгено-ендоваскулярні методи лікування	82
2.2.3 Лікування допечінкової форми портальної гіпертензії	85
2.2.4 Лікування надпечінкової форми портальної гіпертензії	87
Контрольні тестові завдання	88
Література	92
Розділ 3. Ускладнення портальної гіпертензії	94
3.1 Ниркова дисфункція	94
Патогенез ниркової дисфункції	95
Діагностика	96
Клініка	102
Диференціальна діагностика	105
Лікування ниркової дисфункції при цирозі печінки	106
3.2 Синусоїдальна дисфункція	109
Патогенез синусоїдальної дисфункції	110
Діагностика	112
Лікування синусоїдальної дисфункції	114

3.3 Тромбоз	115
Патогенез тромбозу при ЦП	116
Лікування	118
3.4 Принципи лікування кровотечі з варикозно- розширених вен стравоходу і шлунку	119
Патогенез	120
Діагностика	120
Лікування	121
Прогноз	125
3.5 Принципи лікування асциту	126
Патогенез	127
Діагностика	129
Диференціальна діагностика	131
Лікування	132
3.5.5 Діуретикорезистентний асцит (напружений, рефрактерний)	134
Методи лікування діуретикорезистентного асциту	135
3.6 Печінкова енцефалопатія	139
Патогенез	140
Лікування	142
Контрольні тестові завдання	144
Література	147

Вступ

Прогрес лікування портальної гіпертензії, насамперед пов'язаний зі зміною уявлень про сутність патогенезу цього захворювання. В останні роки твердо встановлена провідна роль змін печінки, вен портальної системи в патогенезі портальної гіпертензії. Стало зрозумілим, що вірусний гепатит, хронічні інтоксикації є основними передумовами розвитку хронічного гепатиту і цирозу, які неминуче ведуть до формування синдрому портальної гіпертензії, а її ускладнення (кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу поряд з печінковою недостатністю), є найбільш частими причинами летальних випадків.

Сучасний розвиток хірургії, анестезіології та реанімації, впровадження у комплекс лікування хворих з портальною гіпертензією ендоскопічних та рентгеноендоваскулярних методик, судинних анастомозів і трансплантації печінки дозволяє з оптимізмом прогнозувати результати лікування хворих з портальною гіпертензією.

Своєчасна діагностика портальної гіпертензії, акцент на лікування (медикаментозне і хірургічне) портальної гіпертензії дозволяє зменшити частоту розвитку екстрених, нерідко смертельних ускладнень.

Головною причиною розвитку синдрому портальної гіпертензії є цироз печінки (ЦП), який залишається одним з поширених хронічних захворювань системи травлення. За останні десятиліття смертність з приводу ЦП в розвинених країнах Європи, США, Японії зросла більш ніж у два рази і займає четверте місце серед причин смертності людей старше 40 років. Сучасна терапія ЦП не дає задовільних результатів, зокрема, через відсутність ефективних препаратів, які нормалізують регенераційні процеси в печінці. Відомі хірургічні методи спрямовані лише на профілактику і лікування ускладнень захворювання (кровотеча, асцит, спленомегалія, гіперспленізм, печінкова недостатність), позапечінкову

корекцію синдрому портальної гіпертензії, не впливаючи безпосередньо на патологічні процеси у самій печінці і, відповідно, кардинально на тривалість життя пацієнтів. З цих позицій успіхи, досягнуті фундаментальними дисциплінами та прогрес в медичних технологіях вимагають перегляду і уточнення багатьох питань патогенезу, діагностики цирозу печінки, підходів до його лікування, як консервативного, так і хірургічного. На даний час сформувались такі самостійні розділи: хірургія портальної гіпертензії, трансплантація печінки, регенераційна хірургія.

Незалежно від вибору оперативного лікування постає необхідність корекції основних патогенетичних факторів розвитку ускладнень синдрому портальної гіпертензії з метою їх профілактики й лікування як до операції, так і в післяопераційному періоді. Гемодинамічною основою розвитку усіх ускладнень є стійке підвищення портального тиску. До основних причин різких коливань ворітного тиску, у першу чергу при цирозі печінки, відносять ниркову дисфункцію, синусоїдальну дисфункцію й тромбоз, що є природними проявами перебігу ЦП і не усуваються хірургічними методами. При цьому характер ускладнень визначається індивідуальними особливостями мікро- і макрогомодинаміки.

Актуальним залишається створення єдиних стратегічних і тактичних установок, що стосуються питань патогенезу, діагностики, профілактики та лікування ускладнень портальної гіпертензії як консервативного, так і оперативного. Навчальний посібник відповідає рекомендаціям європейської (EASL) і американської (AASL) асоціацій з вивчення захворювань печінки, міжнародного асцитичного клубу (ICA).

Розділ 1. ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ

1.1 Анатомія і фізіологія печінки

Печінка – непарний, паренхіматозний орган, що займає область правого піддіафрагмального простору. З усіх боків печінка покрита очеревиною, за винятком ложа жовчного міхура і задньої частини діафрагмальної поверхні. Серповидна зв'язка печінки витягнута в сагітальному напрямку; довжина її 8-15 см, ширина близько 5 см, продовжується в круглу зв'язку, що йде разом з пупкової веною до пупка. Вінцева зв'язка проходить вліво і вправо від серповидної у фронтальній площині, закінчуючись лівою і правою трикутними зв'язками. На нижній поверхні печінки знаходяться глісонові (портальні) ворота – місце входження у печінку портальної вени, печінкової артерії і виходу жовчних проток. На задній поверхні розташовані кавальні ворота, через які виходять печінкові вени, що впадають в нижню порожнисту вену, проходячу в однойменній борозні.

1. Ембріогенез. Печінка ссавців закладається на 2-му тижні ембріонального розвитку у вигляді порожнистого випинання ентодерми первинної кишкової трубки в місці майбутнього розвитку дванадцятипалої кишки. Випинання розділяється на дві частини – печінкову і біліарну. Печінкова частина складається з біпотентних клітин-попередниць, що потім диференціюються в гепатоцити і дуктальні клітини з утворенням ранніх примітивних жовчних проток. Гепатоцити, утворюючи клітинні балочки, врастають в навколишню мезодермальну тканину, започатковують губчасту структуру. Клітинні балки вступають у тісний контакт зі зростаючими в їх напрямку капілярними сплетеннями, що виходять із пупково-брижової вени (мезенхіма). З цих сплетінь надалі утворюються синусоїди. Потім їх мережа зв'язується з портальним (воротним) і поживним (артеріальним) кровообігом печінки. Біліарна

частина випинання ентодерми, з'єднуючись з проліферуючими клітинами печінкової частини і з передньою кишкою, утворює жовчний міхур і позапечінкові жовчні протоки. З мезодермальної тканини утворюються гемопоетичні клітини, клітини Купфера та сполучної тканини.

Більшість метаболічних і дезінтоксикаційних ферментів стають активними тільки на заключному етапі органогенезу печінки, тобто в постнатальному періоді. При цьому функціональна активність гепатоцитів залучена до формування портального кровотоку.

2. Сегментарна будова печінки. Сегментарна будова печінки визначається поділом її на портальні тріади. За таким розподілом печінка складається з двох часток, межа між якими умовно проходить по навкісній лінії, проведеній через ложе жовчного міхура до лівого краю нижньої порожнистої вени (лінія Rex-Cantlie). Кожна частка складається з 4-х сегментів. Орієнтирами, що дозволяють провести межу між сегментами печінки, є серповидна зв'язка, ложе жовчного міхура, поперечна (ворітна) борозна, місце прикріплення малого сальника до печінки, а також венозна зв'язка (у ній знаходиться облітерована вена, що з'єднує при внутрішньоутробному розвитку лівий портальний стовбур з лівою печінковою веною – ductus venosum). Зони ворітного і артеріального кровопостачання правої і лівої половин печінки, а також шляхи відтоку жовчі правої і лівої частин не перекриваються.

3. Кровопостачання. Печінка має дві системи кровопостачання – портальна та артеріальна. Ворітна вена несе венозну кров від органів черевної порожнини; печінкова артерія забезпечує надходження артеріальної крові.

Мікроциркуляторне русло печінки (МЦР). Мікроциркуляторне русло печінки включає ворітні венули і артеріоли, що приносять кров, синусоїди і печінкові венули, по яких відбувається відтік крові. Печінкові артеріоли утворюють сплетення навколо жовчних проток і впадають в

синусоїдальну мережу на різних її рівнях. Вони живлять кров'ю структури, розташовані в порталних трактах. У синусоїдах венозна і частина артеріальної крові змішуються. За допомогою пресинусоїдальних і постсинусоїдальних сфінктерів регулюється приплив і відтік крові, вирівнюється артеріальний і венозний тиск.

Ворітний кровотік. *Ворітна вена* є основною ланкою порталної системи печінки, формуючись з вен непарних органів черевної порожнини. До основних притоків відносять верхню брижову, селезінкову і нижню брижову вени, а також цілий ряд більш дрібних вен: верхньозадню підшлунково-дванадцятипалу вену, панкреатичні вени, вену воротаря шлунка, праву та ліву шлункові вени, вени жовчного міхура. Будова судин ворітної системи досить постійна. До аномалій, що зустрічаються, відносять варіанти місць впадання лівої шлункової і нижньої брижової вен, розсипний тип стовбура ворітної вени. Ворітна вена не містить клапанів в основних гілках.

Селезінкова вена починається від воріт селезінки із злиття вен I-II порядків. Поблизу хвоста підшлункової залози вени зливаються з короткими судинами шлунка, утворюючи основний стовбур, довжина якого – 14-18 см.

Верхня брижова вена проходить в товщі брижі тонкої кишки позаду тіла підшлункової залози, утворюється при злитті вен, що відходять від тонкої, товстої кишки та голівки підшлункової залози.

Нижня брижова вена формується з лівої ободової, сигмовидної і верхньої ректальної вен.

- *З ворітним кровотоком пов'язані основні функції печінки, здатність до регенерації і відновлення.*

Артеріальний кровотік. Загальна печінкова артерія є гілкою черевного стовбура. У воротах печінки власна печінкова артерія ділиться на ліву та праву гілки, що забезпечують відповідні частки печінки артеріальною кров'ю. Гілки печінкової артерії утворюють мережу анастомозів до поверхні печінки; права та ліва гілки анастомозують між собою, з субкапсулярними артеріями і нижньою діафрагмальною артерією. Прямих анастомозів між печінковою артерією і венами ворітної системи у людини не виявлено. Артеріальне кровопостачання є найбільш варіабельним елементом судинної системи печінки. Різноманітні варіанти спостерігаються у кожного третього пацієнта (у 50-60 %). До найбільш частих відносять аномалії відходження загальної, власної та дольових печінкових артерій, наявність додаткових судин.

➤ *Артеріальний кровотік не залежить від метаболічних потреб печінки, а регулює концентрацію поживних речовин і гормонів у крові, шляхом збереження стабільного кровопостачання печінки.*

Венозний відтік. Відтік крові відбувається через 3 основні печінкові вени - систему правих печінкових вен (верхню, середню і нижню), дренажних VI, VII і частково V, VIII сегменти; ліву (II, III, IV сегменти) і середню (IV, V, VI, VIII сегменти), що відходять від задньої поверхні печінки і впадають в нижню порожнисту вену. У нормі печінкові вени сполучаються з ворітними тільки на рівні синусоїдів, прямих анастомозів між ними (і між собою) не існує. Описані численні аномалії, варіанти розгалуження, розташування і кількості печінкових вен (від 2 до 10 і більше). Венозний відтік від хвостатої частки печінки здійснюється по дорсальним печінковим венах безпосередньо в нижню порожнисту вену, що має певне значення при захворюваннях печінки. Одномоментне визначення всіх печінкових вен зазвичай ускладнене через їх розсипний

хід. Нормальний діаметр печінкових вен не перевищує 5-10 мм в області впадіння в нижню порожнисту вену.

Фізіологія печінкового кровообігу. Загальний печінковий кровотік становить 1/4-1/3 хвилиного об'єму серця, 70-80% припадає на ворітну кров і 20-30% - на артеріальну. Кровонаповнення різних ділянок печінки в певний момент не однаковий, в кожній часточці кровопостачання варіює, коливаючись між мінімальним і максимальним кровонаповненням судин. Кров є або виключно артеріальною, або тільки портальною, чи являє собою у різних пропорціях артеріо-венозну суміш. Напруга кисню в ворітній та артеріальній системах печінки натщесерце розрізняються лише на 0,4-3,3 об% (в середньому, на 1,9 об%). Через портальну вену в печінку щохвилини надходить близько 40 мл кисню, що складає біля 70% усього кисню, що надходить у кров.

До механізмів, що сприяють току крові в одному напрямку, відносять різницю тиску між ворітною і печінковою венами – так званий портопечінковий венозний градієнт тиску (ПВГТ), що визначається портальним судинним опором, резистентністю внутрішньопечінкової капілярної мережі, станом сфінктерного апарату (в артеріолах, портальних і печінкових венулах, пре- та постсинусоїдальних), а також скороченням поздовжнього м'язового шару позаорганних вен портальної системи та печінкових вен, артеріальною буферною реакцією, гепаторенальним рефлексом, дихальними циклами, скороченням селезінки та ін. При відсутності патології печінки загальний печінковий кровотік може знижуватися в горизонтальному положенні, при непритомності, серцевій недостатності, фізичному навантаженні, підвищуватися – після прийому їжі, при лихоманці (в результаті попадання в ворітну циркуляцію різних вазоактивних речовин).

Об'ємний кровотік у ворітній вені становить, у середньому, від 600 до 1200 мл/хв. Тиск у ворітній вені дорівнює 5-7 мм рт. ст., (150-200 мм

вод. ст.), абсолютний синусоїдальний тиск – 4-6 мм рт. ст. (60-190 мм вод. ст.), в печінкових венах – 3-6 мм рт. ст. (60-85 мм вод. ст.). В нижній порожнистій вені – 2-5 мм рт. ст., у правому передсерді – до 2,0 мм рт. ст. Нормальні значення портопечінкового венозного градієнта тиску складають 3-6 мм рт. ст.

Об'ємний кровотік в селезінковій вені дорівнює, у середньому, 200-400 мл/хв, що складає 30-40 % від кровотоку у ворітній вені.

Об'ємний кровотік у верхній брижовій вені становить, у середньому, від 300 до 500 мл/хв – до 30 % від ворітного кровотоку.

Об'ємний кровотік у власній печінковій артерії становить 210-290 мл/хв. Тиск в печінковій артерії, у середньому – 100 мм рт. ст. У нормі артеріальне кровопостачання печінки має, ймовірно, невелике значення для підтримки тиску у ворітній вені.

4. Жовчовідтік. Жовчовидільна система починається з жовчних каналців, що утворюють внутрішньодолькові жовчні ходи (холангіоли, каналця Герінга), потім міждолькові і септальні (міждолькові) жовчні протоки, що формують внутрішньопечінкові та дольові протоки (правий і лівий), власний і загальний (при злитті з протокою міхура) жовчний проток (холедох), що закінчується великим дуоденальним сосочком, який відкривається у дванадцятипалу кишку. Всі розгалуження жовчних проток, окрім каналців, мають базальну мембрану.

5. Іннервація. Печінкове нерве сплетіння містить волокна сьомого-десятого грудних симпатичних гангліїв, які перериваються у синапсах черевного сплетення, а також волокна правого і лівого блукаючих та правого діафрагмального нервів. Нервові волокна супроводжують печінкову артерію та жовчні протоки до найдрібніших гілок, досягаючи портальних трактів і паренхіми печінки.

6. Лімфовідтік. Тканинна рідина з простору Діссе відтікає у перипортальний простір, звідки в лімфатичні судини портальної зони.

Лімфатичні судини закінчуються невеликими групами лімфатичних вузлів у навколишніх воротах печінки. Відвідні лімфатичні судини впадають у вузли, розташовані навколо черевного стовбура. Частина лімфатичних судин, розташованих в серповидної зв'язці, перфорує діафрагму і закінчується в лімфатичних вузлах середостіння. Інша частина цих судин супроводжує нижню порожнисту вену і закінчується в нечисленних лімфатичних вузлах навколо її грудного відділу.

Функціональна морфологія печінки

Головною *структурною одиницею печінки* є печінкова часточка, в центрі якої розташовується центральна вена, а по периферії – портальні тріади.

Функціональною одиницею печінки є ацинус, в центрі якого розташований портальний тракт (портальна вена, печінкова артерія і жовчовивідна протока). В ацинусі виділяють 3 зони: I – оточує портальний тракт, II – примикає до центральної вени, III – розташовується між I та II зонами. Гепатоцити в межах кожної зони ацинуса знаходяться приблизно в однакових умовах функціонування. Однак у I зоні порівняно з іншими відзначається найбільша кількість вмісту кисню і продуктів обміну в печінці; метаболічна і регенераторна активність цієї зони найбільш висока.

Функціональна морфологія гепатоцитів визначається станом синусоїдів, які є *елементарними структурними компонентами мікроциркуляторного русла печінки*. Синусоїди не містять базальної мембрани і вистелені синусоїдальними клітинами.

Клітинний склад. У кожному міліграмі нормальної печінки приблизно 200×10^3 клітин, з яких 60-65 % становлять гепатоцити і 35-45 % синусоїдальні клітини. Здійснення повноцінної функції печінки можливе тільки при тісній кооперації гепатоцитів і синусоїдальних клітин. Гепатоцити являють собою одноядерні, рідше багатоядерні клітини, які

діляться шляхом мітозу. Вони розташовуються у вигляді анастомозуючих між собою печінкових балок, усередині яких утворюються жовчні каналці, а між балками розташовуються синусоїди, що несуть кров до центральної вені. До синусоїдальних відносять три основних типи клітин: 1) ендотеліоцити; 2) ретикулоендотеліоцити (клітини Купфера); 3) зірчасті клітини (ліпоцити, міофібробласти, Pit-клітини). *Ендотеліоцити* вистилають більшу частину синусоїдів. Головна функція ендотеліоцитів – транспортна. Крім неї, ендотеліоцити виконують бар'єрну функцію, фільтруючи плазму крові, поглинаючи і метаболізуючи хіломікрони, альбумін, гепарин та інші речовини. *Ретикулоендотеліоцити* (РЕ), або клітини Купфера, є резидентними макрофагами печінки, діючи в кооперації з ендотеліоцитами печінкових синусоїдів та гепатоцитами, складають близько 70 % всієї макрофагальної популяції організму. Печінкові макрофаги розташовані в безпосередній близькості до гепатоцитів, найбільша їх кількість знаходиться в межах синусоїдів. Клітини Купфера здійснюють усі основні функції макрофагів: поглинання екзо- і ендогенних речовин, метаболізація їх, секреція біологічно активних речовин. Вони здатні до створення великої кількості запальних медіаторів і реактивних різновидів кисню. Клітини Купфера беруть участь у метаболізмі ліпідів. *Зірчасті клітини* печінки (клітини Іто, ліпоцити, перицити) – нерухомі клітини, що розташовуються в перисинусоїдальному просторі. При пошкодженні печінки зірчасті клітини трансформуються в міофібробласти, що грають ключову роль в регуляції судинного тону, перебуваючи в тісному функціональному зв'язку з гепатоцитами і макрофагами печінки. Знання гістогенезу синусоїдальних клітин має значення для розуміння патогенезу захворювань печінки. Так, наприклад, на процес утворення фіброзної тканини, що лежить в основі розвитку хронічних гепатитів, можна впливати через зірчасті клітини (основні продуценти компонентів позаклітинного матриксу) або через клітини

Купфера (виділяють колагеназу, розщеплюючи фіброзну тканину, тим самим нормалізуючи паренхімо-стромальне співвідношення).

1.2 Методи діагностики захворювань печінки

Печінка відіграє ключову роль в життєдіяльності організму в цілому. Вона відповідальна за синтез, розщеплення і зберігання безлічі різних речовин; відіграє ключову роль у вуглеводному і жировому обміні; виробляє більшу частину білків, що містяться в плазмі крові. Раціональний підхід до діагностики та лікування захворювань печінки заснований на провідних гепатологічних синдромах, діагностика яких в свою чергу базується значною мірою на лабораторних та інструментальних методах дослідження.

1.2.1 Лабораторна діагностика. Лабораторні дослідження крові необхідні для початкового виявлення хвороби, діагностичного пошуку, оцінки тяжкості ураження, визначення прогнозу та здійснення контролю ефективності лікування. Даними першої необхідності є загальний аналіз крові, печінкові проби, протеїнограма, коагулограма, ліпидограма, оцінка функції нирок. Подальші дослідження визначаються виявленими порушеннями. При цьому жоден з лабораторних показників не має самостійного абсолютного значення при оцінці тяжкості ураження печінки. Відсутній паралелізм між морфологічними, біохімічними та клінічними проявами патології печінки, за винятком декомпенсованих форм.

Таблиця 1. Основні лабораторні показники, що використовують при захворюваннях печінки

Показники	Референтні значення
<u>Загальний аналіз крові</u>	
Еритроцити	4-5 x 10 ¹² /мл
Лейкоцити	6-8 x 10 ⁹ /мл
Тромбоцити	180-320 x 10 ⁹ /мл
<u>Печінкові проби</u>	
Білірубін: загальний зв'язаний (прямий)	5-21 мкмоль/л 5-8 мкмоль/л (30-35 % від загального)
ЛФ (лужна фосфатаза)	35-130 МЕ/л (0,5-1,3 ммоль/л)
АсАТ (аспартатамінотрансфераза)	5-40 МЕ/л (0,1-0,5 ммоль/(чхл))
АлАТ (аланінамінотрансфераза)	5-35 МЕ/л (0,1-0,7 ммоль/(чхл))
АсАТ/АлАТ (коефіцієнт Де-Рітіса)	1,33
ГГТП (гамма-глутамілтранспептидаза)	10 – 48 МЕ/л
ГДГ (глутаматдегідрогеназа)	0-0,9 МЕ/л (3,48-21 мкмоль/(чхл))
<u>Протеїнограма</u>	
Загальний білок	5-85 г/л
Альбумін (А)	35-50 г/л
Глобулін (Г)	35-50 г/л
А/Г-коефіцієнт	5-15 г/л
<u>Коагулограма</u>	
Час згортання	5-10 хв
Фібриноген	2-4 г/л

Протромбіновий індекс	95-105 %
АЧТЧ	35-50 сек
Продукти деградації фібрину	негат. (відсутні)
фактор F VIII	50-200 %
D-димер	до 500 мкг/л
<i>Інгібітори коагуляції:</i> антитромбін III, протеїн С, протеїн S, α-антитрипсін, тромбомодулін	
<u>Печінкова функція</u>	
Креатинін	53-100
Сечовина	2,8-8,3
Електроліти: крові Na ⁺	135-155
	Ka ⁺ 3,5-5,5
	сечі Na ⁺ 0-350
	Ka ⁺ 40-60
Na/K сечі	> 1
осм. сечі/ осм. сироватки	< 1,3
швидкість клубочкової фільтрації	80-120 мл
канальцева реабсорбція	95-99 %
<i>Альфа-фетопротеїн</i>	Менше 10 мкг/л

Оцінка функціональних резервів печінки – функціональні проби.

Функціональні проби допомагають виявити печінкову недостатність і ступінь пошкодження печінкової паренхіми, дозволяють судити прогнозувати захворювання.

Проба з лідокаїном. Метаболізм лідокаїну здійснюється системою цитохрому P450; при цьому утворюється моноетілгліцинслідід (MEGX),

рівень якого корелює зі швидкістю виведення лідокаїну. Визначення MEGX проводиться на 15 хвилині після внутрішньовенного (в/в) введення лідокаїну. Проба характеризує функціональний стан гепатоцитів. У нормі – більше 50 нг/мл. При рівні MEGX менше 25 нг/мл ускладнення після операції розвиваються в 73-100 %. Проба популярна в країнах Європи.

Індоціанінова проба – характеризує екскреторні процеси в печінці, так як індоціанін зелений видаляється з судинного русла виключно печінкою. Визначається кліренс індоціаніна на 15 хвилині після в/в введення препарату: при збереженні більше 30 % індоціаніна зеленого будь-яка операція на печінці неприпустима. Цей тест особливо популярний в Японії. Аналогічно виконуються проби з *бромсульфалеїном*, з *барвінком кардіогріна із внутрішньовенним навантаженням галактозою*.

Дихальні проби з міченим радіоактивним ізотопом ^{14}C метацітіном, амінопірином, галактозою, кофеїном – пов'язані з процесами детоксикації. Препарати призначаються перорально. Концентрація ^{14}C у видихуваному повітрі корелює зі швидкістю зниження радіоактивності плазми. Проба відображає масу функціонуючих мікросом і життєздатності печінкової тканини.

Клінічні та біохімічні характеристики печінки в якості індикаторних порушень гепатобіліарної системи прийнято класифікувати за синдромним принципом, який лежить в основі клінічних проявів захворювань печінки.

Таблиця 2. Основні синдроми при хронічних дифузних захворюваннях печінки

Синдром	Досліджувані показники
<p>Цитолітичний синдром (вказує на пошкодження гепатоцитів, вихід із цитозоля ферментів)</p>	<p>Визначення ферментів, які виходять з пошкоджених клітин - АлАТ, АсАТ, ГДГ; - підвищення активності амінотрансфераз в 1,5-5 разів розглядається як помірна гіперферментемія, від 5 до 10 разів – як середня, більше 10 разів – як висока; - АсАТ/АлАТ – коефіцієнт де Рітиса (≥ 2 говорить про алкогольний гепатит або цироз печінки).</p>
<p>2. Мезенхімально-запальний синдром (характеризує імунне запалення мезенхіми і строми)</p>	<p>- підвищення показників осадових проб (тимолова, сулемова); - підвищення рівня гамма-глобуліну, імуноглобулінів А, М і G; - поява в крові антинуклеарних, антимітохондріальних, проти-гладком'язових антитіл, що вказує на аутоімунний процес; - поява в крові продуктів деградації сполучної тканини (С-реактивний білок, серомукоїд).</p>
<p>3. Холестатичний синдром (порушення екскреторної функції печінки)</p>	<p>- підвищення рівня білірубіну (прямої фракції), ЛФ, ГГТП; - підвищення рівнів холестерину, жовчних кислот, бета-ліпопротеїдів, фосфоліпідів; - зниження екскреції бромсульфалеїна, індоціаніна.</p>

<p>4. Гепатодепресивний синдром (або синдром малої печінково-клітинної недостатності)</p> <p>Мається на увазі будь-яке порушення функції печінки без енцефалопатії; пригнічується білково-синтетична функція печінки.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - навантажувальні проби (з галактозою, лідокаїном); - зниження протромбінового індексу; - зниження концентрації фібриногену, альбуміну в плазмі крові; - зниження активності холінестерази; - зниження вмісту проконвертина (короткоживучий прокоагулянт печінкового походження – VII фактор згортання); - підвищення рівня білірубіну (непрямої фракції)
<p>5. Синдром регенерації пухлинного росту</p>	<ul style="list-style-type: none"> - підвищення вмісту альфа-фетопротейну (α-ФП); У нормі менше 10 мкг / л; - визначення онкомаркерів (СЕА, СА 19-9, СА-125).
<p>6. Синдром фіброгенезу</p>	<ul style="list-style-type: none"> - проколаген-3-пептид, гіалуронат - компоненти екстрацелюлярного матриксу; вказують на запальний процес і фіброгенез;

Прогностичні шкали (критерії). На підставі клініко-лабораторних даних робляться спроби складання прогностичних схем, що характеризують ступінь порушення печінкової функції.

Шкала прогностичних критеріїв Чайлд-П'ю (Child-Pugh) є найбільш простою і популярною, яка використовується у хворих з хронічними захворюваннями печінки в усьому світі.

Таблиця 3. Схема прогностичних критеріїв Чайлд-Пью

Клінічна ознака	Прогностична група		
	А	В	С
білірубін, мкмоль/л	< 34 (2N)	34 – 51 (2-3 N)	> 51 (3 N)
альбумін, г/л	> 35	28 – 35	< 28
протромбіновий індекс, %	80 – 100	79 – 60	< 60,0
Асцит	відсутній	перехідний	стійкий
Єнцефалопатія	відсутня	мінімальна	виражена

Техніка використання критеріїв Чайлд-П'ю: один показник групи А оцінюється в 1 бал, той же показник у групі В – у 2 бали, а в групі С – у 3 бали. За сумарними критеріям виділяються три групи: 1-ша (легка ступінь тяжкості) – 5-7 очок, 2-га (середня ступінь важкості) – 8-10 очок, 3-я (важка) – 11 очок і більше.

Шкала MELD. З 2000 р. широко використовуваною системою оцінки тяжкості пацієнтів із захворюваннями печінки стала шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease - модель для кінцевої стадії захворювань печінки), запропонована в клініці Мейо. Вона включає визначення міжнародного нормованого відношення (МНВ), білірубіну та креатиніну. Розрахунок здійснюється за формулою: $3,8 \times \log_e(\text{білірубін, мг /дл}) + 1,2 \times \log_e(\text{МНО}) + 9,6 \times \log_e(\text{креатинін, мг/дл})$. При кількості балів більше 20 відзначається несприятливий прогноз. Шкала MELD корелює зі шкалою Чайлд-Пью, ступенем MEGX-тестом, ступенем портальної гіпертензії, відображеної портопечінковим венозним перепадом тиску.

Удосконалена шкала включає додаткове визначання концентрації натрію - шкала MELD-NA має велику прогностичну цінність.

Не втратили своєї актуальності відомі шкали *APACHE II* та *III*, згідно з якими реєструються і підсумовуються в бали показники тяжкості

порушення серцево-судинної і дихальної систем, стан центральної нервової системи, віку, супутніх захворювань, температури тіла, лабораторні дані (гематокрит, лейкоцити, K^+ , Na^+) у пацієнта, що знаходиться у відділення інтенсивної терапії.

Перспективною, в прогнозуванні результату у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, представляється система *SOFA*. При цьому оцінюється стан серцево-судинної, центральної нервової і дихальної систем, печінки, нирок, системи гемостазу. Одне з досліджень показало точніший прогноз шкали *SOFA* у пацієнтів на декомпенсований цироз печінки в порівнянні зі шкалами *APACHE II* і *Чайлд-П'ю*. При кількості балів нижче ніж 8 за шкалою *SOFA* летальність склала 4 %, більше 8 балів – 88 %. Крім того, летальність значно збільшується при дисфункції декількох органів.

1.2.2 Інструментальні методи обстеження печінки

Ультразвукова діагностика.

Ультразвукова сонографія – ультразвукове дослідження (УЗД).

Сучасний ультразвуковий метод надає можливість отримати унікальну інформацію про будову внутрішніх органів, не вдаючись до інвазивного втручання. Довгий час він розглядався як скринінговий, що володіє високою чутливістю для виявлення захворювань печінки, але не дозволяє точно диференціювати цілі групи її дифузної і вогнищевої патології. Широке використання нових комп'ютерних технологій в роботі більшості сучасних сканерів зробило можливим отримувати дані не тільки про структуру органу, але і про характер його кровопостачання. Ця обставина розширила діапазон застосування УЗД. Однак до теперішнього часу є розбіжності в оцінці можливостей УЗД, диференціальної діагностики та динамічному спостереженні при хронічних дифузних захворюваннях печінки.

Ультразвукова спектральна доплерографія (УЗ-доплерографія).

Доплерівське ультразвукове дослідження дозволяє визначити швидкість і спрямованість кровотоку по судині з різниці між частотою ультразвукового сигналу, використововуваного датчиком, і частотою відбитого від судини ехосигналу. УЗ-доплерографія, будучи неінвазивним методом, дозволяє досліджувати гемодинаміку судин черевної порожнини та печінки. Дуплексне сканування судин портальної системи в поєднанні з кольоровим доплерівським картируванням є золотим стандартом для виявлення порушень портального та артеріального кровотоку при захворюваннях печінки.

При УЗ-доплерографії визначаються кількісні та якісні характеристики печінкового кровотоку. Для кількісної оцінки кровотоку мають значення лінійні швидкісні показники і об'ємний кровотік. Якісна оцінка кровотоку включає визначення напрямку ворітного кровотоку – гепатопетального (до печінки) і гепатофугального (від печінки); доплерографічних індексів, розрахованих на підставі кількісних характеристик:

- індекс застою ворітної вени – відношення площі перерізу ворітної вени до усередненої за часом швидкості ворітного кровотоку;
- індекс артеріальної перфузії – співвідношення артеріальної складової в загальному печінковому кровотоці;
- печінково-селезінковий ворітний індекс – співвідношення об'ємних кровотоків у ворітній і селезінковій венах;
- печінково-селезінковий артеріальний індекс – співвідношення об'ємних кровотоків у печінковій і селезінковій артеріях та ін.

Ендоскопічна ультрасонографія. Ендоскопічна ультраехографія почала ефективно використовуватися у хворих з синдромом портальної гіпертензії для оцінки варикозно-розширених вен стравоходу і шлунка, ризику кровотечі з них. Ендоскопічна ультрасонографія більш чутлива, ніж

фіброскопія в діагностиці шлункового варикозу. В останні роки цей метод став використовуватися для визначення можливостей та ефективності хірургічних методів лікування синдрому портальної гіпертензії.

Фібросканування (еластографія). Фібросканування дозволяє виміряти ригідність печінки в реальному масштабі часу на основі ехографії. Метод являє собою атравматичний швидко виконуваний, відтворений спосіб ідентифікації хронічних захворювань печінки з синдромом портальної гіпертензії, заснований на вимірюванні за допомогою ультразвукового датчика швидкості поширення низькочастотної хвилі вібрації, вираженої в кілопаскалях. Швидкість поширення хвилі безпосередньо пов'язана з нерухомістю (еластичністю) тканини, яка корелює з фіброзом при хронічному гепатиті-цирозі (при гострому пошкодженні печінки метод не достовірний), рівнем портальної гіпертензії (мається кореляція з портопечінковим градієнтом тиску). У міру збільшення ступеню фіброзу зростають величини пружності (жорсткості, в'язкості) печінки.

Фібросканування селезінки. Вимірювання еластичності селезінки може використовуватися як неінвазивна діагностика стравохідного варикозу, диференціальної діагностики великого і малого варикозу, а також наявності або відсутності гемофілії.

Фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС).

Ендоскопічне дослідження є найбільш чутливим і інформативним методом виявлення варикозного розширення вен стравоходу і шлунка, дозволяє оцінити стан слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Капсульна ендоскопія. Капсульна ендоскопія була впроваджена в медичну практику з метою діагностики захворювань тонкої кишки. Після потрапляння мініатюрної капсули (PillCam ®) в травний тракт вміщена в неї відеокамера з частотою два зображення за секунду, кутом поля зору

140° та восьмикратним збільшенням реєструє все, що фіксує її об'єktiv. Ендоскопічні капсули є альтернативою фіброгастродуоденоскопії у хворих, які відмовляються від ендоскопії або неможливості її проведення. Капсульна ендоскопія може бути рекомендована як скринінговий тест для динамічного контролю за варикозом гастроезофагеальної зони.

Комп'ютерна томографія (КТ).

Томограми забезпечують зображення поперечного зрізу органів на основі рентгенівської томографії у поєднанні з методикою його реконструкції за допомогою комп'ютера. КТ виявляє вогнищеві ураження і окремі дифузні захворювання печінки (цироз, жирова інфільтрація, накопичення заліза), порушення прохідності печінкових вен; дозволяє досліджувати регенеративні процеси після різних видів резекції цього органу. Для кращої візуалізації взаємовідносин органів черевної порожнини на рівні зрізу застосовують пероральне, внутрішньовенне струминне або крапельне введення контрастної речовини.

Динамічні дослідження з контрастуванням також дозволяють досліджувати функціональний стан органів – кількісно оцінювати роль портального і артеріального компонентів у кровопостачанні печінки шляхом аналізу кривої час-щільність і розрахунку перфузійних індексів. Використання неіонних контрастних препаратів різко підвищило надійність і безпеку контрастного дослідження при КТ.

Радіоізотопні дослідження.

Радіоізотопні методи дослідження найбільш повноцінно відображають функціональний стан печінкової паренхіми. Швидкість поглинання і виділення радіоактивного препарату печінкою прямо пропорційна кількості функціонуючих кровоносних судин мікроциркуляторного русла і величиною кровотоку в печінці. Радіонуклідні методи дослідження дозволяють діагностувати хронічні ураження печінки, встановити факт портальної гіпертензії, вивчити

поглинаючо-видільну функцію печінки, визначити швидкість портального кровотоку, виявити характер перебудови внутрішньопечінкової структури. До радіонуклідних методик відносять сцинтиграфію, магнітно-резонансну томографію, однофотонну емісійну комп'ютерну томографію, позитронно-емісійну томографію.

Радіонуклідна сцинтиграфія. Радіонуклідна сцинтиграфія печінки заснована на фагоцитарному захопленні ретикулоендотеліальними клітинами печінки та селезінки помічених колоїдних частинок після внутрішньовенного їх введення. Швидкість накопичення препарату в органах відображає стан внутрішньо органного кровотоку. Використовується статична і динамічна гепатосцинтиграфія.

Статична сцинтиграфія дає уявлення про становище, форми, розміри, особливості розподілу препарату в печінці та селезінці. Динамічна сцинтиграфія дає можливість визначення ступеня порушення печінкового кровотоку, засновану на тому, що печінковий кліренс в нормі практично дорівнює печінковому кровотоку, так як клітини ретикулоендотеліальної системи печінки поглинають колоїдні частинки з ефективністю, близькою до 100 %. Визначають наступні параметри: індекс ретенції крові, індекс печінкового захоплення, індекс ретенції печінки.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ). На сьогоднішній день є одним з провідних методів дослідження печінки. Для підвищення якості інформативності МРТ застосовуються контрастні речовини, що вводяться внутрішньовенно як струминово, так і болюсно. Дія їх опосередковано впливає на ядерно-магнітний резонанс та локальне магнітне оточення тканин. Для характеристики портального кровотоку розраховується середній час транзиту контрасту і об'ємний портальний кровотік. На сьогодні використовуються препарати гадолінію: екстрацелюлярний парамагнетик «Лантавіст» (Gd-BORTA), гепатотропний «Еовіст» (Gd-

ЕОВ-ДТРА), суперпарамагнетик «Реовіст», специфічний до клітин ретикулоендотеліальної системи печінки.

Ангіографія.

Ангіографічні методи дозволяють оцінити анатомічні особливості печінкового кровотоку. Найбільш часто використовуються спленоporto-, целиако- і мезентерікографія,

Целиакографія. Целиакографія виконується шляхом катетеризації черевного стовбура по Сельдінгеру (через стегнову артерію) і введення в неї контрастної речовини. Ангіографія виконується в артеріальній, капілярній і венозній фазах.

Мезентерікоportoграфія. Виконується шляхом катетеризації верхньої брижової артерії.

Поворотна спленоportoграфія. Виконується шляхом пункції селезінки голкою 12 см в області VIII-IX міжребер'я на вдиху і при затримці дихання.

Пряма portoграфія. Контраст вводиться через розбужовану пупкову вену, яку оголюють шляхом розрізу черевної стінки (4 см) по середній лінії на 2-8 см вище пупка позаочервно.

Каваграфія. Виконується за способом Сельдінгера через стегнову або плечову вену. Дозволяє досліджувати стан печінкових вен.

Портманометрія.

Знання величини воротного тиску має важливе значення для діагностики портальної гіпертензії, прогнозу перебігу захворювання, вибору методу лікування. Кількісним еквівалентом портального тиску є визначення porto-печінкового венозного градієнта тиску (ПВГТ), який на сьогоднішній день є золотим стандартом оцінки наявності і значущості портальної гіпертензії. ПВГТ є незалежним прогностичним фактором виживання (летальності) фактично у всіх дослідженнях, де воно проводилося у хворих з синдромом портальної гіпертензії.

Існують різні методики визначення портального тиску. Загальноприйнятою на сьогодні є інтравенозна манометрія через катетер – по тиску заклинювання вен печінки.

Техніка визначення ПВГТ по тиску заклинювання. При ангіографії через стегнову вену в одну з гілок печінкової вени вводять до упору катетер з надувним балоном на кінці. Роздутий балон перешкоджає відтоку крові через катетеризовану вену. Виміряний при цьому тиск відповідає тиску в синусоїдах, воно відповідає тиску ворітної вени. Про заклинювання катетера свідчать регулярні коливання вимірюваного тиску, обумовлене поширенням коливань тиску в печінковій артерії. Після вимірювання тиску заклинювання балон спускають і визначають вільний тиск у венах печінки. Різниця між тиском заклинювання і вільним тиском визначає порто-печінковий венозний перепад. У нормі він дорівнює 5-6 мм рт. ст.

До інших методик (додаткових) визначення ворітного тиску відносяться черезпечінкова, внутрішньоселезінкова, інтраопераційна портоманометрія (окремі автори вважають, що вона не має практичного значення, тому що на рівень тиску впливають анестезія, крововтрата, положення хворого та тривалість операції), ендоскопічна портоманометрія (за допомогою пневматичного датчика, закріпленого на кінці ендоскопа), пункційна – шляхом безпосередньої пункції варикозного вузла при проведенні склеротерапії.

Лапароскопія (відеолапароскопія).

Дозволяє візуально оглянути органи черевної порожнини, при необхідності – виконати біопсію, провести малоінвазивні втручання.

Біопсія печінки.

Метод прижиттєвого вивчення морфологічних змін тканини печінки залишається золотим стандартом дослідження захворювань печінки. Біопсія печінки дозволяє встановити діагноз захворювання;

визначити активність (тяжкість) процесу; визначити стадію хвороби (ступінь її хронізації); оцінити ефективність лікування. Морфологічні методи дослідження біоптату розподіляють на якісні та кількісні. З якісних методів використовують: гістологічний, гістохімічний, імуногістологічний, ультраструктурний, електронно-мікроскопічний, метод молекулярної біології, зокрема полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Кількісні методи включають визначення індексу гістологічної активності фіброзного процесу та гістологічного індексу ступеня склерозу.

Методики біопсії. Практичне значення мають такі методики одержання тканини: черезшкірна (проведена під контролем УЗД, або рентгенівського дослідження), транс'югулярна та лапароскопічна. Кожна з методик має свої плюси та мінуси та є інвазивним втручанням, що супроводжується певним ризиком.

Черезшкірна біопсія печінки. Є різні модифікації голки для біопсії печінки, виконуваної черезшкірним доступом:

- аспіраційні ("Menghini", Klatskin", Jamshidi");
- ріжучі ("Vim-Silverman", "Tru-cut");
- пружинно-ріжучі з використанням спеціального пістолета.

Техніка проведення біопсії голкою Менгіні. Проводиться попереднє УЗД або КТ-дослідження. Після місцевого знеболювання голку вводять у восьмому-дев'ятому міжребер'ях по середній пахвовій лінії при спонтанному диханні хворого на видиху у напрямку до воріт печінки. Створюючи постійну аспірацію, швидким рухом (перпендикулярно поверхні шкіри) вводять голку в печінку на 2-3 см і виводять. Отриманий фрагмент тканини печінки поміщають в 10 % розчин формаліну. Оптимальними для правильної оцінки структури печінки (характеру патології) і стадійності процесу вважають розміри біоптату довжиною не менше 1,5 см (краще 3 см), при мінімальному діаметрі біопсійної голки 1,4 мм (краще 1,6 мм), що містить не менше 6-8 порталних трактів в полі зору

(11 вважаються оптимальним для надійного визначення стадійності та оцінки).

Прицільна біопсія тонкою голкою. Процедуру проводять під УЗ або рентгенологічним контролем. Її застосування показано для діагностики вогнищевих уражень печінки. Вважається, що тонкоголкова аспіраційна біопсія не супроводжується імплантацією пухлинних клітин і досить безпечна при пункції гемангіом і ехінококових кіст.

Протипоказання до черезшкірної біопсії печінки:

- відсутність контакту з пацієнтом;
- порушення гемостазу: протромбіновий індекс менше 70%
тромбоцити менше 60×10^9 /л
геморагічний синдром (клінічно)
схильність до кровотеч (анамнестично)
- виражений холестааз;
- гнійний холангіт;
- напружений асцит;
- гнійно-запальні процеси в області пункції;
- судинні ураження печінки.

Лапароскопічна біопсія печінки. Лапароскопія дозволяє виконати біопсію під візуальним контролем і отримати додаткові дані огляду печінки та інших органів черевної порожнини, що неможливо при застосуванні інших непрямих методів. Лапароскопічна біопсія печінки з використанням мініінвазивних способів (мінілапароскопія) враховуючи інформативність, безпеку, вартість дослідження є найбільш оптимальним на сьогоднішній день методом морфологічної діагностики захворювань печінки. Вона дозволяє виконати макроскопічну оцінку печінки, виключаючи недоліки та помилки при біопсії, що виконується на осліп.

Транс'югулярна біопсія печінки. Спеціальну голку "Tru-cut" поміщають у катетер, який проводять через яремну вену в печінкову вену.

Потім голку вводять в тканину печінки, проколюючи стінку печінкової вени. Вона здійснюється при порушеннях згортання крові. напруженому асциті, малих розмірах печінки, відсутності контакту з хворим, при фульмінантній печінковій недостатності. Ускладнення трансюгулярної біопсії печінки становить не більше 0,5 %, смертність 0,09 %.

Контрольні тестові завдання.

1. Методи дослідження функціонального стану печінки.

А. Лапароскопія (при необхідності з пункційною біопсією), УЗД, ангиографія.

Б. Екскреторна холангіохолецистографія, тепLOBачення, сканування, томографія, ехогепатографія.

С. Печінкові проби, протеїнограма, ліпидограма, коагулограма, холангіографія, радіоізотопна гепатографія.

Д. Сканування, в сумнівних і важких для діагностики випадках - комп'ютерна томографія.

Е. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, гепатореографія, УЗД, КТ.

2. Методи дослідження органічних змін у печінці.

А. УЗД, КТ, ангиографія, лапароскопія, біопсія печінки.

Б. Визначення вмісту жовчних пігментів у крові та сечі, протеїнограма, активність трансаміназ крові, реографія.

С. Екскреторна холангіохолецистографія, тепLOBачення, визначення рівня білірубину в крові та сечі, видільна холецистографія.

Д. Холангіографія, сканування, реографія, копрограма.

Е. Ехогепатографія, сканування, в сумнівних і важких для діагностики випадках - комп'ютерна томографія.

3. Які показники периферичної крові використовують для визначення запально-мезенхимального синдрому?

- А. Протромбінний індекс, рівень фібриногену.
- Б. Активність аланінової та аспарагінової трансаміназ.
- С. Рівень білірубіну, лужної фосфатази.
- Д. Сулемова, тимолова проби, рівень гамма-глобулінів.
- Е. Активність гістази, альфа-фетопротеїну.

4. Які показники периферичної крові вказують про порушення білково-синтетичної функції печінки?

- А. Протромбінний індекс, рівень фібриногену.
- Б. Активність аланінової, аспарагінової трансаміназ.
- С. Рівень білірубіну, лужної фосфатази.
- Д. Сулемова, тимолова проби.
- Е. Рівень альбуміну, фібриногену, протромбінний індекс.

5. Які показники периферичної крові використовують для визначення синдрому гіперспленізму?

- А. Протромбінний індекс, рівень фібриногену.
- Б. Активність аланінової та аспарагінової трансаміназ.
- С. Кількість тромбоцитів, лейкоцитів, еритроцитів.
- Д. Сулемова, тимолова проби.
- Е. Активність гістази, лужної фосфатази.

6. Які показники периферичної крові використовують для визначення синдрому цитолізу?

- А. Протромбінний індекс, рівень фібриногену.
- Б. Активність аланінової та аспарагінової трансаміназ.
- С. Рівень білірубіну, лужної фосфатази.

Д. Сулемова, тимолова проби, альфа-фетопротеїн.

Е. Активність гістідази, гамма-глобуліни.

7. Критерії для визначення ступеня порушення печінкової функції за Чайлд-П'ю?

А. Вміст білірубіну, альбуміну в сироватці, протромбіновий індекс, наявність асцити, енцефалопатії.

Б. Рівень печінкових трансаміназ, білірубіну, лужної фосфатази.

С. Рівень глобулінів, альфа-фетопротеїну, наявність асцити.

Д. Пожовтіння шкірних покривів, знебарвлення калу, наявність розширених підшкірних вен на передній черевній стінці.

Е. Діаметр варикозних розширених вен стравоходу, розміри печінки, показники печінкових проб.

8. У хворого діагностовано цироз печінки. При огляді асцити не виявлено, енцефалопатія не виражена. У периферичній крові показники білірубіну в межах норми, альбумін - 36 г / л, протромбіновий індекс - 90%.

До якого прогностичного класу за Чайлд-П'ю відноситься даний хворий?

А. Клас А (легкий ступінь тяжкості перебігу захворювання).

В. Клас В (середня тяжкість перебігу захворювання).

С. Клас С (тяжкий ступінь перебігу захворювання).

Д. Клас Д (середньо-важкий ступінь перебігу захворювання).

Е. До жодного з вищевказаних класів.

9. «Портальна тріада» складається:

А. Ворітна вена, печінкова артерія, жовчовивідна протока.

Б. Печінкова артерія, центральна венула, жовчна протока.

С. Печінкова артерія, печінкова вена, жовчна протока.

Д. Простір Діссе, лімфатична протока, воротна вена.

Е. Нервове, артеріальне і венозне сплетіння.

10. Анатомічні відділи печінки:

А. 2 долі та 8 сегментів.

Б. 4 долі та 12 сегментів (по 3 в кожній долі).

С. 3 долі та 9 сегментів.

Д. 2 долі, 4 сегмента.

Е. 8 долів, 2 сегмента

Література:

1. Гарбузенко Д. В. Методы прогнозирования риска и мониторинг эффективности терапии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко // РЖГГК. -2012. - №2. - С. 36-44.

2. Операции на печени : руководство для хирургов / Вишневский В. А., Кубышкин В. А., Чжао А. В. [и др.]. - М. : Миклош, 2003. - 156с.

3. Рыхтик П. И. Комплексная ультразвуковая оценка регионарного кровотока при портальной гипертензии и ее прогностическое значение для портосистемного шунтирования : автореф.дис. ... канд.мед.наук / П. И. Рыхтик. - Н. Новгород. : Б.и., 2007. - 24 с.

4. Ультразвукова доплерофлоуметрична діагностика синдрому портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки та значення її показників для прогнозу / Абрагамович О. О. [та ін]. // Сучасна гастроентерологія. - 2013. - № 3 (71). - С. 45-50.

5. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ.; под редакцией З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. - М. : ГЕОТАР-МЕД, 2002. - 864 с.

6. Contrast-enhanced ultrasound in the preoperative, intraoperative and postoperative assessment of liver lesions / A. Alzaraa, G. Gravante, W.Y. Chung [et al.] // *Hepatology Research*. - 2013. - Vol. 43, № 8. - P. 809-819.

7. Kim M. Y. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension / M. Y. Kim, W. K. Jeong, S. K. Baik // *World J Gastroenterol*. - 2014. - Vol. 20, № 15. - P. 4300-4315.

8. Koh Ch. Approach to the diagnosis of portal hypertension / Ch. Koh, Th. Heller // *Clinical Liver Disease*. - 2012. - Vol. 1, № 5. - P. 133–135.

9. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease / R. Banerjee, M. Pavlides, E. M. Tunnicliffe [et al.] // *J Hepatology*. - 2014. - Vol. 60, № 1. - P.9-77.

10. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography / L. Castéra , M. Pinzani , J. Bosch [et al.] // *J Hepatology*. – 2012. - Vol. 56, № 3. - P. 696–703.

11. Reliability of the estimation of total hepatic blood flow by Doppler ultrasound in patients with cirrhotic portal hypertension / A.Berzigotti , E. Reverter, Á. García-Criado [et al.] // *J Hepatology*. - 2013. - Vol. 59, № 4. - P. 717–722.

Глава 2. СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Визначення. Синдром портальної гіпертензії (ПГ) це клінічний симптомокомплекс, який гемодинамічно визначений патологічним збільшенням портовенозного градієнту тиску та формуванням порто-системних колатералей.

Раніше синдром портальної гіпертензії розглядався як збільшення кров'яного тиску у басейні ворітної вени вище рівня 220 мм водяного стовпа, обумовлений порушенням кровотоку будь-якого походження.

Клінічно значуща портальна гіпертензія діагностується, коли градієнт тиску перевищує значення **10 mmHg**.

Величина **12 mmHg** є порогом для потенційного формування варикозу.

Значення ПВГТ між **5 і 9 mmHg** відповідають преклінічній стадії синдрому портальної гіпертензії.

Класифікація.

Виділяють такі форми портальної гіпертензії:

По відношенню до печінки: підпечінкова
печінкова
надпечінкова

По відношенню до синусоїдів:

- Пресинусоїдальна: підпечінкова
внутрішньопечінкова
- Синусоїдальна надпечінкова
- Постсинусоїдальна: внутрішньопечінкова

Синдром портальної гіпертензії супроводжує цілу групу захворювань, кожна з яких має свої особливості клінічного перебігу. Однак основною причиною (70-80 %), що призводить до розвитку портальної гіпертензії, є цироз печінки. Тому, при обстеженні хворих, що надходять з проявами даного синдрому, всі методи діагностики спрямовані на підтвердження або виключення цирозу печінки, від чого залежить подальша тактика консервативного, мініінвазивного або хірургічного лікування.

2.1 Цироз печінки

Цироз печінки (ЦП) визначають як незворотній дифузний процес, що характеризується фіброзом, утворенням паренхіматозних вузлів (вузлів-регенератів), перебудовою печінкової архітекτονіки і судинної системи печінки у відповідь на хронічне ушкодження. При цьому має місце безперервний некроз паренхіматозних клітин, що підтримує хронічне запалення, незбалансований фіброгенез, безперервна патологічна регенерація печінкових клітин, формування внутрішньо- та позапечінкових судинних анастомозів.

При цирозі печінки портальна гіпертензія є невід'ємним етапом перебігу захворювання, і саме маніфестація портальної гіпертензії часто є критерієм діагнозу «сформованого цирозу печінки».

2.1.1 Етіологія.

Цироз печінки це поліетіологічне захворювання. Основними причинами є:

1. Хронічний гепатит:
 - хронічні вірусні гепатити В (\pm HDV), С;
 - хронічний алкогольний гепатит;
 - аутоімунні гепатити;

- метаболічні порушення (гемохроматоз, хвороба Вільсона, недостатність α 1-антитрипсину, глікогенози та ін)
 - токсичні, лікарські ураження печінки.
2. Тривалий внутрішньо- та позапечінковий холестаза (обтурація, первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний цироз).
 3. Порушення венозного відтоку з печінки:
 - венооклюзійна хвороба;
 - синдром Бадда-Кіарі;
 - констриктивний перикардит.
 4. Цироз печінки у дітей (генетично обумовлений).
 5. Інші причини:
 - інфекції;
 - грануломатоз печінки.
 6. Криптогенний цироз: становить від 5-10 % до 20-40 % всіх цирозів.

2.1.2. Класифікація.

Морфологічна класифікація. (Акапулько, 1974; ВОЗ, 1978)

Класифікація цирозу печінки складається з морфологічних і етіологічних ознак, які покликані доповнювати один одного.

1. Макронодулярний ЦП (великовузловий, постнекротичний; вузли більше 3 мм, фіброзні перегородки широкі, схожі на рубці). Розвивається в результаті вірусного гепатиту, при хворобі Вільсона-Коновалова, дефіциті α 1-антитрипсину, має криптогенний генез. Це атрофічний тип, вага печінки, як правило, зменшена, розміри печінки нормальні або дещо збільшені.

2. Мікронодулярний ЦП (дрібновузловий; вузли менше 3 мм). Розвивається, в основному, при алкогольному ураженні печінки, при

хворобі та синдромі Бадда-Кіарі, гемохроматозі. По масі органу це гіпертрофічний цироз печінки, але маса може бути і нормальною.

3. Макро-мікронодулярний ЦП (змішаний) – об'єднує в собі ознаки дрібно-і крупновузлового видів цирозу.

Клінічна класифікація. (Атланта, 2007)

Прийнято виділяти дві основні стадії перебігу цирозу печінки: компенсована і декомпенсована, що характеризуються відсутністю або наявністю ускладнень (асцит, кровотеча з варикозно розширених вен, печінкова недостатність). Стадії відрізняються за клінічним перебігом, результатами лікування, показників річної летальності, (%).

Компенсований:

1 стадія – відсутній варикоз; (1 % річна летальність)

2 стадія – наявність варикозу; (3 % річна летальність)

Декомпенсований:

3 стадія – наявність асциту (з або без варикозу); (20 % річна летальність)

4 стадія – кровотеча (з або без асциту); (57 % річна летальність)

Компенсований цироз має, в середньому, тривалість життя більше дванадцяти років (залишаючись в компенсованій стадії); декомпенсований – приблизно 2 роки. Перехід від компенсованого до декомпенсованому цирозу печінки відбувається в середньому у 5-7 % пацієнтів щорічно.

➤ *Компенсований і декомпенсований цироз потрібно вважати двома окремими синдромами як в клінічній практиці, так і в клінічних дослідженнях.*

2.1.3 Патогенез.

Патогенетичною основою цирозу печінки є дисбаланс між артеріальною, портальною, кавальною і мікроциркуляторною судинними системами печінки, що визначають розвиток фіброзу, патологічну регенерацію і синдром портальної гіпертензії.

Фіброз – заміщення паренхіми сполучною тканиною; веде до печінково-клітинної недостатності внаслідок зменшення маси (кількості) печінкових клітин.

Вузли – регенеративні центри (псевдодольки) з порушеною гістоархітектонікою (позбавлені портальних трактів і центральних вен); джерело розвитку – стовбурові клітини печінки; спричинює компресію венозних судин.

Зміни мікроциркуляторного руслу.

Синусоїдальна дисфункція (СД). Синусоїдальна дисфункція визначається як порушення нормальних функцій ендотелію на рівні синусоїдів з дисбалансом між вазоконстрикторами і вазодилататорами, про- і антикоагулянтами, ріст стимулюючими і інгібуючими факторами та ін. Найбільш вивченим механізмом розвитку синусоїдальної дисфункції при цирозі печінки є дисбаланс між збільшеними вазоконстрикторними стимулами і зниженими вазодилатаційними механізмами, зумовленими порушенням системи ендотелінсинтетаза-ендотелін-оксид азоту. При цьому відбувається пригнічення ендотелій-залежного розслаблення синусоїдів, що веде до їх спазму з різким збільшенням внутрішньопечінкового судинного опору, будучи одним з факторів розвитку «портального кризу». Підтвердженням цьому є неможливість циротичної печінки адекватно пристосувати збільшений портальний кровотік, викликаний прийомом їжі, внаслідок чого відбувається різке збільшення ворітного тиску. На сьогоднішній день визнано, що синусоїдальна дисфункція є початковим етапом розвитку портальної

гіпертензії при ЦП, сприяє прогресуванню захворювання, декомпенсації та розвитку ускладнень.

Капіляризація синусоїдів. Розвиток фіброзу при цирозі печінки супроводжується відкладенням у просторах Діссе компонентів екстрацелюлярного матриксу, що призводить до потовщення ендотелію синусоїдів, утворення субендотеліальної базальної мембрани (колагенізація простору Діссе) – «капіляризації». При цьому відбувається втрата порозності синусоїдального ендотелію – дефенестрація і звуження синусоїдальної порожнини. Діаметр синусоїдів при експериментальному цирозі значно менше, ніж у здорової печінки. Ці зміни зумовлюють підвищення синусоїдальної резистентності та блокування току портальної крові.

Зменшення кількості синусоїдів. Фіброзна трансформація призводить до заміщення печінкової паренхіми (синусоїдів) сполучною тканиною. При ЦП кількість синусоїдів прогресивно зменшується, викликаючи зниження функціональних резервів печінки. Наступає певний критичний рівень кількості функціонуючих синусоїдів – 30-35 % від належного, нижче якого розвивається незворотна печінкова недостатність.

Патологічний ангиогенез. Ангиогенез і синусоїдальна модернізація в нормі необхідні для відновлення кровотоку в нових аваскулярних острівцях гепатоцитів, що з'являються в процесі регенерації. Зірчасті клітини печінки, синусоїдальні ендотеліальні клітини мігрують в ці паренхіматозні «острівці», приводячи до формування нових синусоїдальних відгалужень. При ЦП ангиогенез пов'язаний з патологічними змінами в печінці.

Венозний ангиогенез. При фіброзі на місці мостовидних некрозів розвиваються сполучнотканинні септи з відсутню мережею синусоїдів, замість них виявляються численні розширені венозні стовбури, по яких кров безпосередньо із системи ворітної вени потрапляє в печінкові вени.

Колатеральний викид знижує транспечінковий синусоїдальний портальний кровотік, позбавляючи кровопостачання багатьох печінкових часточок, що призводить до подальшої ішемії гепатоцитів і прогресуванню фіброзних структурних змін у печінці.

Артеріальний ангиогенез. При цирозі печінки реваскуляризація областей пошкодження відбувається за рахунок розвитку артеріальної капілярної мережі, пов'язаної як з розвитком сполучної тканини, так і формуванням вузлів регенерації. Гепаторенальний, гепатолієнальний і перфузійний індекси печінки (відношення артеріальної складової до загального обсягу притоку крові) об'єктивно підтверджують інтенсифікацію артеріального печінкового кровотоку на рівні мікроциркуляторного руслу при цирозі печінки. Кількість артеріальної крові в загальному печінковому кровотоці збільшується до 60-78 %.

- *Фіброз і ангиогенез.* Дослідження останніх років висунули на перший план зв'язок між фіброзом і капіляризацією печінкової паренхіми внаслідок артеріального ангиогенезу. Більше того, процес артеріальної капіляризації передуює печінковому фіброзу, розвиваючись паралельно з трансформацією в цироз. Фактично відбувається рекапітуляція ембріогенезу та відновлення капілярної мережі, яка існувала у фетальній печінці. Ангиогенез у фіброзних тканинах сприяє артеріалізації печінкового кровотоку, збільшуючи судинний опір, посилюючи портальну гіпертензію, знижуючи портальну перфузію гепатоцитів, створюючи умови для вузлової трансформації.

- *Вузлова трансформація і ангиогенез.* При цирозі печінки агресивний акт з наступним пошкодженням і некрозом не супроводжується ефективною регенерацією або обмеженим рубцюванням; замість відновлення клітинних балок печінки виникають регенеративні центри, що ведуть до утворення вузлів зі зміненою судинної архітектонікою - псевдодольки або вузлів-регенератів. Останні позбавлені портальних трактів і еферентних

(центральных) вен, оточені вузькими або широкими сполучнотканинними септами. З'являються і жовчні каналці, які не сформовані – сліпо закінчуються. Функціональна цінність регенераторних вузлів є дуже обмеженою. Кровообіг псевдовузлів головним чином відбувається за рахунок артеріальної крові. При морфологічному дослідженні виявляються гілочки печінкової артерії, що не супроводжуються гілками воротної вени. Характерно, що практично усі патологічні процеси в печінці з утворенням вузлів супроводжуються посиленням артеріального кровотоку. Ангіогенез у даному випадку спрямований на формування артеріальних судин нових аваскулярних острівців гепатоцитів, що з'являються в процесі патологічної регенерації. Або навпаки, артеріальний ангіогенез є причиною патологічної регенерації у відповідь на збільшений приплив артеріальної крові. Розмежувальною судинною ознакою псевдовузлів, що визначає їх патологічну роль, є відсутність ангіогенезу портального походження.

- *Розвиток ЦП пов'язаний зі збільшенням портального кровотоку і посиленням артеріального: кількість артеріальної крові у загальному печінковому кровотоку збільшується до 60-80 %;*
- *Опір портального кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла досягає 120-350 %.*

Вісцеральний кровотік. *Вісцеральна вазодилатація.* На відміну від пригніченого синусоїдального кровотоку при цирозі гіперактивація екстрапечінкових ендотеліальних клітин із збільшенням продукції судинорозширювальних засобів (NO, CO, глюкагон та ін.) призводить до спланхнічного повнокров'я внаслідок вісцеральної артеріальної вазодилатації, що сприяє збільшенню вісцерального кровотоку і, відповідно, портального тиску.

Вісцеральний ангиогенез. Крім вісцеральної вазодилатації, збільшенню вісцерального кровотоку сприяє посилений ангиогенез на рівні брижових судин, як венозний - формування порто-системних колатералей, так і артеріальний – капіляризація. Доведена провідна роль вісцерального ангиогенезу у збільшенні обсягу як портального кровотоку, так і обсягу циркулюючої крові, що сприяє подальшому збільшенню ворітного тиску. Об'ємний кровотік у верхній брижовій вені практично у всіх хворих ЦП перевищує показники здорових в 2-4 рази. Дослідження з вивченням блокування ангиогенезу медіаторами показали зниження ступеня формування порто-системних колатералей зі зменшенням колатерального кровотоку та портального тиску.

Спленомегалія. У нормі маса селезінки становить 150 г, а розмір в краніокаудальному напрямку – до 10 см. Якщо маса селезінки досягає 400-500 г, це свідчить про спленомегалію. Збільшення розмірів селезінки різного ступеня спостерігається практично в усіх хворих ЦП і відноситься до числа найбільш частих, але неспецифічних для цирозу симптомів. При цьому гемодинамічний фактор внаслідок портальної гіпертензії не є основною причиною спленомегалії. Розвитку спленомегалії при ЦП є результатом взаємодії декількох факторів: системна гіперплазія ретикулогістіоцитарної (лімфоїдної) тканини селезінки; дифузне розростання фіброзної тканини; ангиогенез. Об'ємний кровотік у селезінковій вені досягає величин, що в 5-6 разів перевищують нормативні показники, і збільшення ворітного тиску є не причиною, а одним із наслідків спленомегалії.

- *Обсяг вісцерального кровотоку у хворих на цироз печінки в 2-4 рази перевищує нормальні показники.*

Зміна ворітного кровотоку. Підвищення тиску в системі ворітної вени більше 10-12 мм рт. ст. внаслідок характерних для ЦП змін печінкового та вісцерального мікроциркуляторного русла призводить до розвитку колатеральних шляхів кровотоку – формуванню поза- і внутрішньопечінкових портокавальних анастомозів. До позапечінкових відносяться колатералі в стінці шлунка та стравоходу, реканалізована параумбілікальна вена, діафрагмальні, спленоренальні і спленогастральні колатералі, колатералі в стінці жовчного міхура, прямої кишки та ін.

Варикозне розширення вен (ВРВ) стравоходу і шлунка є приблизно у 30-40 % компенсованих пацієнтів при встановленому діагнозі цирозу печінки та у 60 % - з декомпенсованою формою. Щорічно ВРВ стравоходу вперше з'являється у середньому у 5-10 % хворих. Прогресія розмірів варикозних вузлів становить у середньому 10-15 % щорічно. Однак приблизно у 50 % ВРВ стравоходу та шлунка не розвивається і лише у 9-36 % досягає великих розмірів, що пов'язано з домінуванням інших шляхів гепатофугального кровотоку – ектопічного варикозу. Найчастіше зустрічаються дуоденальний варикоз (17-33 %), варикоз тонкої і клубової кишок (6-17 %), товстої (4-14 %) та прямої (9-44 %) кишок, заочеревинного простору.

Зміна артеріального кровотоку. Зміна кровотоку в печінковій артерії при ЦП різними авторами трактується неоднозначно. На користь збільшення артеріального кровотоку при цирозі печінки окремі автори вказують на звивистість ходу печінкової артерії, збільшення діаметру і швидкості кровотоку в ній за умов зниження ворітного кровотоку. Ці зміни спостерігалися частіше у хворих на ЦП, що мали ультразвукові ознаки портосистемних колатералів і були особливо виражені у хворих з гепатофугальним кровообігом у ворітній вені. Вважається, що розширення печінкової артерії завжди спостерігається при ЦП у сформованій стадії. У

хворих з декомпенсованим ЦП розширення печінкової артерії зі збільшенням кровотоку в ній корелює з вираженістю асцити.

З іншого боку, ряд авторів відзначають зниження кровотоку в печінковій артерії, як і в ворітній вені, при цьому більшою мірою знижувався артеріальний кровотік. На тлі звуження печінкової артерії, нерідко виявляється розширення черевного стовбура, лівої шлункової артерії, верхньої мезентеріальної і (особливо) селезінкової артерій, що пояснюється зменшенням артеріального кровотоку печінки при одночасному його збільшенні у портальній системі внаслідок збільшеному притоку по артеріям спланхічної зони. У той же час, навіть при наявності ознак зниження артеріального кровотоку на рівні печінкових артерій, на рівні синусоїдів відзначається домінування артеріального кровотоку над портальним.

Вважається, що розширення печінкової артерії характерне для компенсованої стадії цирозу, а в пізній - судини звужуються. Тобто збільшення діаметру печінкової артерії при ЦП свідчить про більш сприятливий прогноз, ніж зниження артеріального кровотоку.

Зміна венозного відтоку. За даними ряду дослідників, судинний опір на рівні печінкових вен при цирозі печінки в 6 разів вище, ніж у нормі, чому сприяє внутрішньопечінкове шунтування, артеріопечінкове скидання крові, а також порушення центральної гемодинаміки.

➤ *Патогенетичною основою портальної гіпертензії при цирозі печінки є невідповідність портальної перфузії печінки обсягу вісцерального кровотоку.*

Органний кровотік при цирозі печінки. У міру зниження ворітного тиску при розвитку колатералів портальна гіпертензія підтримується збільшенням кровотоку в системі притоку до ворітної вени

(вазодилатація брижових артерій) за рахунок гіпердинамічного типу кровообігу, що характеризується збільшенням об'єму циркулюючої крові (гіперволемією), підвищенням серцевого індексу (збільшення частоти серцевих скорочень і серцевого викиду), розкриттям артеріовенозних шунтів і зниженням ефективного циркулюючого об'єму, що, в свою чергу, стимулює гіпердинамічний тип кровотоку.

У відповідь на вісцеральну вазодилатацію у хворих з цирозом виникає артеріальна вазоконстрикція в інших судинних руслах, включаючи ниркові, плечові, стегнові та мозкові артерії.

Нирки. Ниркова дисфункція, пов'язана з вазоконстрикцією ниркових артерій при системній вазодилатації та скороченні ефективного циркулюючого об'єму з подальшим скороченням ниркового кровотоку і швидкості клубочкової фільтрації.

Легені. Гепатопульмонарний синдром виникає внаслідок вазодилатації, формування артеріо-венозних шунтів у малому колі кровообігу, що призводить до недостатньої перфузії легенів і гіпоксемії.

Портопульмональна гіпертензія пов'язана з високим серцевим викидом, збільшеним (неефективним) ОЦК, що веде до легеневої гіпертензії та правошлуночкової недостатності.

Серце. Циротична кардіоміопатія, яка є наслідком гіпердинамічного типу кровообігу. Характеризується систолічною та діастолічною дисфункцією, дилатацією і гіпертрофією камер серця, зниженою кардіальною скорочуваністю, а також електричною нестабільністю міокарда.

Систолічна дисфункція проявляється збільшенням легеневого артеріального тиску заклинювання без змін у функціональному стані серця.

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка супроводжується порушенням здатності міокарда приймати достатній об'єм крові лівим

шлуночком під час діастоли, незважаючи на нормальний кінцевий діастолічний тиск.

2.1.4 Діагностика ЦП

Діагностика цирозу печінки заснована на клінічних проявах, даних лабораторних, інструментальних досліджень і біопсії.

Скарги, anamnes morbi.

- больовий синдром (не завжди), відчуття розпирання в животі (при асциті);
- астеничний синдром – слабкість, нездужання;
- диспепсичний синдром – нудота, гіркота у роті, здуття, бурчання в животі;
- холестатичний синдром – пожовтіння, свербіж шкіри;
- геморагічний синдром – носові кровотечі, петехії, синці;
- ознаки печінкової недостатності – енцефалопатія (безсоння, порушення пам'яті, уваги, та ін.);
- шлунково-кишкова кровотеча (в анамнезі) з ВРВ стравоходу, шлунку, прямої кишки.

Об'єктивний огляд

- асцит – збільшення розмірів живота, притуплення перкуторного звуку;
- периферичні набряки;
- жовтяниця – пожовтіння шкірних покривів, склер без змін забарвлення калу і сечі;
- «голова медузи» – розширення вен передньої черевної стінки;
- збільшення (зменшення) розмірів печінки;
- спленомегалія – збільшення розмірів селезінки (селезінка, виступаюча під реберної дуги, зазвичай важить 750-1000 г);

- синдром малих печінкових ознак внаслідок порушення білково-синтетичної функції, метаболічних, гормональних обмінів, здійснюваних в печінці – зниження тургору, сухість та пігментація шкіри; пальмарна еритема; внутрішньошкірні бляшки-ксантоми-ксантелазми; судинні зірочки (телеангіоектазії), петехії, пурпура; гінекомастія у чоловіків; дисменорея у жінок;

- енцефалопатія – виявляється спочатку ейфорією, потім депресивним синдромом, сповільненою мовою, тремором пальців рук, зміною почерку. Пізніше з'являються сонливість, неадекватність поведінки, порушення сну.

Лабораторна діагностика.

Загальний аналіз крові. Визначення кількості формених елементів для виявлення анемії, синдром гіперспленізму; швидкості осідання еритроцитів, палочкоядерного зсуву – ознаки неспецифічного запалення.

Печінкові проби. Наявність (відсутність) ознак цитолізу, холестазу, імунного (мезенхімального) запалення.

Протеїнограма. Зниження рівня альбуміну, підвищення рівня глобулінів.

Коагулограма. Характер порушень системи гемостазу при цирозі печінки складний, часто непередбачуваний і стосується всіх його ланок – судинно-тромбоцитарного, коагуляційного та фібринолітичного, так як гепатоцит є основним місцем синтезу усіх білків системи згортання як прокоагулянтів (за винятком фактора Віллебранда і фактора згортання VIII) – вітамін К-залежні фактори II, V, VII, IX, X, XI, XII, фібриноген і фібринстабілізуючий фактор XIII, так і інгібіторів згортання (антитромбін III, білки C, S, α_2 -макроглобулін, α -антитрипсин та ін.) При печінковій недостатності кількість цих білків у різній пропорції знижується, що призводить до порушення гемостатичного балансу.

Загальноприйнятим вважається, що при цирозі виникає стан гіпокоагуляції з підвищеною схильністю до кровотеч. Однак цілий ряд досліджень не підтримують цієї думки, а інтерпретацію лабораторних показників пояснюють стандартною методологією, де недостатньо досліджуються прокоагулянтна та антифібринолітична системи гемостазу. Встановлено, що при ЦП має місце стан гіперкоагуляції, що призводить до внутрішньо- і позапечінкових тромбозів. Дані сучасних досліджень вказують на дисбаланс про- і антикоагулянтів у бік гіперкоагуляції. При цьому декомпенсація захворювання (кровотеча, асцит, енцефалопатія) супроводжується більш глибоким гемостатичним дисбалансом, пов'язаним з підвищеним ризиком розвитку тромбозу.

Тромбоцитопенія (ТП). Пацієнти з дифузними хронічними захворюваннями печінки зазвичай мають знижену кількість і функцію тромбоцитів, що має певне значення в розвитку гемостатичного дисбалансу. Тромбоцитопенія можлива як при кровотечах, так і при тромбозах, проте механізми цього явища повністю не вивчені. Тромбоцитопенії при ЦП є багатофакторні. Важливою причиною вважається підвищена секвстрація тромбоцитів у селезінці в результаті спленомегалії та гіперспленізму, тісно пов'язаної з портальною гіпертензією. Альтернативним механізмом ТП вважають зменшену продукцію тромбопоетину хворою печінкою, внаслідок чого зменшується вироблення тромбоцитів кістковим мозком. Тобто, кількість тромбоцитів відображає функціональний стан печінки. Виробництво тромбопоетину знижене при гострих і хронічних пошкодженнях печінки. При алкогольному ЦП тромбоцитопенія можливо пов'язана з аутоімунним пошкодженням тромбоцитів, продукцією дефектних тромбоцитів внаслідок нестачі фолієвої кислоти або токсичного впливу етанолу на мегакаріоцити. Портосистемне шунтування і руйнування кишкового бар'єру закінчуються ендотоксемією з виробленням антитіл до

тромбоцитів, системною ендотеліальною дисфункцією з активацією коагуляції та тромбоцитопенією споживання.

➤ *При цирозі печінки має місце гемостатичний дисбаланс, що вимагає оцінки стану як про- так і антикоагулянтної систем*

Ниркова функція. Невід'ємною частиною природного перебігу ЦП є розвиток ниркової дисфункції, що виявляється зниженням екскреторної функції нирок. Тому хворим ЦП необхідно визначення рівня електролітів (Na^+ , Ca^+) в крові та сечі, швидкості клубочкової фільтрації – проба Реберга-Тареева.

Інструментальна діагностика. Обов'язковими методами дослідження є УЗД, УЗ-доплерографія і ФЕГДС, при яких з певною часткою ймовірності можна припустити наявність у хворого ЦП.

УЗД та УЗ-доплерографія. До безумовних ознак циротичної трансформації печінки відносяться нерівність контуру печінки, дифузна неоднорідність паренхіми з візуалізацією вогнищ регенерації, звивистими ходами внутрішньопечінкових судин – відображають процеси фіброзування і патологічної регенерації; реканалізація параумбілікальної вени і зворотний (гепатофугальний) напрямок ворітного кровотоку – вказують на шунтування ворітного кровотоку. До менш специфічних умовних ознак даної патології відносять спленомегалію, асцит, розширення вен ворітної системи, наявність зміненого кровотоку в печінкових венах. Зморщування правої частки, зменшення діаметра квадратної частки (4-й сегмент), збільшення лівої і хвостатої часток печінки вважається ознакою прогресуючого ЦП.

Збільшення співвідношення об'ємного кровотоку в селезінковій вені відносно ворітної характерно для позапечінкового портосистемного шунтування, що має місце у хворих з ВРВ стравоходу 3 ступня. Перевага

ворітного над селезінковим, різке збільшення швидкості потоку в головному стволі ворітної вени і уповільнення в дольових гілках є ознакою внутрішньопечінкового шунтування.

Поганою прогностичною ознакою є розширення в динаміці ворітної вени, звуження печінкової артерії зі зниженням лінійної швидкості в них, що має місце у більшості хворих при декомпенсації захворювання.

Якісною характеристикою венозного відтоку є характер зміни профілю спектральних кривих печінкових вен, визначуваних при ультразвуковій доплерографії (в нормі є трифазним). При ЦП визначаються зміни форми хвилі коливань. На ранніх стадіях відзначається зниження амплітуди коливань і відсутність фази зворотного кровотоку, біфазна або монофазна форма хвилі. Декомпенсованим цирозам відповідає абсолютно плоска (монофазна) крива. Відзначається кореляція між зміною форми хвилі коливань та портопечінковим градієнтом венозного тиску.

ФЕГДС. При ФЕГДС можна виявити розширення вен стравоходу і шлунку.

Варикозні розширені вени стравоходу (ВРВС) мають вигляд тяжів, що йдуть в подовжньому напрямку, або стволів білого іноді синюватого кольору різних форм (лінійні, звиті, вузлуваті), діаметру та протяжності. Від ВРВС слід відрізняти флебектазії – одиничні варикозні вузли або дрібні ізольовані вени у верхній або середній третинах стравоходу, поява яких не пов'язана з портальною гіпертензією.

Згідно класифікації, рекомендованою ESGE (Європейським товариством гастроінтестинальної ендоскопії), виділяють 3 ступеня ВРВП: I – синюваті лінійні вени діаметром 2-3 мм; II – вени звиті, вузлуваті (розмір вузлів до 5 мм), виступають у просвіт стравоходу; III – чіткі вузли, звиті «змієподібні» вени, що нерідко досягають кардіального відділу шлунка і значно виступають у просвіт стравоходу (розмір вузлів – більше 5 мм).

Класифікація, що запропонована Шерлок Ш., враховує ступінь напруженості вен: 1 ступінь (Ф1): при натисканні ендоскопом розмір вен зменшується; 2 ступінь (Ф2): при натисканні ендоскопом розмір вен не зменшується; 3 ступінь (Ф3): вени зливаються по усьому колу стравоходу. Діагностичне значення мають колір, діаметр вени, звивистість ходу і наявність вузлів, ступінь напруги. Додатково виявляються "червоні знаки" (трансформація інтраепітеліальних вен) – червона смужка ("сліди удару батоном"), вишнево-червоні плями, гематоцистні плями ("кров'яні кісти"), дифузне почервоніння поверхні варикса (телеангіоектазії), кровотечі з ВРВП, що відносяться до чинників ризику.

Класифікація, що запропонована японським науковим товариством по вивченню портальної гіпертензії, включає 6 основних критеріїв оцінки ВРВС:

1. Локалізація: нижня, середня, верхня третина стравоходу.
2. Розміри: до 3 мм, 3-5 мм, більше 5 мм
3. Форма: короткі, прямі; помірно розширені, звиті, займають менше 1/3 просвіту; значно розширені, вузлуваті, займають більше 1/3 просвіту.
4. Колір: білий; синій.
5. "Червоні знаки»
6. Ознаки кровотечі: струменево; у вигляді просочування після гемостазу; червоний тромб; білий тромб.
7. Зміни слизової оболонки стравоходу : ерозія; виразка; рубець

Варикозне розширення вен шлунку зустрічається майже у 20 % хворих ЦП. Вони можуть бути продовженням стравохідних вен на малу і велику кривизни шлунку, а також розташовуватися ізольовано в різних відділах шлунку. Верифікація їх часто ускладнена через глибоке розташування в підслизовому шарі, а кровотечі з них інтенсивніші, незважаючи, іноді, на менший рівень портальної гіпертензії. На відміну від

стравоходу варикозні стволи в шлунку мають хаотично-гилястий вигляд, сполучаються з лівою і задньою шлунковими та селезінковою венами, схильні до утворення конгломератів.

Портальна гастропатія. У хворих ЦП частота розвитку портальної гіпертензивної гастропатії складає 50-60 %, кровотечі при гастропатії є другою по частоті причиною геморагій у хворих цирозом. При портальній гастропатії спостерігається зміна слизової оболонки шлунку внаслідок ектазії капілярів і вен слизової оболонки та підслизового шару. Виділяють 4 ступеня тяжкості портальної гастропатії: 0 – відсутні явища гастропатії; 1 – легкий ступінь (рожево-червоні плями та/або поверхнева гіперемія та/або мозаїчний набряк слизової оболонки шлунку; 2 – тяжкий ступінь (дифузні темно-червоні плями); 3 – портальна гастропатія, ускладнена кровотечею (геморагії, як при геморагічному гастриті).

Контрольні ендоскопії рекомендуються проводити кожні 12 місяців. При епізоді кровотечі перший контроль потрібний через 1-3 місяці, другий через 3 місяці і потім через 6 та 12 місяців.

Радіоізотопна сцинтиграфія. При статичній сцинтиграфії для ЦП характерне зниження поглинання радіофармпрепарату (РФП) печінкою і накопичення його селезінкою. Чим більше втрачена функція печінки, тим блідіше її зображення і тим яскравіше зображення селезінки. Нерівномірний розподіл РФП вказує на редуковане синусоїдальне русло і скидання крові по портокавальних внутрішніх шунтах в нижню порожнисту вену. Накопичення РФП кістковим мозком – візуалізація кісток тазу і хребта є несприятливою прогностичною ознакою.

При динамічній сцинтиграфії відзначається зниження перфузії синусоїдів – до $45,2 \pm 9,2$ % при компенсованій стадії і до $18,1 \pm 8,2$ % при декомпенсації. У загальному печінковому кровотоку збільшується доля артеріальної складової – до 50-70 %. Знижуються індекси ретенції крові, печінкового захоплення і ретенції печінки.

КТ. КТ-ознаками ЦП є вузлуватий, нерівний край, зменшення в розмірах правої долі печінки і збільшення хвостатої, неоднорідність паренхіми, збільшення селезінки, збільшення діаметру ворітної і селезінкової вен. Контрастне КТ дозволяє побачити вени ворітної системи і портокавальні анастомози як зовнішньопечінкові, так і внутрішньопечінкові. При цирозі відзначається зниження долі портального і збільшення – артеріального кровопостачання.

Ангіографія. На підставі целиако- і мезентерикографії можна виявити різні варіанти артеріального кровопостачання печінки. При порівнянні ангіографії з даними КТ (радіоізотопній сцинтиграфії) встановлено, що при пізньому контрастуванні лівої шлункової вени відносно ворітної дефіцит істинного печінкового кровотоку не перевищує 20 %, при одночасному контрастуванні лівою шлунковою і ворітною вен дефіцит складає до 40 %, при вираженому скиданні в ліву шлункову вену з інтенсивністю контрастування вище, ніж ворітної вени – дефіцит загального печінкового кровотоку перевищує 40 %.

Манометрія. Нормальний портовенозний градієнт тиску, як вказувалося, складає 3-5 мм рт.ст. ПВГТ більше 10 мм рт.ст. є важливим предиктором розвитку варикозного розширення вен, ця норма виділена як "клінічно значуща портальна гіпертензія". Збільшення ПВГТ більше 16 мм рт.ст. (20 мм рт.ст.), зниження його не більше ніж на 10 % на тлі вазоактивної терапії є незалежним показником тривалої кровотечі або рецидиву. Поточна варикозна кровотеча і асцит не проходять, коли ПВГТ вище за рівень 12 мм рт.ст. При зниженні ПВГТ менше 12 мм рт.ст. хворі по суті захищені від ризику ускладнень.

Оцінка ПВГТ повинна проводитися при надходженні хворого (після зупинки кровотечі) і контролюватися в подальші 5 днів.

Манометричне дослідження на різних рівнях системи відтоку дозволяє диференціювати пре-, пост- та інтрасинусоїдальний види блоку.

Середні значення портального тиску при усіх формах ПГ істотно не відрізняються один від одного. Оклюзійний тиск (тиск "заклинювання" печінкової вени), вільний тиск в печінкових і порожнистих венах хворих з пресинусоїдальним блоком (з допечінковою формою портальної гіпертензії) був дещо підвищеним, але не виходив за межі фізіологічних коливань. Для синусоїдального блоку характерне збільшення тиску заклинювання при відносно нормальному вільному тиску. У хворих з постсинусоїдальним блоком істотно підвищувався як тиск заклинювання, так і вільний тиск в печінкових венах і в нижній порожнистій вені.

Біопсія. Біопсія печінки дозволяє остаточно підтвердити діагноз, встановити етіологічний чинник, тяжкість процесу, визначити функціональні резерви печінки на основі кількісного аналізу тканини печінки.

Оцінка паренхіми. В якості гістологічних критеріїв оцінки стану печінкової паренхіми використовують різні коефіцієнти: коефіцієнт нормалізації паренхіми (КНП) – відношення нормальних гепатоцитів до дегенеруючих (у 30 полях зору); коефіцієнт склеротизації (КС) – відношення питомої долі сполучної тканини печінки до її паренхіми; мітотичний індекс (МІ) – кількість мітозів на 1000 клітин. Проте, на думку ряду авторів, у пацієнтів з ЦП по наявності морфологічних ознак неможливо судити про ризик розвитку ускладнень хвороби. Обумовлено це тим, що морфологічні ознаки цирозу, виявлені шляхом біопсії печінки, можуть значно відрізнятися залежно від розміру стовпчика тканини печінки, отриманої шляхом біопсії, структури ділянки узятото біоптату (фіброзне поле, регенераторний вузол, збережений портальний тракт).

Оцінка фіброзу. Традиційний гістологічний метод з використанням стандартних барвників дає якісну оцінку змісту в печінці колагену і пов'язаного з ним глікопротеїнів (пікрофуксин – по Ван Гізону, трибарвний метод Маллорі для забарвлення колагенових волокон, фуксілін

або орсеїн – для еластичних волокон, імпрегнація сріблом по Футу – для ретикулярних волокон). Для кількісної оцінки міри фіброзу пропонуються різні системи підрахунку: ISHAK, METAVIR та ін. В основі їх лежить визначення індексу гістологічної активності та гістологічного індексу міри склерозу. Індекс гістологічної активності характеризує активність хронічного гепатиту на підставі вираженості запальної інфільтрації і руйнування паренхіми печінки: мінімальна активність процесу; слабо виражений хронічний гепатит; помірний хронічний гепатит; важкий хронічний гепатит. Гістологічний індекс міри склерозу характеризує міру фіброзу печінки:

F0 – фіброз відсутній;

F1 – фіброз в межах портального тракту (портальний і перипортальний);

F2 – фіброзна (портопортальна) септа;

F3 – фіброзна (портопортальна і портоцентральна) септа з деформацією печінкової часточки;

F4 – «псевдолобулярні острівці» (цироз).

Оцінка вузлів. Гістологічно виділяють монолобулярний цироз печінки (дрібновузловий), мультилобулярний (крупновузловий), мономультилобулярний (змішаний).

Клітини регенераторних вузлів характеризуються малими розмірами, неправильної форми, з інтенсивно базофільною забарвленою протоплазмою, гранулезного типу. Ядро велике, з щільним хроматином. Двоядерні клітини можуть становити до 50 % всього клітинного складу. Іноді важко визначити, чи йде процес регенерації або ж це ракове переродження. Зберігається хаотичне упакування проліферуючих клітин у вузликах. Кровообіг псевдовузлів головним чином відбувається за рахунок артеріальної крові – при морфологічному дослідженні виявляються гілочки печінкової артерії, не супроводжувані гілками

ворітної вени. При оцінці вузлів враховується кількість неправдивих часточок в полі зору, стан гепатоцитів в них.

Оцінка мікроциркуляції. При вивченні корозійних препаратів печінки (наливка протакрилом) виявлено, що по мірі прогресування циротичного процесу відбуваються більш виражені зміни відвідних вен печінки, які, починаючись в їх кінцевих розгалуженнях, в подальшому поширюються на великі стовбури. Відзначається виражена деформація центральних вен аж до утруднення їх візуалізації. Останні розпластані навколо регенераторних псевдолобулярних острівців. Зміни портальних венул залежать від рівня портального блоку – при різкому розширенні венул у складі портальних триад. Має місце переважне ураження відвідного мікросудинного русла печінки, тобто ця ознака може бути непрямою характеристикою переважно постсинусоїдального внутрішньопечінкового блоку.

➤ *Несприятливі морфологічні прогностичні фактори:*

- *Наявність макронодулярного цирозу печінки*
- *Постсинусоїдальний внутрішньопечінковий блок*
- *Зниження кількості гепатоцитів менше 35 %*
- *Широкі фіброзні поля (септи)*

Лапароскопія. При лапароскопії можна візуально оцінити розміри печінки, щільність, колір, структуру.

При макронодулярному цирозі печінка велика строката з вузлуватою поверхнею, червоно-коричневого кольору, розміри вузлів більше 3-5 мм.

При мікронодулярному цирозі печінка від яскраво-червоного до сіро-коричневого кольору, поверхня типу "поганій бруківці", розміри вузлів до 3 мм

При макро-мікронодулярній цирозі зміни з боку печінки включають характеристики як макро-, так і мікронодулярного цирозу.

При біліарному цирозі печінка збільшена в розмірах, охряно-коричневого або зеленого кольору, з гладкою або дрібнозернистою поверхнею.

2.1.5 Диференційна діагностика

Прегепатична форма (під-, допечінкова) портальної гіпертензії.

Обумовлена порушенням ворітного кровотоку на рівні портальної, селезінкової та брижових вен внаслідок різних причин.

Етіологія.

1. Обструкція ворітної вени і її гілок:

1.1. Тромбоз.

Тромбоз ворітних судин виявляється приблизно у половини пацієнтів з клінікою синдрому портальної гіпертензії нециротичного генезу. Патогенетично тромбоз викликається комбінацією місцевих і загальних факторів ризику.

До *місцевих чинників* відносять: *рак* (будь-який орган черевної порожнини); *вогнищеві запальні захворювання* (омфаліт новонароджених, посткатетеризаційний умбіліцит, гострі запальні захворювання органів черевної порожнини – апендицит, панкреатит, проривна виразка, холецистит, туберкульозний лімфаденіт, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, цитомегаловірусна інфекція та ін.); *пошкодження вен портальної системи* (спленектомія, трансплантація печінки, травма черевної порожнини); *портокавальне шунтування* (хірургічне, ендovasкулярне). Тромбогенні ураження портальних трактів можливі при грануломатозних захворюваннях – шистосомоз (запальна реакція на яйця паразита дрібних гілок ворітної вени), саркоїдоз (супроводжується масивним фіброзом), туберкульоз; при аутоімунних захворюваннях

печінки – первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий холангіт. Дія деяких токсичних речовин, що захоплюються ендотеліальними клітинами у просторі Діссе, веде до посиленого фіброгенезу і обструкції дрібних гілок ворітної вени.

Загальні фактори включають вроджені та набуті порушення в системі гемостазу. До вроджених відносять дефіцит природних інгібіторів згортання – дефіцит антитромбіну III, чинників II і V (мутація фактора Лейдена), мутація гена протромбіну. До придбаних – мієлопроліферативні захворювання, антифосфоліпідний синдром, дефіцит протеїнів S і C, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, гіпергомоцистеїнемія, запальні та онкологічні захворювання, застосування пероральних контрацептивів, вагітність та ін.

При тромбозі ворітної вени (ТВВ) місцеві фактори можуть бути ідентифіковані приблизно у 30 % пацієнтів, загальні – у 70 %. Місцеві чинники відіграють більше значення для гострої стадії ТВВ, загальні – для хронічної стадії.

У половини пацієнтів безпосередню причину тромбозу встановити не вдається, однак у більшості з них є різна супутня патологія як гіпотиреоз, цукровий діабет, дерматоміозит, ревматоїдний артрит, ожиріння, метаболічний синдром та ін.

Перебіг і прогноз тромбозів. Встановлено, що гіперкоагуляція пов'язана з прискореною прогресією фіброзу печінки. Тромбін, крім потужної прокоагулянтної дії, має багато клітинних ефектів через активацію печінкових зірчастих клітин, відповідальних за патологічний фіброз. Зниження вмісту антитромбіну, протеїнів C та S, підвищення фактора VIII у хворих з вірусними гепатитами або жировим гепатозом неалкогольного генезу корелює з більш тяжкою стадією фіброзу і прискореної прогресією до цирозу. Гіпергомоцистеїнемія у тих же пацієнтів пов'язана з негативним результатом на противірусне лікування.

Участь печінки в первинній гіпогамаглобулінемії головним чином полягає в розвитку вузлової регенераторної гіперплазії, хронічного холестазу.

1.2. Екстравазальна компресія ворітної вени і її гілок:

- пухлини печінки, жовчних шляхів, підшлункової залози;
- ретроперитонеальний фіброз, що приводить до здавлення ворітної вени;

2. Травма ворітної вени і її гілок: ушкодження портальної вени у 50 % випадків призводить до загибелі хворого, проте в деяких випадках єдиним способом зупинення кровотечі є перев'язка вени.

3. Збільшення спланхнічного кровотоку: ідіопатична спленомегалія.

4. Вроджені аномалії: атрезії ворітної вени та її гілок.

5. Печінково-артеріальні фістули:

- вроджені;
- внаслідок травм, пухлин;
- при гострому ішемічному коліті (на рівні нижньобрижової артерії).

Клініка. Виділяють гостру і хронічну стадію захворювання, які представляють послідовні стадії захворювання, але відрізняються щодо їх лікування.

Гостра стадія характеризується появою болю в животі, лихоманкою, симптомами динамічної кишкової непрохідності та печінкової недостатності.

У *хронічній стадії* можливі розвиток асцити, спленомегалії, кровотеч з варикозно-розширених вен стравоходу і шлунка. Можливо розвиток портальної холангіопатії, яка клінічно нагадує первинний склерозуючий холангіт.

При об'єктивному огляді печінка, як правило, не збільшена (або зменшена в розмірі), безболісна при пальпації, будь-які патогномонічні симптоми відсутні.

За даними УЗ, УЗ-доплерографії специфічні УЗ-ознаки відсутні, відзначається зниження ворітного кровотоку при посиленні артеріального.

Морфологічні зміни в печінці при прегепатичній формі ПГ визначаються величиною портальної перфузії і частіше носять атрофічний характер. Вище рівня перешкоди не розвивається клінічно значимих порушень функції печінки, оскільки її кровопостачання підтримується завдяки збільшенню припливу крові по печінковій артерії (внаслідок розширення її гілок) і розвитку порто-портальних колатералей, які утворюють так звану каверному – кавернозну трансформацію.

Реканалізація параумбілікальних вен не відмічається, що є важливою диференціальною ознакою.

Варикозне розширення вен жовчного міхура та шлунка є специфічними ознаками прегепатичної форми ПГ, зокрема, тромбозу ворітної вени.

Перебіг та прогноз допечінкової форми ПГ.

Зменшення припливу до печінки портальної крові в остаточному підсумку приводить до зниження функціональних резервів печінки, атрофії її та повній відсутності регенераторних процесів у ній. Компенсаторне посилення артеріального припливу до печінки в ряді випадків приводить до нодулярної перебудови структури печінки, що нагадує фокальну вузлову регенераторну гіперплазію.

До основних ускладнень допечінкової форми портальної гіпертензії відносяться кровотеча з варикозно-розширених вен стравоходу та (або) шлунку, асцит, спленомегалія й гіперспленізм.

Постгепатична (над печінкова) форма портальної гіпертензії.

Обумовлена порушенням кровотоку на рівні печінкових вен і нижньої порожнистої вени вище рівня впадіння печінкових вен.

Етіологія.

1. Тромбоз печінкових вен на будь-якому рівні – хвороба Бадда-Кіарі.

2. Нетромботична обструкція печінкових вен або нижньої порожнистої вени до входу в передсердя – синдром Бадда-Кіарі.

3. Патологія нижньої порожнистої вени до входу в передсердя – тромбоз, здавлення, мембрани, інвазія пухлиною та ін.

4. Серцева патологія:

- констриктивний перикардит;

- захворювання, що ведуть до розвитку серцевої недостатності.

Основною причиною надпечінкової форми ПГ, як і допечінкової, є тромбоз. На відміну від тромбозу ворітної вени місцеві фактори залишаються неідентифікованими більш ніж у 95 % хворих, хоча основними можуть бути ті ж, що і при тромбозі ворітної вени. Комбінація декількох причинних факторів виявляється приблизно у 25-44 % пацієнтів.

Клініка. Як і при допечінковій ПГ, виділяють гостру і хронічну стадії.

При гострій формі зазначається раптовий початок, лихоманка, сильні болі у верхній половині живота, жовтяниця. Швидко наростає асцит, що не піддається дії сечогінних засобів і швидко збільшується після лапароцентезу. Печінка збільшена в розмірах, край загострений, різко болючий. Летальність при цій формі становить 90-100 %.

Хронічна форма хвороби за своїми проявами схожа з перебігом цирозу печінки.

Безсимптомні форми складають приблизно 15 % випадків.

Діагностика. Діагноз надпечінкової ПГ, зокрема, синдрому Бадда-Кіарі потрібно завжди мати на увазі у всіх пацієнтів з гострим або хронічним захворюванням печінки, що супроводжуються варикозом та асцитом. При УЗД, УЗ-доплерографії можуть виявлятися гіперехогенний тромб в просвіті судини, зменшення або відсутність кровотоку або гіперехогенний тяж (смуга) на місці однієї (або більше) основних печінкових вен. Печінкова артерія на відміну від підпечінкового блоку невеликого розміру (значно менше норми), калібр її гілок зменшений, вони подовжені і звивисті, створюючи враження про наявність множинних об'ємних утворень. Подібна картина спостерігається при метастазах. Відзначається зниження швидкісних показників кровотоку по печінковій артерії. Характерна наявність великих внутрішньопечінкових або підкапсулярних портовенозних колатералей, що з'єднують портальні судини з діафрагмальними або міжреберними венами, які визначаються в більш ніж у 80 % випадків. Патогномонічним є збільшення хвостатої частки, яка окремо дрениється в нижню порожнисту вену і рідко залучається в тромботичний процес. Хвостата частка печінки гіпертрофується, щоб компенсувати зменшення функціональної паренхіми печінки. Комбінація ультразвукових симптомів "зміни печінкових та/або кавальної вен" і наявність гіпертрофії "хвостатої частки" дозволяють ідентифікувати синдром Бадда-Кіарі практично у 100 % випадків.

"Золотим стандартом" діагностики захворювання є *катетеризація печінкової вени і ангиографія*. Альтернативними методами є контрастна КТ та МРТ.

Зміни у печінці. При огляді печінка гладка, багряного кольору, на розрізі - "мускатний" вид. За даними комп'ютерної томографії, щільність печінки вище щільності навколишнього тканини. В третинній зоні ацинуса виявляють розширені вени, перивенулярні синусоїди, ознаки застою з крововиливами і некрозом. Можливий некроз гепатоцитів зони III. Клітини

крові в просторі Діссе можуть свідчити про наявність кровотоку поза синусоїдів, в обхід венозної обструкції. В пізніх стадіях розвивається фіброз третинної зони (центролобулярний). Визначаються вузлики регенераторної гіперплазії.

Перебіг і прогноз надпечінкової форми ПГ. Порушення відтоку крові по системі печінкових вен веде до розвитку великовузлової трансформації – цирозу печінки («кардіальний» цироз).

Синдром Бадд-Кіарі – потенційно смертельне захворювання. 90 % нелікованих пацієнтів помирають протягом 3,5 років після встановлення діагнозу. Тривалість життя без трансплантації протягом 1, 5 і 10 років становить приблизно 47 %, 28 % і 17 % відповідно. Причинами смерті є діуретикорезистентний асцит, пов'язаний з нирковою недостатністю і кахексією, шлунково-кишкова кровотеча внаслідок портальної гіпертензії, печінкова недостатність. При використанні сучасної стратегії лікування 5-річна виживаність досягає 80 %.

Інтрагепатична (внутрішньопечінкова – пре-, пара- і постсинусоїдальна) **форма портальної гіпертензії.**

Етіологія.

Фіброз: - хронічний гепатит (вірусний, алкогольний, токсичний);
- вроджений печінковий фіброз (нециротичний портальний фіброз).

Вузлові захворювання печінки:

- вузлова регенераторна гіперплазія;
- часткова вузлова трансформація;
- полікістоз печінки; аденоматоз;
- мастоцитоз (синдром активації тучної клітини);
- інфільтрація печінки при гематологічних захворюваннях;
- грануломатоз печінки (шистосомоз, саркоїдоз, туберкульоз та ін.);
- гепатоцелюлярна карцинома.

Клініка. Клініка інтрагепатичної форми портальної гіпертензії багато в чому ідентична цирозу печінки.

Перебіг і прогноз інтрапечінкової форми ПГ.

Облітерація портальних венул призводить до синусоїдальної дилатації, неоангіогенезу (капілярізації) в межах або по периферії портальних трактів, фіброзу портальних трактів, регенеративним змін в часточці за типом вузлової трансформації. Ці гістоархітекторні зміни, можливо, пов'язані з підвищеним артеріальним припливом у відповідній області на фоні обструкції портальних венул. При ізольованому фіброзі портальних трактів, відповідний синдром було названо портальним склерозом (хвороба Банти), в Індії – нециротичним портальним фіброзом, в Японії – ідіоматичною портальною гіпертензією, для якої характерна спленомегалія, гіперспленізм, портальна гіпертензія без оклюзії ворітної та селезінкової вен і патологічних змін з боку печінки. При ангіографічному дослідженні ворітної вени (портограма) відзначається звуження дрібних її гілок і зменшення їх кількості.

При облітерації печінкових вен морфологічні зміни мають подібні ознаки при різних причинах постсинусоїдальної портальної гіпертензії – зниження портального та посилення артеріального кровотоку, чим пояснюється розвиток активної регенерації тканини печінки в областях з підвищеною артеріальною перфузією, що веде до великовузлової трансформації.

2.2 Лікування портальної гіпертензії при цирозі печінки

Виходячи з гемодинамічних характеристик ЦП, основою *патогенетичного лікування* повинна стати нормалізація ворітно-артеріального співвідношення на мікроциркуляторному руслі – тобто

зниження артеріального припливу і збільшення ворітного, однак методів такої корекції на сьогоднішній день не існує.

Виходячи з гемодинамічних характеристик синдрому портальної гіпертензії основою *патогенетичного лікування* повинно бути збільшення (поліпшення) портальної перфузії і зменшення обсягу вісцерального кровообігу.

Особливості мікро- і макрогемодинаміки визначають неефективність етіотропної терапії цирозу печінки – противірусної, антифіброзної, клітинної терапії, стимуляції регенерації. Прогрес медикаментозного лікування, що намітився в останні десятиліття, заснований на цілеспрямованій *корекції порушень МЦР*:

- гальмування артеріального ангиогенезу (*сорафеніб*);
- трансплантація синусоїдальних ендотеліальних клітин;
- тривала антикоагулянтна терапія.

Основним методом радикального лікування ЦП і, відповідно, синдрому портальної гіпертензії є трансплантація печінки. Однак, в силу різних причин економічного, соціального і медичного характеру, не у всіх хворих є можливість для виконання своєчасної операції. У зв'язку з дефіцитом донорських органів актуальною є проблема раціонального розподілу донорської печінки. Декомпенсація захворювання не дозволяє багатьом потенційним пацієнтам дожити до радикального лікування, у зв'язку з чим виникає проблема першочерговості показань до трансплантації і підготовки до неї на етапі очікування донорської печінки. У процесі формування листа очікування трансплантації печінки, важливою проблемою є визначення швидкості прогресування хвороби, щоб розділяти пацієнтів, які потребують трансплантації і тих, де достатня тривалість життя може бути забезпечена паліативними заходами. При цьому жодна з прогностичних шкал не дозволяє повністю оцінити тяжкість стану і ризик летального результату у хворих на цироз печінки.

2.2.1 Медикаментозна терапія.

1. *Створення функціонального спокою для печінки* – базисна терапія.

Препарати лактулози (дюфалак, нормазе, лактувіт). Лактулоза є синтетичним дисахаридом. Не гідролізується повністю в порожнистій кишці, переходить в товсту, де під впливом мікрофлори розщеплюється з утворенням кислих продуктів. При зниженні рН до 6,5-6,0 пригнічується ріст мікрофлори, що утворює аміак, а також знижується всмоктування інших токсичних продуктів.

Антибіотикотерапія. Антибіотикотерапія рекомендується усім хворим з моменту надходження в цілях профілактики бактеріальної транслокації і зниження ендотоксинової агресії. На даний час, найбільш досліджені пероральні фторхінолони (ципрофлоксацин по 750 мг 2 рази в день, норфлоксацин по 400 мг/день), цефотаксим (2 мг 2-4 рази на день) і амоксицилін/клавуланат (200 мг 3 рази/день), які призводять до селективної кишкової дезактивації не викликаючи гемодинамічних відхилень у пацієнтів з цирозом печінки. При цьому ряд незалежних досліджень критично оцінюють клінічну ефективність антибактеріальних препаратів, особливо в профілактичних цілях. Було показано, що антибактеріальна деконтамінація кишечника не впливає на рівень ендотоксину в крові та, тим самим, не сприяє нормалізації гемодинамічних розладів і зниженню портального тиску як в експерименті, так і у хворих на ЦП. Існує думка, що при захворюваннях, які супроводжуються дисбактеріозом товстої кишки, антибактеріальні препарати взагалі не показані, а хворим з безсимптомним дисбактеріозом взагалі ніяке спеціальне лікування не потребується. Слід враховувати також і пряму або ідеосинкретивну гепатотоксичну дію антибактеріальних препаратів, що може погіршити клінічний перебіг цирозу печінки. Тому, рекомендуються розробки інших підходів до впливу на кишковий мікробіоценоз, а саме:

використання бактеріофагів з вузькою спрямованістю дії щодо відповідних видів мікробів, про - і пребіотиків як окремо, так і в поєднанні один з одним.

Про-, пребіотики. Пробиотики сприяють нормалізації обмінних процесів, імунної реактивності, синтезують відсутні амінокислоти, вітаміни, мають детоксикаційні властивості.

Препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК): урсолізін, хенофальк, урсофальк, хенодіол. Покращуючи ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот, урсодезоксихолева кислота зменшує функціональне навантаження на гепатоцити. Знижується вірогідність розвитку синусоїдальної дисфункції.

Додатково призначаються амінокислотні суміші, жирові емульсії, адаптовані до печінки, глюкоза, вітаміни та ін.

2. Корекція мікроциркуляторного русла печінки.

Препарати соматостатину (стиламін, сандостатин, укреостатин) викликають розширення синусоїдів. *Стиламін* (Італія) – циклічний 14-амінокислотний пептид, який за своєю структурою і дією схожий з природним соматостатином. Вводиться внутрішньовенно (в/в) струминово, повільно в кількості 250 мкг, потім у вигляді безперервної інфузії, розведений в ізотонічному розчині натрію хлориду зі швидкістю 250 мкг/год (3,5 мкг/кг/год). *Сандостатин* (октреотид) – октапептид, який є синтетичним аналогом соматостатину з більш довгим періодом напіврозпаду. Оптимальні дози достатньо не визначені. Зазвичай, призначається як початковий болюс 50 мкг (0,05 мг). Потім до 25-50 мкг/год у вигляді безперервної в/в інфузії протягом п'яти днів. Може призначатися підшкірно по 100 мкг тричі на день зі збільшенням дози до 200 мкг протягом тривалого часу (до 1 місяця). З обережністю призначається при наявності синдрому цитолізу, що проявляється підвищенням рівнів білірубину і трансаміназ.

Нітрати (нітрогліцерин, нітропрурид натрію). Точний механізм дії нітратів неясний, але вони можуть діяти за допомогою збільшеного внутрішньопечінкового виробництва оксиду азоту, викликаючи розширення синусоїдів. Побічним ефектом, що визначає обмеження їх застосування, є гіпотензивний ефект нітратів, що може призвести до активації вазоактивних систем, що в свою чергу може призвести до затримки води і натрію і, як слідство, збільшення ОЦК і ворітного тиску.

Ендотеліопротектори:

- *Антиоксиданти:* вітаміни С, Е, ацетилцистеїн.

- *Пентоксифілін.* Пентоксифілін (похідні ксантину), є відомим супресором фактора некрозу пухлини (ФНП - α), який продукується при запаленні. Тривалість і оптимальні дози чітко не визначені. Короткотривале (4 тижні) призначення пентоксифіліну по 400 мг перорально тричі на день, показало свою ефективність в запобіганні розвитку гепаторенального синдрому у хворих на ЦП, зокрема, алкогольного генезу. Тривалий прийом пентоксифіліну (по 400 мг два-три рази на день протягом року) пов'язаний зі зниженням частоти ускладнень ЦП.

- *Венотоніки:* цикло3форте, детралекс, флебодіа.

- До перспективних напрямків відносять використання інгібіторів редуктази НМГ-СоА (статини – симвастатин, аторвастатин), які надають розслаблюючий ефект на синусоїди через вплив на синусоїдальні і зірчасті клітини (оксид азоту залежний механізм), аналогів простагландину А2 (простагландин Е1, ізапреналін, вазопростан), що знижують внутрішньопечінковий судинний опір за рахунок безпосереднього впливу на синусоїди.

3. Корекція вісцерального мікроциркуляторного руслу.

Вазоконстриктори. Використання вісцеральних вазоконстрикторів на сьогоднішній день вважається найбільш патогенетично обґрунтованим

методом лікування пацієнтів з декомпенсованим перебігом портальної гіпертензії. Фармакодинаміка вазоконстрикторів, до яких відносять аналоги вазопресину, визначається звуженням вісцеральних артерій і розширенням периферичних, зокрема, ниркових.

Терліпресин. Вводиться внутрішньовенне болюсно по 0,5-1,0 мг кожні 4-6 годин або крапельно по 2 мг/добу. При відсутності ефекту початкова доза препарату подвоюється. Максимальна доза терліпресина становить 2 мг при внутрішньовенному болюсному введенні або 12 мг/добу при безперервному крапельному введенні. Звичайна тривалість терапії становить 5-15 днів. При порівнянні струминного й крапельного введення терліпресина, перевага віддається останньому. Оптимальним вважається комбінація терліпресина з альбуміном. До побічних ефектів терліпресина відносяться, головним чином, серцево-судинні або ішемічні ускладнення внаслідок сильної судинозвужувальної дії не тільки на судини нирок, але й шкіри, м'язів, серця, які можуть бути мінімізовані стартовою терапією з більш низькими дозами, зниженням швидкості введення препарату та суворому спостереженні за пацієнтом протягом лікування.

Критерій ефективності терліпресина (вазоконстрикторів). Показано, що у хворих, які відповіли на терапію, виживання вище, ніж у тих, що не відповіли на неї. Однак лише третина пацієнтів відповідають на лікування вісцеральними вазоконстрикторами. Причини цього невідомі. Незалежними прогностичними критеріями ефективності терліпресина є вік хворих, стан серцево-судинної системи (наявність циротичної кардіоміопатії), показники білірубіну менше 10 мг/дл (170 мкмоль/л), нижчий вміст креатиніну, збільшення систолічного тиску більше ніж на 5 мм рт. ст протягом 3 діб прийому препарату. Крім того, є попередні дані, які показують, що бактеріальна транслокація і ендотоксемія можуть знижувати ефективність терліпресина. Так само має значення часовий фактор – чим раніше розпочато лікування, тим ефективність його вища.

Інші вазоконстриктори включають альфа-адреноміметики, такі як мидодрин і норепінефрін (норадреналін). Ряд досліджень повідомляють про їхню ефективність та безпеку, але інформація щодо їх клінічного використання обмежена.

Альбумін. Тривале призначення альбуміну збільшує виживання у хворих з декомпенсованим перебігом ЦП. Вважають, що позитивний ефект альбуміну пов'язаний не тільки зі здатністю підвищувати ефективний ОЦК, але й з прямою вазоконстрикторною дією на вісцеральні судини, що нормалізує гемодинамічний дисбаланс. Рекомендуються різні режими введення альбуміну у вигляді 10-20 % розчину: від 10-20 г/добу до 20-40 г/добу щодня протягом 2-3 тижнів; по 50 г/добу три рази в тиждень; один раз в тиждень тривало. Однак чіткі рекомендації не вироблені.

Неселективні бета-адреноблокатори (пропранолон, надолол, карведилол). Неселективні бета-блокатори викликають констрикцію вісцеральних судин за рахунок впливу переважно на β_1 - адренорецептори, знижуючи приплив ворітної крові, зменшують серцевий викид, знижують кровотік по печінковій артерії. Однак використання неселективних бета-блокаторів має багато побічних ефектів і неефективно (навіть шкідливо) при декомпенсованому перебігу ЦП.

- *Основною медикаментозного лікування декомпенсованого ЦП вважається поєднання терліпрессина, сандостатина і альбуміну.*

2.2.2 Хірургічне лікування

Більш ніж за столітню історію було запропоновано понад 200 оперативних втручань при ЦП, іноді протилежних за своєю дією – декомпресія портальної системи і роз'єднання колатералів, посилення артеріального притоку до печінки і редукція артеріального кровотоку.

Абсолютна більшість з них сьогодні представляють чисто історичний інтерес.

Усі хірургічні методи спрямовані на корекцію позапечінкових проявів цирозу, не впливаючи на патологічні процеси в самій печінці та, відповідно, не усуваючи основних причин розвитку ускладнень ЦП. При цьому результати операцій в більшості своїй погіршують печінкову мікрогемодинамику, негативно впливаючи на перебіг основного захворювання. Тому не рекомендується хірургічне лікування хворим в компенсованій стадії. При декомпенсованій стадії показанням до хірургічного лікування є ускладнення цирозу печінки (ШКК, рефрактерний асцит), коли без хірургічного втручання тривалість життя знижується. При цьому ведення таких пацієнтів повинно змінитися від вичікувальної тактики, коли пацієнти надходять з ускладненнями, до профілактики цих ускладнень з метою продовження життя хворих на етапі підготовки та відбору до трансплантації донорського органу. Вибір операції має ґрунтуватися на характеристиках макрогемодинамики (стан ворітного та артеріального кровотоку) і ступеня функціональної недостатності печінки. Альтернативою порожнинним операціям стають мініінвазивні технології – лапароскопічні, ендоскопічні, ендоваскулярні, які мають свої як позитивні, так і негативні сторони. Однак вибір конкретного втручання, показання та протипоказання до них не визначені.

Операції портокавального шунтування.

Зниження портального тиску на 25 % забезпечує регресію варикозних вен і профілактику стравохідно-шлункових кровотеч у віддаленому періоді. Серед великої кількості шунтуючих операцій можна виділити три основних типи: тотальне, селективне і парціальне шунтування. На сьогоднішній день доведена безперечна перевага селективних портокавальних анастомозів і дозованих до 8-10 мм (парціальних) шунтів, що дозволяють зробити в певній мірі ізольовану

(достатню для профілактики кровотеч із ВРВ) декомпресію портальної системи при мінімальному зниженні центрального портального кровотоку.

До них відносять:

- дистальний спленоренальний анастомоз (ДСРА);
- Н-образні портокавальні анастомози з використанням синтетичних або аутовенозних вставок діаметром не більше 10 мм, використання манжети обмежувача;
- селективний мезентерикооварико анастомоз між нижньою брижовою веною і веною яєчника (яєчка) та ін.

Однак застосування шунтуючих операцій при цирозі печінки багато у чому лімітовано великим ризиком розвитку печінкової енцефалопатії і печінково-клітинної недостатності в післяопераційному періоді. Провідною причиною цих станів вважається редукція центрального портального кровотоку (портальної перфузії печінки), яка неминуче виникає в різні терміни післяопераційного періоду з подальшим погіршенням функції гепатоцитів за рахунок посилення гіпоксії клітини. Вивчення віддалених результатів портокавальних анастомозів не показало їх перевагу щодо виживаності та профілактики ускладнень порівняно з медикаментозною терапією або використанням мініінвазивних методів лікування.

- *Виходячи з гемодинамічних характеристик портальної гіпертензії портокавальне шунтування не покращує портальну перфузію печінки (знижує її) і не зменшує обсяг вісцерального об'єму крові (перерозподіляє її в загальний кровотік) – тобто не є патогенетичним методом лікування.*

Установка транс'югулярного внутрішньопечінкового портосистемного шунта (transjugular intragepatic portosystemic shunt –

TIPS). Установка TIPS є мініівазивна альтернатива хірургічному лікуванню. Переваги його полягають у розширенні показань для портокавального шунтування, малої травматичності, адекватної корекції портального тиску, що дозволяє зробити портосистемне шунтування набагато більш безпечним та швидким. На думку більшості авторів, за гемодинамічними показниками TIPS співставне з селективними портокавальними анастомозами і дозволяє знизити тиск у ворітній вені у середньому на 50 %. Технічно установка TIPS можлива більш ніж у 90 % випадків.

Показанням до TIPS є профілактика рецидивної кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу та рефрактерного асциту. Ряд досліджень відзначають ефективність TIPS при портальній гастропатії, рефрактерному гідротораксі, гепаторенальному та гепатопульмонарному синдромах.

Проте, відзначаючи ефективність транспечінкового шунтування в зниженні ворітного тиску, TIPS, як і хірургічні портокавальні анастомози, погіршує печінковий та спланхнатичний кровотік, сприяє збільшенню тиску у легеневій артерії, що може призвести до набряку легень і серцевої недостатності. TIPS збільшує серцеве переднавантаження та може посилити серцеву недостатність у пацієнтів зі супутньою ішемічною хворобою серця. Як і при хірургічному шунтуванні, зниження портальної перфузії при TIPS, призводить до більш частого розвитку помірної та тяжкої енцефалопатії, яка зустрічається більш ніж у 25 % пацієнтів; ризик вище у хворих старіше 60 років. До того ж висока частота стенозу і оклюзії стента можуть повністю нівелювати позитивні ефекти транспечінкового шунтування.

Протипоказаннями до стентування є енцефалопатія, гіпербілірубінемія, клас С за Чайлд-П'ю, серцево-легенева недостатність, портопульмонарна гіпертензія, літній вік, тромбоз брижових судин,

розширення внутрішньопечінкових жовчних проток, полікістоз печінки. Відносними протипоказаннями є гепатома, особливо центрального розташування, обструкція усіх печінкових вен, тромбоз ворітної вени, виражена коагулопатія, тромбоцитопенія менше 20×10^9 /мл, помірна легенева гіпертензія. Як і оперативне шунтування, транспечінкове стентування не рекомендується в профілактичних цілях.

Оскільки дослідження з TIPS тривають (враховуються серцева функція, стадія захворювання та ін.), удосконалюються методики маніпуляції (відмічені переваги стентування через ліву гілку портальної вени, ніж через праву), поліпшуються конструкції самих стентів (спеціальні покриття), то можна очікувати й поліпшення результатів лікування, розширення показань до його застосування.

Роз'єднувальні операції.

Роз'єднувальні операції спрямовані на азигопортальне роз'єднання варикозно-розширених вен стравоходу.

У Росії широке поширення отримала операція М.Д. Паціори – гастротомія з прошиванням ВРВ абдомінального відділу стравоходу та кардіального відділу шлунка, деваскуляризація проксимального відділу шлунка.

В Узбекистані віддають перевагу циркулярному прошиванню шлунка за Баїровим або проксимальній мобілізації шлунка до стравоходу, прошиванню стінок шлунка на межі кардіального і фундального відділів з наступним накладенням гастро-гастроанастомоза.

В останні роки перевага віддається операції Сігіура (Sigiura) – деваскуляризація нижньої третини стравоходу, кардіального відділу шлунка, селективна проксимальна ваготомія, спленектомія і трансекція стравоходу на рівні діафрагми з подальшим з'єднанням стінок органу з допомогою зшиваючого апарату.

При ізольованому ВРВ стравоходу і наявності недостатності кардії або рефлюкс-езофагіту рекомендується роз'єднувальну операцію комбінувати з формуванням арефлюксного клапана.

При переважній локалізації ВРВ в кардіальному відділі шлунка рекомендується виконувати резекцію проксимального відділу шлунка і дистальної частини стравоходу з формуванням «штучної кардії».

Негативними моментами роз'єднувальних операцій є підвищення тиску у ворітній вені в середньому на 80-85 мм водного стовпа, формування ВРВ в тілі та дні шлунка, прогресування гастропатії. Частота виникнення рецидиву кровотечі залишається досить високою, проте є й безперечні переваги в плані збереження портальної перфузії печінки. Порівнюючи результати роз'єднувальних операцій і портокавального шунтування з метою профілактики шлунково-кишкової кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу і шлунка, ризик рецидиву кровотечі при роз'єднувальних операціях більш високий, але частота розвитку енцефалопатії у післяопераційному періоді при цьому менше, такі хворі частіше переживають 5-річний термін. Однією з причин цього є відносно збережена портальна перфузія печінки.

Роз'єднувальна операція є операцією вибору у хворих з функціональним класом В, а шунтуюча – з класом А за Чайлд-П'ю. Поєднання шунтуючих операцій за допомогою анастомозів малого діаметра і роз'єднувальних більш ефективно знижає рецидив кровотечі із ВРВ, значно покращуючи виживання.

- *Виходячи з гемодинамічних характеристик портальної гіпертензії, роз'єднувальні операції не покращують портальну перфузію печінки (на відміну від шунтуючих операцій не знижують її) і не зменшують обсяг вісцерального об'єму крові*

(на відміну від шунтуючих операцій збільшують його) – тобто не є патогенетичним методом лікування.

Ендоскопічне лікування. Ендоскопічні втручання – є мініінвазивна альтернатива роз'єднувальним операціями. Вони дають можливість використовувати різні методи азігопортального роз'єднання – склерозування варикозних вен стравоходу, лігування їх, введення клейових композитів, стентування. До того ж ендоскопія дозволяє зупинити кровотечу з ВРВ використовуючи додатково діатермокоагуляцію, лазерну фотокоагуляцію та ін.

1. **Склеротерапія.** Ендоскопічна склеротерапія спрямована на облітерацію варикозно-розширених вен стравоходу. Метод розрізняється по техніці введення склерозируючого речовини:

а) внутришньовузлове склерозування, при якому склерозуючий препарат вводять безпосередньо в варикозно-розширений вузол;

б) паравузлове склерозування, при якому склерозант вводять в підслизовий шар з декількох точок поруч з варикозно-розширеною веною;

в) комбінований метод – використання комбінацій внутришньо- та паравузлової склеротерапії.

Для склерозування використовуються етоксисклерол (1 % та 3 %), тромбовар, полідоканол, тетрадецилсульфат натрію, етополамина ацетат.

Склеротерапія, за даними деяких авторів, дозволяє зупинити кровотечу з ВРВ стравоходу у 80-90 % хворих, її використання є методом вибору при вторинній профілактиці кровотеч. Тим не менш, це ніяк не відображається на показниках смертності. Рецидив кровотечі після ендоскопічної склеротерапії спостерігається у 50 % хворих, розвиток ускладнень самої маніпуляції (виразка слизової, стриктури, рухові порушення стравоходу, перфорація стравоходу, медіастиніт, кровотеча, тромбоз ворітної вени) у 50-70 %, летальність після маніпуляції становить

15-20 %. Рецидив варикозу зустрічається майже у 40 % пацієнтів протягом року після успішного склерозування. Порівняльний аналіз застосування вазоактивних препаратів і склеротерапії не показав статистично істотних відмінностей при невідкладному склерозуванні, як у першочерговому лікуванні, так і у відношенні ризику повторних кровотеч та виживання. Комбінована терапія значно покращує результати лікування. Ці дані стали предметом дискусії про показання до застосування склеротерапії для профілактики першої кровотечі і стали обмеженням до її широкого застосування.

➤ *Показанням до ендоскопічного склерозування є неефективність фармакологічного лікування.*

Лігування. Ендоскопічне лігування за своєю ефективністю можна порівняти зі склеротерапією, однак частота ранніх ускладнень при лігуванні істотно нижче. Виконання ендоскопічного лігування виправдано при триваючій кровотечі з ВРВ стравоходу, коли є непереносимість медикаментозної терапії або при наявності протипоказань до її застосування.

Ендоскопічне використання клею. Ендоскопічне введення клею (N-бутіл-2-ціанакрилат) рекомендується при гострій кровотечі з ізольованого варикозного розширення вен шлунка або стравоходу, де варикоз переходить на кардіальний відділ шлунка. Використанням клеїв більш ефективно, ніж склерозування або лігування при триваючій кровотечі. Первинна профілактика кровотеч з ВРВ при використанні клею більш ефективна, ніж бета-блокатори, тому може рекомендуватися у хворих з великим варикозом і високим ризиком кровотечі.

Стентування стравоходу. Стентування стравоходу саморозширюючимся стравохідним стентом є ендоскопічним методом,

запропонованим в останні роки для лікування кровотечі стравоходу, яке триває, як безпечна і надійна альтернатива балонної тампонаді. Однак, на сьогоднішній день немає достатньої кількості досліджень, що підтверджують ефективність та безпеку методу.

Операції, спрямовані на зменшення припливу крові в портальну систему

Спленектомія. З операцій, спрямованих на зменшення припливу крові у портальну систему, основне місце займає спленектомія. З моменту пропозиції G. Vanti (1894), який вважав спленектомію методом лікування цирозу печінки, ця операція набула широкого розповсюдження при портальній гіпертензії. У подальшому ставлення до спленектомії у хворих на ЦП змінювалося.

Противники спленектомії вказують на високий ризик серйозних ускладнень при видаленні селезінки. Зокрема, на розвиток тромбозу системи ворітної вени, інтраопераційні ускладнення – крововилив, пошкодження хвоста підшлункової залози, інфекції.

Дослідження останніх десятиліть розкрили безліч фактів, що дозволяють по-новому інтерпретувати ідеї G. Vanti.

- Спленектомія зменшує приплив крові в портальну систему, викликаючи зниження ворітного тиску. У багатьох пацієнтів після спленектомії відзначається облітерація варикозних вен шлунка та зменшення ступеня розширення вен стравоходу, що дозволяє безпечно провести в подальшому ендоскопічне лікування.

- При поєднанні спленоменгальї з синдромом гіперспленізму спленектомія нормалізує показники периферичної крові. У пацієнтів з ЦП внаслідок вірусного гепатиту «С» спленектомія дозволяє провести адекватну противірусну терапію і потенційно уникнути трансплантації.

- Спленектомія покращує функцію печінки у пацієнтів з ЦП, що пов'язують з позитивним впливом на регенераторні процеси тромбоцитів.

- Деякими авторами рекомендується азігопортальне роз'єднання в комбінації зі спленектомією, що, на їхню думку, знижує симптоми енцефалопатії за рахунок зниження портального тиску й зменшення припливу ворітної крові в загальний кровотік через портокавальні колатералі. Зокрема, операція Сігіура (Sugiura) включає обов'язковий етап операції спленектомії.

- Після спленектомії відзначається стійке зникнення асцити.

З інших операцій, які зменшують обсяг вісцерального кровообігу, пропонувалися резекція ділянки тонкої кишки, перев'язка нижньої брижової артерії, однак вони не знайшли свого застосування.

Рентгеноендоваскулярні методи лікування

Методи ендоваскулярного лікування отримали початковий розвиток у 1974 р., коли А. Lunderquist і L.Vang вперше виконали ендоваскулярну емболізацію шлункових вен транс'югулярним доступом. З тих пір у багатьох спеціалізованих клініках широко застосовують цей метод для лікування синдрому портальної гіпертензії та його ускладнень. Емболізуючими засобами можуть бути згустки крові хворого, синтетичні полімери (препарати желатину, тefлоновий фетр, поліпропіленові емболи), металеві спіралі Гіантурко. Застосовується емболізація гілок черевного стовбура, лівої шлункової вени та їх поєднання.

Емболізація селезінкової артерії (ЕСА). Механічна редукція артеріального кровотоку методом оклюзії селезінкової артерії рекомендується для зниження портального тиску, купірування спленомегалії та явищ гіперспленізму. Ряд авторів пропонують ЕСА для лікування асцити. Зниження припливу селезінкової крові в ворітну вену сприяє зниженню в ній тиску на 20 %. Позитивні ефекти проявляються

підвищенням кількості клітин периферичної крові, зменшенням об'єму селезінки, ліквідацією набряково-асцитичного синдрому, поліпшенням мікроциркуляції слизової шлунка, зниженням ризику стравохідно-шлункової кровотечі. При цьому внаслідок непрямой артеріалізації печінки за рахунок її перерозподілу збільшується загальний печінковий кровотік. Умовами для виконання ЕСА є збільшення діаметра селезінкової артерії, лінійної та об'ємної швидкостей в ній.

Негативними моментами ЕСА є значна частота незадовільних результатів у віддаленому періоді, що пояснюється нетривалим декомпресійним ефектом емболізації внаслідок реканалізації артерії, формуванням колатералей до селезінки. При виконанні маніпуляції у декомпенсованої стадії захворювання можливі важкі ускладнення у вигляді абсцесу селезінки, сепсису, портального тромбозу, пневмонії, що ведуть до високої летальності (до 7-12 %). Ізольована ЕСА не робить істотного впливу на величину портального тиску. Збільшення припливу артеріальної крові до печінки при не ліквідованому блоці ворітного кровотоку веде до ще більшого підвищення тиску в портальній системі.

Таким чином, емболізація селезінкової артерії не може використовуватися як самостійний метод лікування синдрому портальної гіпертензії у хворих на ЦП.

Емболізація печінкової артерії (ЕПА). У 60-70-ті роки минулого століття лігування печінкової артерії широко використовувалося в арсеналі хірургічного лікування хворих на ЦП. У здорової людини лігування лише на рівні загальної печінкової артерії сумісне з життям, в той час як у хворих на ЦП можна перев'язувати і власну печінкову артерію без ризику для життя пацієнта, і саме при такому варіанті лігування спостерігається терапевтичний ефект. У хворих гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) при відсутності цирозу хіміоемболізація печінкової артерії асоціюється з

ішемічними ушкодженнями паренхіми і жовчовивідної системи. У хворих же з ГЦК на фоні цирозу печінки такий зв'язок відсутній

У механізмі дії ЕПА є деяка відмінність від простої перев'язки печінкової артерії. Воно полягає в тому, що хірургічній перев'язці доступний тільки магістральний стовбур загальної або власної печінкової артерії. Дистальніше лігатури прохідність артеріального стовбура та гілок, що від нього відходять зберігається. Враховуючи непередбачуваність артеріального кровопостачання печінки, можливе відновлення адекватного компенсаторного кровопостачання органу після перев'язки печінкової артерії, внаслідок чого операція дає лише тимчасовий ефект. У той же час поєднання проксимальної і периферичної ендоваскулярної оклюзії – паренхиматозно-стовбура емболізація – дозволяє досягти тотальної артеріальної деваскуляризації органу. Можлива гіпоксія гепатоцитів при цьому компенсується збільшеною екстракцією кисню з портальної крові.

Позитивними моментами ЕПА є зниження припливу артеріальної крові до печінки (до вузлів регенератів); поліпшення портальної перфузії; поліпшення органної лімфодинаміки. Умовами для виконання емболізації печінкової артерії є розширення стовбура печінкової артерії із збільшенням лінійної та об'ємної швидкостей в ній. Основним показанням до ЕПА при ЦП є наявність резистентного асцити. Протипоказаннями – активний цитоліз, тромбоз ворітної вени, печінково-ниркова недостатність, стійка тривала артеріальна гіпотензія.

Емболізація лівої шлункової артерії. При кровотечах із варикозно-розширених вен або її загрози застосовують оклюзію лівої шлункової артерії. Як правило, застосовується в доповнення до емболізації печінкової або селезінкової артерій.

Черезшкірна черезпечінкова емболізація лівої шлункової вени. Перспективним є черезшкірна черезпечінкова емболізація лівої шлункової вени. Рекомендується як тимчасовий захід у тяжких хворих на

висоті кровотечі. Не рекомендується в профілактичних цілях у вигляді високої частоти рецидивів та зниження показників виживаності.

Проблема вибору оптимального і найбільш досконалого методу хірургічного лікування хворих на ЦП далека від розв'язки. Критеріями вибору є стадія цирозу печінки (компенсована чи декомпенсована), характер ускладнень, локалізація варикозно-розширених вен і ступінь їх розширення, стан портопечінкової гемодинаміки, функціональний стан печінки, клінічна вираженість печінкової енцефалопатії та ін. При цьому хірургічне лікування повинно бути не заключним етапом безуспішного консервативного лікування, а одним з ланок комплексної терапії. Тільки правильно обрана лікувальна тактика та вчасно виконана операція можуть істотно вплинути на прогноз.

2.2.3 Лікування допечінкової форми портальної гіпертензії

Тромбоз ворітної вени.

Консервативне лікування.

Антикоагулянтна терапія. Основою медикаментозного лікування тромбозу ворітної вени (ТВВ) є антикоагулянтна терапія.

При гострому тромбозі негайно розпочата терапія тривалістю до 6 місяців пов'язана з повним відновленням просвіту у 50 % пацієнтів, частковим відновленням просвіту приблизно у 40 % пацієнтів і відсутністю відновлення просвіту у 10 % пацієнтів. При наявності тромбофілічних станів такі пацієнти в подальшому повинні отримувати препарати проти згортання постійно під контролем показників коагулограми.

Терапія хронічного ТВВ включає три напрямки:

- профілактика та лікування шлунково-кишкової кровотечі;
- профілактика та лікування поточного тромбозу;
- лікування портальної холангіопатії.

Терапія антикоагулянтами значно зменшує ризик поточного тромбозу, частоту розвитку шлунково-кишкових кровотеч і відсоток летальності.

Фібриноліз. Результати системного або локального (із застосуванням ендovasкулярних технологій) тромболізису при гострому тромбозі ворітної вени у хворих характеризуються низьким відсотком відновлення просвіту вени і високим рівнем геморагічних ускладнень. Тому, на сьогоднішній день, немає ніяких даних, щоб активно рекомендувати цей метод лікування.

Транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування. Мета TIPS полягає в тому, щоб зробити реканалізацію портальної вени і, згодом, запобігти подальшому поширенню тромбу, відновлюючи портальний кровотік. Здійснимість TIPS змінюється відповідно поширеності тромбозу та, за деякими даними, становить від 70 % до 100 %. Невдачі можуть бути пов'язані з відсутністю прохідності внутрішньопечінкових гілок портальної вени, фіброзним переродженням вени і поширеністю тромбу на верхню брижову вену. У довгостроковій перспективі, частота дисфункції шунта та/або його тромбування коливається від 21 % до 38 %.

Хірургічне лікування.

Тромбектомія. Основним показанням до тромбектомії є неповний тромбоз ворітної вени. У деяких пацієнтів тромбектомія можлива і при повному тромбозі. Однак при фіброзній трансформації вени, поширенні тромбу на брижові судини операція може бути нездійсненна.

Портокавальне шунтування. Операція портокавального шунтування у хворих з тромбозом ворітної вени може бути методом вибору. Результати її визначаються відносною збереженістю ворітного кровотоку та функціональним станом печінки.

Порто-портальне шунтування. Порто-портальне шунтування є найбільш оптимальним методом хірургічного лікування, оскільки дозволяє відновити адекватну портальну перфузію печінки. Анастомоз накладається між брижовими і внутрішньопечінковими ворітними судинами – нижче і вище місця перешкоди. Використовується аутовенозна вставка (велика підшкірна вена стегна) або синтетичний протез.

2.2.4 Лікування надпечінкової форми портальної гіпертензії

Синдром Бадда-Кіарі.

Антикоагулянтна терапія.

Тромболізис. Системний та контактний при катетеризації печінкових вен під час қаваграфії.

Ангіопластика і стентування. Черезшкірна ангіопластика зазвичай виконується через трансвенозний доступ з або без вставки стента. При протяжної ділянці звуження, повної обструкції печінкової вени застосовується транспечінковий доступ зі стентуванням ураженої ділянки. Обов'язковим у післяопераційному періоді є тривале призначення антикоагулянтів.

Портосистемне шунтування. Статистичний аналіз показав незадовільні результати шунтуючих операцій, що дає підставу не рекомендувати їх у хворих з синдромом Бадда-Кіарі.

Транс'югулярний внутрішньопечінковий портосистемний шунт. Використання транспеченочного шунтування покращило результати лікування надпечінкової форми ПГ. У хворих з синдромом Бадда-Кіарі 5-річна виживаність при TIPS підвищилася від 45 % до 71 %. Дисфункція TIPS була набагато нижче при використанні стентів, покритих політетрафлюороетиленом (PTFE).

Трансплантація печінки. Єдиний метод лікування, що дозволяє знизити смертність при синдромі Бадда-Кіарі – пересадка печінки,

показанням до якої є відсутність позитивного результату від антикоагулянтної терапії, ангіопластики і TIPS. П'ятирічна виживаність після трансплантації становить понад 60 %.

Однак є повідомлення, що після пересадки печінки синдром Бадда-Кіарі рецидивує у 20 % пацієнтів, тому такі хворі потребують постійної антикоагулянтної терапії.

Контрольні тестові завдання

1. Хворий скаржиться на слабкість, тяжкість, тягучі, постійні болі в правому підребер'ї. При огляді пальпується збільшена селезінка, печінка звичайних розмірів, є асцит. Після ретельного збору анамнезу лікар припускає позапечінкову форму портальної гіпертензії. На підставі яких анамнестичних даних можна запідозрити наявність позапечінкової портальної гіпертензії?

А. Збільшення селезінки з моменту народження або з раннього дитячого віку.

Б. Пупковий сепсис.

С. Травма черевної порожнини.

Д. Нагноювальні процеси в черевній порожнині.

Є. Все перераховане.

2. Основні методи діагностики портальної гіпертензії:

А. ФГДС, ангіографія, портоманометрія.

Б. Рентгеноскопія стравоходу та черевної порожнини.

С. УЗД, комп'ютерна томографія.

Д. Реовазографія печінки, қаваграфія.

Е. Лапароскопічна біопсія печінки.

3. Хворий оперований в плановому порядку з приводу портальної гіпертензії, варикозного розширення вен стравоходу. Після накладення портокавального анастомозу розвинулася клініка енцефалопатії. Чим обумовлені явища енцефалопатії у хворих після даної операції?

- А. Прийомом великої кількості білкової їжі.
- Б. Аміачної інтоксикацією.
- С. Кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.
- Д. Фізичним навантаженням.
- Е. Усім перерахованим.

4. Синдром Бадда-Кіарі виникає при тромбозі:

- А. Печінкової артерії.
- Б. Печінкових вен.
- С. Ворітної вени.
- Д. Верхньої брижової вени.
- Е. Верхньої порожнистої вени.

5. Пілефлебіт позначає:

- А. Тромбоз гемороїдальних вузлів.
- Б. Тромбофлебіт нижньої порожнистої вени.
- С. Септичний тромбофлебіт ворітної вени.
- Д. Тромбоз печінкової артерії.
- Е. Внутрішньопечінкова портальна гіпертензія.

6. Основні клінічні прояви портальної гіпертензії:

- А. Варикозне розширення вен стравоходу, спленомегалія, асцит, вторинний геморой.
- Б. Жовтяниця, варикозне розширення вен нижніх кінцівок.
- С. Загострення геморою, шлунково-кишкові кровотечі.

Д. Підвищення тиску у нижній порожній вені, набряки нижніх кінцівок.

Е. Нудота, блювання, асцит, печінкова енцефалопатія.

7. Механізм дії препаратів нітрогліцерину при портальній гіпертензії:

А. Знижують портальний тиск за рахунок зниження серцевого викиду.

Б. Знижують портальний тиск за рахунок зниження припливу крові в ворітну систему шляхом вазоконстрикції внутрішніх органів.

С. Знижують портальний тиск шляхом дилатації вен внутрішніх органів, сприяючи зниженню серцевого переднавантаження, перерозподілу крові.

Д. Знижують портальний тиск за рахунок зниження внутрішньопечінкового судинного опору.

Е. Підвищують портальний тиск за рахунок посилення припливу крові у ворітну систему.

8. Механізм дії неселективних бета-блокаторів при портальній гіпертензії:

А. Знижують портальний тиск за рахунок зниження серцевого викиду і зменшення припливу крові в ворітну систему.

Б. Знижують портальний тиск за рахунок зниження припливу крові в ворітну систему шляхом вазоконстрикції внутрішніх органів.

С. Знижують портальний тиск шляхом дилатації вен внутрішніх органів, сприяючи зниженню серцевого переднавантаження, перерозподілу крові.

Д. Знижують портальний тиск за рахунок зниження внутрішньопечінкового судинного опору.

Е. Підвищують портальний тиск за рахунок посилення припливу крові в ворітну систему.

9. Механізм дії препаратів вазопресин, пітуїтрин, терліпресин при портальній гіпертензії:

А. Знижують портальний тиск за рахунок зниження серцевого викиду.

Б. Знижують портальний тиск за рахунок зниження припливу крові у ворітну систему шляхом вазоконстрикції.

С. Знижують портальний тиск шляхом дилатації вен внутрішніх органів, сприяючи зниженню серцевого переднавантаження, перерозподілу крові.

Д. Знижують портальний тиск за рахунок зниження внутрішньопечінкового судинного опору.

Е. Підвищують портальний тиск за рахунок посилення припливу крові в ворітну систему.

10. Хворий скаржиться на слабкість, постійні, ниючі болі в правому підребер'ї. Супутній анамнез не обтяжений. При огляді пальпується збільшена, щільна, помірно болюча печінка. Який метод найбільш інформативний у встановленні причини гепатомегалії?

А. УЗД.

В. Визначення рівня активності лужної фосфатази в сироватці крові.

С. Біопсія печінки.

Д. Радіоізотопне сканування печінки.

Е. Селективна ангіографія.

Література

1. Клименко В. Н. Проблемные вопросы морфологической характеристики цирроза печени в аспекте выбора патогенетически обоснованного метода лечения (обзор литературы) / В. Н. Клименко, А. С. Тугушев // Харківська хірургічна школа. - 2008. - № 3 (30). - С. 66-71.
2. Клименко В. Н. Современные возможности и оптимизация хирургического лечения цирроза печени (обзор литературы) / В. Н. Клименко, А. С. Тугушев // Хірургія України. - 2008. - № 2 (26). - С. 88-93.
3. Оценка печеночного кровотока при циррозе печени / М. Е. Ничитайло, В. В. Ганжий, А. С. Тугушев, С. А. Андриенко // Клінічна хірургія. - 2014. - № 3. - С. 12-15.
4. Современное состояние проблемы хирургического лечения больных портальной гипертензией / А. Г. Шерцингер, С. Б. Жигалова, В. М. Лебезев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 2013. - № 2. - С. 30-34.
5. Тугушев А. С. Цирроз печени и тромбоз (обзор) // Запорізький медичний журнал. - 2010. - № 3. - С. 22-24.
6. Федосьина Е. А. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени / Е. А. Федосьина, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // РЖГТП. - 2012. - № 5. - С. 11-14.
7. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ.; под редакцией З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. - М. : ГЕОТАР-МЕД, 2002. - 864 с.
8. Anti-VEGFR agents ameliorate hepatic venous dysregulation/microcirculatory dysfunction, splanchnic venous pooling and ascites of NASH-cirrhotic rat / Y.-Y. Yang, R.-Sh. Liu, P.-Ch. Lee [et al.] // Liver International. - 2014. - Vol. 34, № 4. - P. 521-534.
9. Asrani S.K. Predictors of outcomes in patients with ascites, hyponatremia, and renal failure / Asrani S. K., Kamath P. S. // Clinical Liver Disease. - 2013. - Vol. 2, № 3. - P. 132–135.

10. Belcher J. M. Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: Perils and Promise / J. M. Belcher, Ch. R. Parikh, G. Garcia-Tsao // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. - 2013. - Vol. 11, № 12. - P. 1550-1558.
11. Bhogal H.K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: An overview / H. K. Bhogal, A. J. Sanyal // *Clinical Liver Disease*. - 2012. - Vol. 1, № 5. - P. 173–177.
12. Kaur S. Angiogenesis in liver regeneration and fibrosis: “a double-edged sword” / S. Kaur, K. Anita // *Hepatology International*. - 2013. - Vol. 7, № 4.- P. 959-968.
13. Kim M. Y. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension / M. Y. Kim, W. K. Jeong, S. K. Baik // *World J Gastroenterol*. - 2014. - Vol.20, № 15. - P. 4300-4315.
14. Kukla M. Angiogenesis: a phenomenon which aggravates chronic liver disease progression / M. Kukla // *Hepatology International*. - 2013. - Vol.7, № 1. - P. 4-12.
15. Obliteration of gastric varices improves the arrival time of ultrasound contrast agents in hepatic artery and vein / Y. Furuichi, F. Moriyasu, K. Sugimoto [et al.] // *J of Gastroenterology and Hepatology*. - 2013. - Vol. 28, № 9. - P. 1526-1531.
16. Surgical treatment for portosystemic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Occlusion of portosystemic shunt in combination with splenectomy / H. Tashiro, K. Ide, H. Amano [et al.] // *Hepatology Research*. - 2013. - Vol. 43, № 3. - P. 249-254.

Глава 3. УСКЛАДНЕННЯ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

До основних ускладнень синдрому портальної гіпертензії при цирозі печінки відносяться шлунково-кишкові кровотечі, діуретикорезистентний асцит і портопечінкова енцефалопатія. Гемодинамічною основою розвитку всіх ускладнень є стійке підвищення ворітного тиску – портальний криз.

До основних причин різких коливань ворітного тиску відносять ниркову дисфункцію, синусоїдальну дисфункцію і тромбоз, які є природними проявами перебігу ЦП і не усуваються хірургічними методами. При цьому характер ускладнень визначається індивідуальними особливостями мікро- та макрогемодинаміки: пре- або постсинусоїдальний блок, внутрішньо- або позапечінкове портокавальне шунтування, функціональний резерв печінки та ін.

Принциповим є те, що в основі лікування різних ускладнень лежать одні й ті ж принципи, що базуються на корекції причин розвитку ускладнень.

3.1 Ниркова дисфункція.

Ниркова дисфункція визначається як прогресуюча олігурична ниркова недостатність на тлі хронічних і гострих захворювань печінки при незначних або повній відсутності морфологічних змін в нирках. Виникнення ниркової дисфункції при цирозі печінки є невід'ємною частиною природного перебігу захворювання, що характеризує його тяжкість. В післяопераційному періоді ниркова дисфункція розвивається більш ніж у половини пацієнтів з ЦП, будучи однією з причин летальних наслідків. В термінальній стадії цирозу печінки ниркова дисфункція має місце у 80 % хворих. Розвиток ниркової дисфункції при ЦП є одним із показань для трансплантації печінки. При цьому летальність після

трансплантації у хворих які мали ниркову дисфункцію до операції вище порівняно з тими, де ниркова дисфункція була не виражена.

Основними проявами ниркової дисфункції при цирозі печінки є гепаторенальний синдром і преренальна (функціональна) уремія. Обидва стани характеризуються зниженням ниркового кровотоку і обидва можуть призвести до розвитку ниркової недостатності. Окремо виділяють гіпонатріємію, в основі якої лежить затримка рідини, непропорційна затримці натрію, із-за чого знижується його відносна концентрація в крові – гіперволемічна гіпонатріємія.

Патогенез ниркової дисфункції.

Патогенетичною основою ниркової дисфункції при ЦП є зниження ниркового кровотоку (гіпоперфузія), швидкості клубочкової фільтрації та екскреторної функції нирок при нормальній здатності до канальцевої реабсорбції, внаслідок гемодинамічних змін, що характеризують ЦП, а також порушень прямих печінково-ниркових зв'язків – гепаторенального рефлексу. Гемодинамічні зміни включають зниження ефективного циркулюючого об'єму крові (при значному збільшенні ОЦК), вісцеральну вазодилатацію і ниркову вазоконстрикцію. Гепаторенальний рефлекс приводить до зниження клубочкової фільтрації внаслідок зменшення швидкості утворення в печінці сечогінних факторів при руйнуванні гепатоцитів. Причинами є загострення етіологічного фактора (вірусний гепатит, алкоголь), ендотоксинова агресія, тромбоз (ДВЗ-синдром), наднирникова недостатність, циротична кардіоміопатія та ін. Ступінь порушення функції нирок при цьому (зниження функціонального ниркового резерву) залежить від вираженості портальної гіпертензії та печінково-клітинної недостатності.

Окремо виділяють преренальну функціональну уремію, яку розглядають як вторинне звуження ниркових судин у відповідь на первинно знижений нирковий кровотік внаслідок зменшення

внутрішньосудинного об'єму крові (гіповолемії) після шлунково-кишкової кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу і шлунку, блювання, діареї при портальній гастроентеропатії, надмірного діурезу при передозуванні сечогінних засобів, евакуації великої кількості асцитичної рідини при лапароцентезі (неправильне методологічно проведення лапарацентезу), тривалому застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів у хворих на ЦП та ін.

Якщо знижений нирковий кровотік зберігається тривалий час, це може призвести до преренальної ниркової недостатності, гострого канальцевого некрозу і гострої ниркової недостатності. При цьому основною причиною смерті є не ниркова недостатність, як така, а печінкова кома внаслідок розвитку ускладнень ЦП – кровотечі, диуретикорезистентного асциту та печінкової недостатності.

Діагностика.

Діагностика ниркової дисфункції у хворих на ЦП повинна включати не тільки оцінку функції нирок, а також оцінку функції печінки і додаткових патогенетичних факторів.

Стан печінки оцінюється за допомогою стандартних клінічних і біохімічних аналізів, що характеризують функції печінки, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та ультразвукової доплерографії.

У всіх пацієнтів хворих на ЦП при гострому порушенні функції нирок необхідно виключити наявність бактеріальної інфекції.

З анамнезу повинні бути виключені інші причини розвитку ниркової дисфункції – супутня патологія нирок, прийом лікарських препаратів, сечогінна терапія та ін.

Оцінка ниркової функції. Динаміка добового діурезу – слід вимірювати щодня в один і той же час.

Динаміка маси тіла – слід вимірювати щодня в один і той же час.

Динаміка окружності живота або нижньої третини гомілок – слід вимірювати щодня в один і той же час.

Вміст креатиніну і електролітів в сечі – слід вимірювати два рази на тиждень. Екскреція креатиніну у чоловіків з цирозом повинна бути більше 15 мг на кілограм маси тіла за добу, у жінок – більше 10 мг/кг/добу. Вміст натрію в сечі повинен становити більше 10 ммоль/л. При нирковій дисфункції відзначається тенденція до зниження змісту натрію в сечі. Концентрація натрію в сечі менш 10 ммоль/л є поганим прогностичним фактором. Однак у багатьох пацієнтів ЦП рівень натрію в сечі залишається високим, що пов'язано із призначенням сечогінної терапії, наявністю надниркової дисфункції, можливим розвитком канальцевого некрозу. Відносно висока концентрація натрію спостерігається у хворих на алкогольний цироз.

Визначення відношення натрій/калій (в нормі більше 1) в сечі з 90%-ою точністю корелює з показниками добової екскреції натрію і може замінити добовий збір сечі.

Вміст креатиніну і електролітів в крові. В клінічній практиці визначення рівня креатиніну сироватки залишається найбільш прийнятним методом оцінки ниркової функції у пацієнтів з цирозом печінки. Однак це неточний маркер ниркової функції і саме при ЦП. У відносній більшості хворих ЦП креатинін сироватки складає менше 100 мкмоль/л і при цьому наявне значне погіршення функції нирок, тобто нормальні показники креатиніну не виключають наявності ниркової дисфункції. Однією з причин цього є залежність синтезу креатиніну в печінці від віку, статі, етнічної належності, м'язової маси. Так, наприклад, у жінок рівень креатиніну нижчий, ніж у чоловіків при одній і тій же функції нирок (швидкості клуб очкової фільтрації). У представників негроїдної раси рівень креатиніну, навпаки, в середньому вищий, що пов'язано з більш розвинутою м'язовою системою. При печінковій недостатності синтез

креатиніну знижується. Також його місткість зменшується при порушенні білкового обміну (порушення харчування), втраті м'язової маси, що характерно для ЦП. Значний розкид рівня креатиніну крові може спостерігатися при жовтяниці через взаємодію останнього з білірубінном – у пацієнтів з жовтяницею відмічається хибно низький рівень креатиніну (чим вищий білірубін, тим значніша похибка). Також є невідповідність між креатиніном, що секретується в ниркових каналцях і тим, що виділяється (інкретується, фільтрується) в сечу в гломерулах («ховається» в каналцях). Ще одним фактором, що впливає на вміст креатиніну, є сечогінна терапія при рефрактерному асциті. Широкі зміни концентрації креатиніну можуть спостерігатися в залежності від об'єму видалення асцитичної рідини при лапароцентезі. Тому навіть різке падіння швидкості клубочкової фільтрації може супроводжуватися нормальним або незначуще підвищеним рівнем сироваткового креатиніну. Подібним образом концентрація сечовини, що виробляє печінка, може бути знижена при печінковій недостатності, що часто призводить до постановки хибно негативного діагнозу ниркової дисфункції. В середньому вміст сироваточного креатиніну у хворих ЦП нижчий, ніж у загальній популяції. Тобто у пацієнтів з тяжким перебігом цирозу, жовтяницею і асцитом потрібно критично відноситися до величини та значущості рівня креатиніну. Нормальні показники концентрації креатиніну сироватки не виключають наявності ниркової дисфункції. Вміст креатиніну сироватки повинні визначатися щоденно у хворих з декомпенсованим перебігом ЦП.

➤ *У пацієнтів з тяжким перебігом цирозу, жовтяницею та асцитом потрібно критично ставитися до величини і значимості рівня креатиніну. Нормальні показники концентрації креатиніну сироватки не виключають наявності ниркової дисфункції. Вміст*

креатиніну сироватки повинен визначатися щодня у хворих з декомпенсованим перебігом ЦП.

Натрій є головним визначаючим фактором об'єму позаклітинної рідини (об'єму циркулюючої крові – ОЦК). В нормі вміст натрію в сироватці є константою і жорстко регулюється інкреторно-екскреторною функцією нирок. При цирозі печінки ця рівновага порушується, наслідком чого є затримка натрію і збільшення ОЦК, що сприяють розвитку асцити, гідротораксу, набряків нижніх кінцівок – набряково-асцитичного синдрому. Затримка натрію може виникати при збереженій швидкості клубочкової фільтрації, що вказує на те, що розлад обміну натрію відбувається на тубулярному рівні. При прогресуванні ниркової дисфункції вміст натрію в крові знижується через непропорційну затримку в судинній руслі натрію відносно рідини, внаслідок чого розвивається *гіперволемічна гіпонатріємія*, що є поганою прогностичною ознакою. Вміст натрію (і калію) в сироватці повинні визначатися щоденно у хворих з гострою нирковою недостатністю і щомісячно у хворих з хронічною нирковою недостатністю.

Протеїнурія. Пул білків, що екскретуються у сечу, представлений переважно альбуміном, і якщо його концентрація перевищує 300 мг/доб, протеїнурія стає доступною для кількісної оцінки. Для функціональної ниркової дисфункції, що супроводжує ЦП характерна відсутність у сечі білка, що є диференціальною відмінністю від органічної поразки нирок. Разом з тим незначне збільшення екскреції альбуміну із сечею – *мікроальбумінурія*, що не визначається за допомогою загальноприйнятих кількісних методів, відбиває істотний ріст ризику необоротного погіршення функції нирок. Прогностичне значення мікроальбумінурії при ЦП визначається тим, що вона є одним з факторів переходу

функціональної ниркової дисфункції в органічну патологію нирок, і як наслідок, неефективності лікарської терапії із несприятливим прогнозом.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Визначення швидкості клубочкової фільтрації вважається найбільш чутливим методом оцінки функції нирок. Ряд досліджень показав, що ШКФ переважає значущість визначення креатиніну і натрію у передбаченні смертності. Нормальні цифри ШКФ складають 90-120 мл/хв. Однорічна смертність серед пацієнтів з ЦП і зниженням ШКФ до 30-60 мл/хв і менше 30 мл/хв, в три і п'ять разів, відповідно, перевищує таку у порівнянні з пацієнтами, що мають відносно нормальні показники ШКФ (більше 60 мл/хв).

Методи визначення ШКФ включають прямі, розраховані і за ендogenousним креатиніном.

Розрахована за ендogenousним креатиніном ШКФ. Розрахунок ШКФ на підставі кліренсу креатиніну є загальноприйнятим, широкодоступним методом оцінки ниркової функції – проба Реберга-Тарєєва. Проте декілька досліджень показали, що у циротичних хворих ШКФ по кліренсу креатиніну перевищує ШКФ, визначену по кліренсу інуліну (стандарт), що пов'язано з вищезгаданими причинами значимості оцінки рівня креатиніну. Погрішність може досягати 50 % результатів. У пацієнтів з цирозом печінки відносно низький рівень креатиніну сироватки призводить до недооцінки ШКФ, яка виявляється дещо завищеною.

Розрахункова ШКФ (креатинін сироватки, маса тіла, вага, стать, вік - по Cockcroft; креатинін, вік, стать та етнічна приналежність – по MDRD) також не точна, тим більше у хворих з набряками та/або асцитом, що мають вплив на масу тіла, жовтяницю, гіпотрофію та ін. Декілька досліджень показали, що розрахунки і по Cockcroft, і по MDRD мають тенденцію значно завищувати істинну ШКФ.

Декілька досліджень пропонують для оцінки ШКФ у хворих ЦП використання цистатина С (*cystatin C* – CysC) як чутливішого маркера

виявлення зниженої ниркової функції. Цистатин С є низькомолекулярним білком, який в нормі утворюється в організмі і виділяється виключно з сечею. На відміну від креатиніну, вміст сироваткового цистатина С не залежить від статі, віку, м'язової маси, рівня білірубіну, наявності запалення і інших чинників. При порівнянні показників печінкових проб, електролітного обміну, сироваткового креатиніну і CysC, рівень CysC був єдиним незалежним прогнозуючим чинником розвитку ниркової дисфункції при нормальних цифрах креатиніну.

Прямий вимір ШКФ. Точніше ШКФ розраховується по кліренсу екзогенно введених речовин (маркерів). Стандартом є визначення ШКФ по інуліну, який вільно фільтрується нирками. Кількість введеного інуліну дорівнює кількості, виділеній з сечею. Однак цей метод вимагає безперервної внутрішньовенної інфузії і погодинного визначення виділеної через сечовий катетер сечі, що є трудомістким, дорогим і потенційно агресивним. Інші маркери включають радіоактивні препарати (радіоізотопи) (^{51}Cr - EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DPTA, ^{125}I - iothalamate) або нерадіоактивні – іохексол (iohexol), іоталамат (iothalamate), поліфруктозанс (polyfructosans).

Ультразвукова доплерографія ниркових артерій. Одним з неінвазивних методів, що дозволяють прогнозувати розвиток ниркової дисфункції у хворих ЦП і нормальним рівнем креатиніну сироватки, є доплерівське ультразвукове дослідження ниркових артерій. Прогностичними критеріями при цьому є значне підвищення резистентності ниркових артерій - збільшення індексів резистентності (RI) і пульсативності (PI). У середньому, RI і PI ниркових артерій вище у хворих ЦП у порівнянні зі здоровими людьми, при цьому рівень креатиніну може залишатися в межах норми. RI і PI ниркових артерій у хворих з резистентним асцитом достовірно перевищують такі у хворих ЦП без асциту.

Клініка.

За перебігом окремі автори виділяють гостру і хронічну форми ниркової дисфункції. Гостра форма включає функціональну преренальну уремію і гепаторенальний синдром першого типу, хронічна – гепаторенальний синдром другого типу. Розвиток гострої ниркової дисфункції пов'язують з ускладненнями цирозу печінки, хронічної – з природною течією ЦП, при якому ниркова дисфункція є однією з причин розвитку ускладнень ЦП.

Преренальна функціональна уремія. Преренальна функціональна уремія (недостатність) при ЦП розвивається в результаті вазоконстрикції ниркових судин у відповідь на знижений нирковий кровотік внаслідок зменшення внутрішньосудинного об'єму крові. Преренальна печінкова недостатність складає близько 45 % випадків ниркової дисфункції при госпіталізації хворих ЦП. Клінічно преренальна функціональна недостатність характеризується олігурією, концентрованою, майже позбавленою натрію, сечею, без змін в ній кількості елементів седиментації. Відмітною особливістю преренальної функціональної уремії при ЦП є поліпшення функції нирок після відновлення об'єму циркулюючої крові відповідною інфузійною терапією.

Гепаторенальний синдром (ГРС). Під гепаторенальним синдромом розуміють функціональну, олігуричну, прогресуючу, але в той же час зворотну форму ниркової недостатності, що виникає при дифузних захворюваннях печінки, коли інші причини, що сприяють ушкодженню нирок, відсутні. При цьому прогресуюча уремія посилює печінково-клітинну недостатність (за рахунок додаткового утворення аміаку з сечовини в шлунково-кишковому тракті і пригнічення регенерації гепатоцитів).

Поширеність гепаторенального синдрому у хворих цирозом печінки, ускладненим асцитом, складає в середньому 18 % впродовж

першого року появи асцити та досягає 45 % і більше після 5 років. У хворих з рефрактерним асцитом розвиток ГРС відзначається у 99 % випадків, летальність при цьому досягає 90-100 %. У хворих, що вижили, після ШКК, ГРС діагностується більш ніж у 50 % пацієнтів і є одним з чинників раннього рецидиву кровотечі.

Критерії ГРС, прийняті міжнародним суспільством по вивченню асцити в 2005 р. в Сан-Франциско (оновлені в 2007):

- цироз печінки з асцитом (гостре або хронічне захворювання печінки);

- зниження швидкості клубочкової фільтрації - рівень сироваткового креатиніну більше 133 ммоль/л (1,5 мг/дл) або кліренс креатиніну менше 40 мл/мін;

- відсутність поліпшення на фоні адекватної сечогінної і інфузійної терапії;

- відсутність нормалізації змісту сироваткового креатиніну (досягнення рівня ≤ 133 ммоль/л) після 2-денної, як мінімум, відміни діуретиків і введення альбуміну – рекомендована доза 1 г на 1 кг маси тіла в день (до максимальної дози 100 г/день);

- відсутність шоку;

- відсутність даних про використання нефротоксичних ліків;

- відсутність водних втрат (блювання, діарея, швидка втрата ваги - більше 500 г/доб у хворих з асцитом без периферичних набряків або 1000 г/доб у хворих з периферичним набряком);

- протеїнурія менше 500 мг/доб;

- відсутність будь-яких паренхіматозних захворювань нирок, що проявляються протеїнурією (>500 мг/доб), мікрогематурією (>50 еритроцитів в п/зору) та/або відповідною УЗ-картиною.

Хворі скаржаться на різку астенію, сонливість, апатію і анорексію. У них розвиваються атонія шлунку і товстої кишки з нудотою і

блюванням, ознаки клітинної дегідратації (спрага, гіпотонія очних яблук, зниження тургору шкіри) разом з інтерстиціальною гіпергідратацією (набряки, асцит), ортостатична гіпотонія внаслідок надмірної капілярної вазодилатації та відкриття артеріовенозних шунтів, геморагічний діатез. Часто спонтанно виникають сильні шлунково-кишкові кровотечі і печінкова кома. Наростає асцит, артеріальна гіпотонія, жовтяниця, олігурія.

До додаткових критеріїв ГРС відносять зниження добового діурезу менше 500 мл/доб; концентрації натрію в сечі менше 10 ммоль/л; зміст натрію в сироватці менше 130 ммоль/л; осмолярність сечі більше осмолярності сироватки крові (коефіцієнт вище 1,3). У багатьох пацієнтів рівень натрію в сечі залишається високим. Причинами можуть бути недотримання безсольової дієти, некоректна сечогінна терапія, наднирникова дисфункція, що часто супроводжує ЦП. Відносно високий вміст натрію в сечі спостерігається у хворих з ГРС на фоні алкогольного ЦП. Збільшення натрійурії за відсутності нормалізації ниркової функції може вказувати на розвиток гострого тубулярного некрозу.

Виділяють два клінічні типи гепаторенального синдрому.

1-й тип ГРС характеризується гострою течією: швидко наростає ниркова недостатність з підвищенням креатиніну більше 226 ммоль/л або зниженням кліренсу креатиніну більш ніж на 50 % до рівня нижче 20 мл/мін впродовж менше двох тижнів. Розвивається після вживання алкоголю, прийому гепатотоксичних препаратів, загострення запальних процесів в печінці, після оперативного втручання та ін. Часто розвиток гепаторенального синдрому 1 типу спостерігається у пацієнтів, яким проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару. При обстеженні таких хворих акцентується увага на порушення функції печінки – жовтяниця, синдроми цитолізу (АЛТ, АСТ), гіпокоагуляції (ДВС-синдром) і проводиться інтенсивна їх корекція з використанням інтенсивної

інфузійної терапії, прокоагулянтів, сечогінних засобів. При цьому не враховується функціональний стан нирок, що і призводить до розвитку ниркової недостатності, набряків, високої летальності.

2-й тип ГРС характеризується стійкою або повільно прогресуючою течією: показники креатиніну тривалий час залишаються в межах 113-226 ммоль/л або з тенденцією до зростання. Цей тип зазвичай пов'язують з рефрактерним асцитом, ступінь тяжкості ниркової недостатності при цьому менш тяжка, але більш стійка впродовж тривалого часу.

Диференціальна діагностика. Найчастіше ГРС доводиться диференціювати з *гострим канальцевим некрозом* при токсичних нефропатіях, апостематозному нефриті, анурії при декомпенсованій серцевій недостатності, тривалій артеріальній гіпотензії, гіповолемічному або септичному шоці та ін. В той же час, як вказувалося, гострий канальцевий некроз з розвитком гострої ниркової недостатності може бути наслідком гепаторенального синдрому.

При *гострому канальцевому некрозі* вміст натрію в сечі, як і при інших органічних захворюваннях нирок, залишається досить високим і складає більше 20 ммоль/л – при ГРС менше 10 ммоль/л. Співвідношення осмолярності сечі до осмолярності плазми складає менше 1:1 – при ГРС більше 1:1. Відношення (креатинін сечі)/(креатинін плазми), що характеризує реабсорбцію води у нирках при ГРС і преренальній функціональній уремії, складає вище 20-30, тоді як при канальцевому некрозі здатність зберігати воду порушена, тому це співвідношення менше 20. Зменшення відношення (креатинін сечі)/(креатинін плазми) при преренальній уремії і ГРС свідчить про розвиток некрозу ниркових канальців і служить обґрунтуванням для зміни терапії.

"Псевдогепаторенальний" синдром – захворювання, при яких одночасно вражаються печінка і нирки. При цьому розвиток ниркової недостатності пов'язаний не зі змінами системної гемодинаміки, а швидше

з етіологічними чинниками, що лежать в основі ушкодження як печінки, так і нирок: аутоімунні захворювання, алкогольна хвороба та ін.

Метаболічні захворювання: цукровий діабет; гемахроматоз; гостра інтермітуюча порфірія; амілоїдоз; глікогенез 1-го типу; тирозинемія; хвороба Вільсона. Ці захворювання можуть привести до цирозу печінки, при цьому вражаються і нирки. Так наприклад, діабетична нефропатія є відносно частою причиною ураження нирок при цирозі печінки.

Лікарські ушкодження. Ураження нирок (інтерстиціальний нефрит) можливе у хворих з цирозом печінки після прийому деяких лікарських препаратів, зокрема нефротоксичних антибіотиків, гіпотензивних засобів, використанні рентгеноконтрастних препаратів та ін. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) можуть викликати ниркову дисфункцію у пацієнтів з цирозом печінки за рахунок впливу на метаболізм простагландинів, котрі впливають на ниркову гемодинаміку і функцію нирок. Вони можуть посилити ниркову вазоконстрикцію, тому використання НПЗЗ протипоказано хворим з декомпенсованим цирозом.

Системні захворювання: гіпертонічна хвороба, облітеруючий атеросклероз, ревматоїдний артрит, саркоїдоз, колагенози. Відмічено, що у 20-25 % кандидатів на трансплантацію печінки є значне атеросклеротичне ураження коронарних та ниркових артерій.

Інтотоксикації при ЦП, коли можливе ураження нирок : гіпертермія, хімічні токсини, ендотоксини та ін.

Як правило, у хворих ЦП є кілька факторів, які сприяють сумісному ураженню нирок, що підтверджується біопсією нирок, взятої під час трансплантації печінки.

Лікування ниркової дисфункції при цирозі печінки.

Ефективне лікування ниркової дисфункції при цирозі печінки повною мірою не розроблене. Ідеальною мішенню патогенетичної терапії є поліпшення функції печінки, оскільки відновлення ураженої печінки

завжди призводить до зворотного розвитку проявів ниркової дисфункції. Симптоматичне лікування спрямоване на нормалізацію електролітних порушень, кислотно-лужного стану, гіпер- або гіповолемії, гіпер- або гіпоглікемії.

Розвиток гепаторенального синдрому є показанням для відміни сечогінних препаратів (якщо вони використовувалися при лікуванні асцити) і вирішення питання про другу лінію препаратів та хірургічні методи лікування.

Медикаментозна терапія. На сьогодні основним проривом в лікуванні ниркової дисфункції (зокрема, гепаторенального синдрому) є поєднане застосування вазоконстрикторів, альбуміну і препаратів соматостатину, що повинно бути розцінено як стандарт консервативного лікування. Додатково призначається базисна терапія, описана вище.

Екстракорпоральні методи. Останніми роками інтенсивно досліджується комбінація фармакологічної терапії з нефармакологічними методами лікування ниркової дисфункції, особливо у тяжких випадках, де є низька вірогідність реакції на одну тільки медикаментозну терапію.

Гемодіаліз, безперервна вено-венозна або артеріо-венозна *гемофільтрація* і *гемодіафільтрація* в сьогоденні використовуються з метою лікування гепаторенального синдрому, особливо у пацієнтів, що чекають трансплантації. Альтернативою може стати *перитонеальний діаліз* як більш біологічно сумісний метод лікування гепаторенального синдрому.

Добре зарекомендувала себе *система MAPC* – молекулярна система рециркуляції адсорбенту (альбумінопосередкована гемофільтрація – екстракорпоральний діаліз з альбуміном). Проте ефективність її також чітко не визначена, оптимальний вибір часу її проведення, частота і тривалість лікування, біохімічні і клінічні параметри контролю залишаються невирішеними повністю проблемами.

Фракційне плазмове розділення і адсорбція (Fractionated plasma separation and adsorption – FPSA) є методом екстракорпорального діалізу без потреби введення донорських білкових препаратів. Декілька досліджень, порівнюючих FPSA і MAPC вказують на велику ефективність FPSA.

- *Оптимальним при лікуванні ГРС синдрому, зокрема, 1-го типу, являється комбінація використання терліпресину, альбуміну і екстракорпоральних методів детоксикації, що включають FPSA.*

Трансплантація печінки. *Ортотопічна трансплантація печінки* (ОТП) представляє ідеальний вибір методу лікування хворих ЦП і ГРС, оскільки усуваються головні причини розвитку ниркової дисфункції. При цьому за даними статистики у хворих з відсутністю клінічних ознак ниркової дисфункції відносно нормальна функція нирок (ШКФ > 60 мл в хвилину) зберігалася і після трансплантації печінки. Діаліз в цій групі знадобився менш ніж у 10 % хворих. У 60 % пацієнтів, де ШКФ перед трансплантацією печінки була нижча 40 мл за хвилину, через рік після трансплантації вона достовірно підвищувалася. Проте виживаність хворих, що мали перед трансплантацією клінічні прояви гепаторенального синдрому, значно нижче у порівнянні з хворими без нього. Тому трансплантація печінки має бути виконана якомога раніше. Використання альбуміну і вазоконстрикторів перед трансплантацією може поліпшити результати післяопераційного періоду.

Комбінована трансплантація печінки і нирок (combined liver and kidney transplantation – CLKT). Теоретично, комбінована трансплантація печінки і нирок потрібна пацієнтам ЦП, що мають незворотну ниркову недостатність або високий ризик її розвитку після ізольованої пересадки печінки. Розроблені критерії *вибору кандидатів* на CLKT включають:

- вміст креатиніну в крові вище 2 мг/дл (176 мкмоль/л);
- пацієнти, що знаходяться на гемодіалізі більше 8 тижнів (відновлення функції нирок після трансплантації печінки маловірогідно);
- зниження ШКФ нижче 60 мл/мин/1,73 м² впродовж більше трьох місяців на фоні медикаментозного лікування;
- наявність за даними біопсії гломерулосклерозу та/або проміжного фіброзу, що займає більше 30 % ниркової паренхіми.

Проте надійні прогнозуючі чинники для визначення свідчень до комбінованої трансплантації потребують подальшої розробки.

Прогноз. Прогноз ниркової дисфункції багато в чому залежить від перебігу цирозу печінки. Загальна летальність при гепаторенальному синдромі досягає 76-90 %. При гепаторенальному синдромі 1-го типу відзначається висока рання летальність (2 тижні), але кращий прогноз при відповідній медикаментозній корекції альбуміном і вазоконстрикторами. При 2-му типі ГРС середні терміни виживання складають 4-6 місяців, проте консервативна терапія менш ефективна. Пацієнти з нирковою дисфункцією, що відповіли позитивною динамікою на медикаментозну терапію, живуть достовірно довше, ніж ті, у кого така терапія була неефективна. Прогностичними несприятливими маркерами є рівень креатиніну в сироватці крові вище за 221 мкмоль/л та рівень натрію сироватки нижче 120 ммоль/л. Повний зворотний розвиток гепаторенального синдрому відзначається при спонтанному відновленні функції печінки або трансплантації донорської печінки.

3.2 Синусоїдальна дисфункція.

Порушення функцій ендотелію (ендотеліальна дисфункція) – є одним з універсальних механізмів патогенезу різних захворювань. Вона зачіпає систему мікроциркуляції усього організму, призводячи у результаті до поліорганної дисфункції. При цьому ендотеліальна дисфункція завжди

передуює порушенню функції пошкодженого органу. При *цирозі печінки* ендотеліальна дисфункція визначається як порушення нормальних функцій ендотелію на рівні синусоїдів – синусоїдальна дисфункція (СД), з дисбалансом між вазоконстрикторами і вазоділататорами, про- і антикоагулянтами, стимулюючими і пригнічуючими чинниками та ін.

Патогенез синусоїдальної дисфункції.

Найбільш вивченим механізмом розвитку синусоїдальної дисфункції при цирозі печінки є дисбаланс між збільшеними вазоконстрикторними стимулами і пониженими вазодилатаційними механізмами, обумовленими порушенням системи ендотелінсинтетаза-ендотелін-оксид азоту. При цьому відбувається пригнічення ендотелій залежного розслаблення синусоїдів, що веде до їх спазму з різким збільшенням внутрішньопечінкового судинного опору, що є одним з чинників розвитку "портального кризу" і виникнення подальших ускладнень ЦП. На *клітинному рівні* в основі ендотеліальної дисфункції лежить порушення кооперації між гепатоцитами і синусоїдальними клітинами. У відповідь на дію біологічно активних речовин відбувається скорочення ендотеліоцитів і печінкових зірчастих клітин, що призводить до зменшення просвіту синусоїдів з порушення обміну між синусоидами і простором Дісе, внаслідок чого розвивається набряк, ішемія і некроз печінкової паренхіми, що додатково погіршує портальну перфузію.

Чинники, що ушкоджують ендотелій. Причини, що призводять до патологічної активації синусоїдальних клітин, знаходяться як на рівні печінки і пов'язані з етіологічним чинником ЦП, так і позапечінково внаслідок утворення різних біологічно активних речовин, що поступають у печінку з портальним кровотоком. Відомими активаторами синусоїдальних клітин є прозапальні цитокіни (ІЛ 1,6,8, чинник некрозу пухлини – α -TNF), перекиси, гістамін, активні форми кисню та ін.

Внутрішньопечінкові чинники. Вірусний гепатит. У патогенезі хронічних вірусних гепатитів і прогресі їх в ЦП, окрім прямої цитопатичної дії вірусів з включенням імуно-опосередкованих механізмів, велике значення має порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки, що може бути пов'язано з ушкодженням ендотеліального вистилання печінкових синусоїдів і дисфункцією ендотелію.

Алкоголь. Вживання алкоголю викликає оксидантний стрес з підвищеним утворенням активних кисневих радикалів. Також алкоголь пригнічує клітини Купфера, роблячи їх чутливими до патогенної дії ендотоксинів.

Дисліпідемія. Термін дисліпідемія включає зміну вмісту ліпідів і ліпопротеїнів плазми відносно оптимальних значень. При дослідженні вмісту ліпідів в крові хворих ЦП відзначається різного ступеня вираженості підвищення рівнів загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) при зниженні ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). При розвитку синусоїдальної дисфункції патогенетичне значення має дисбаланс ліпопротеїнів низької і високої щільності.

Гіпергомоцистеїнемія. Гомоцистеїн (ГЦ) є сірковмісною амінокислотою, що утворюється в організмі у метаболічному циклі незамінної амінокислоти метіоніну. При збільшенні вмісту гомоцистеїну, останній пригнічує синтез оксиду азоту і глікозаміногліканів, що сульфатуються синусоїдальними клітинами, викликаючи скорочення синусоїдів. Надмірна кількість ГЦ швидко окислюється в плазмі з утворенням великої кількості активних кисневих радикалів, сприяючи додатковому ушкодженню клітин ендотелію, втраті еластичності внутрішньосудинної оболонки, а також окисленню ліпопротеїнів низької щільності. Причинами гіпергомоцистеїнемії є вроджені і придбані чинники. З іншого боку хронічні захворювання печінки призводять до

гіпергомоцистеїнемії внаслідок порушення обміну сірководню, що має місце у багатьох пацієнтів з цирозом.

Позапечінкові чинники. *Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ).* Роль системної запальної реакції, пов'язаної з інфекцією, була спочатку описана при гострій печінковій недостатності і безпосередньо пов'язувалася з високою летальністю. У хворих з ЦП наявність септичних ускладнень пов'язана з печінковою енцефалопатією, рефрактерним асцитом, рецидивом варикозної кровотечі і смертністю, що складає, за даними різних авторів, 60-100 %.

Кишковий дисбіоз. Мікрофлора кишечника і печінка є основними системами, при взаємодії яких здійснюються процеси детоксикації організму. При цьому, в нормі, кишкові бактерії, контактуючи з усіма субстанціями, що надходять в кишку, забезпечують перетворення хімічних речовин на нетоксичні кінцеві продукти або в проміжні з'єднання, які надалі руйнуються в печінці і потім видаляються з організму. Зниження детоксикаційної функції мікрофлори при дисбіозі збільшує навантаження на ферментативні системи печінки і може сприяти виникненню в ній метаболічних і структурних змін.

Механізм впливу дисбактеріозу на печінку включає прорив захисного кишкового бар'єру – *портальну бактеріємію*, всмоктування токсичних продуктів метаболізму кишкових бактерій – *ендотоксину* *агресію*, а також порушення метаболізму і всмоктування вітамінів, амінокислот, ліпідів, жовчних кислот та ін.

Діагностика.

Основним методом дослідження є *лабораторна діагностика*. Методи лабораторної діагностики синусоїдальної дисфункції включають оцінку вмісту в крові різних біологічно активних речовин, що в нормі утворюються в ендотелії – маркери ендотеліального дисбалансу, наявність

біологічно активних речовин, що утворюються при ушкодженні ендотелію – маркери ушкодження ендотелію і дослідження вмісту в крові чинників, що знешкоджують ендотелій синусоїдів.

Маркери ендотеліального дисбалансу. Найчастіше в якості маркерів гемодинамічного дисбалансу використовується визначення вмісту оксиду азоту (NO) і ендотеліну (ET-1). У пацієнтів з ускладненою течією ЦП (кровотеча, асцит) дисбаланс NO і ET-1 свідчать про більш виражену поразку ендотелію. Відношення NO/ET-1 знижувалося більш ніж у три рази у хворих з ускладненою течією ЦП, що може мати прогностичне значення.

До системних маркерів функції ендотелію відносять аргінін і асиметричний диметиларгінін (ADMA). У хворих з ускладненим ЦП відношення аргінін/ADMA нижче, ніж у хворих з компенсованою течією ЦП.

Маркери ушкодження ендотелію. Непрямими ознаками ушкодження ендотелію при розвитку синусоїдальної дисфункції є підвищення рівня білірубіну і трансаміназ, що характеризує цитолітичний синдром.

До прямих маркерів ушкодження ендотелію відносять оцінку вмісту циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів.

Маркери ендотоксинової агресії. Діагностика хронічної ендотоксинової агресії з практичних позицій включає визначення концентрації ендотоксину в плазмі крові і інтегральних показників антиендотоксिनного імунітету (AEI), його гуморальної і клітинної ланок. Найбільш прийнятним на сьогодні методом виміру концентрації ендотоксинів, представлених ліполісахаридами (ЛПС), у біологічних рідинах являється ЛАЛ-тест, адаптований до клінічних умов. Він базується на здатності гемолімфи рачка *Люмулюс поліфемус* коагулювати при взаємодії з ЛПС.

Маркери системної запальної реакції. Маркерами системної запальної реакції в умовах "ендотоксिनних атак" є підвищені концентрації чинника некрозу пухлин, С-реактивного білку, окремих цитокінів і, головним чином, окислених ліпопротеїдів низької щільності (у тому числі і при нормоліпідемії). Клінічними характеристиками запалення є температура тіла, частота серцевих скорочень і пульсу.

Лікування синусоїдальної дисфункції.

На сьогодні відомо про позитивний вплив на функціональний стан ендотелію препаратів різних фармакологічних груп. Проте ці препарати діють не завжди цілеспрямовано, частіше опосередковано, через різні механізми, тому кінцевий результат не завжди передбачуваний. При цьому призначення їх у декомпенсованих хворих, при розвитку ускладнень ЦП, віддалена безпека на сьогодні повною мірою не вивчена і має бути специфічно оцінена в подальших дослідженнях. Не визначені чіткий вибір і тривалість медикаментозної терапії як для корекції синусоїдальної дисфункції, так і для профілактики її розвитку.

Виходячи з основних патогенетичних моментів, лікування синусоїдальної дисфункції припускає:

- пряму дію на рецептори ендотелію синусоїдів;
- вплив на обмін оксиду азоту і активність синтетази оксиду азоту;
- заповнення дефіциту ендотеліальних чинників;
- усунення дії медіаторів, що викликають синусоїдальну дисфункцію, і захист ендотелію від їх дії.

Основні групи препаратів включають:

Препарати соматостатину – стиламін, сандостатин.

Донори оксиду азоту – нітрати, статини.

Ендотеліопротектори – антиоксиданти, пентоксифілін, венотоніки.

Корекція ендотоксинової агресії – препарати лактулози, антибіотики, про-, пребіотики.

3.3 Тромбоз.

На сьогодні добре встановлено, що у пацієнтів на ЦП можливі як кровотечі, так і тромбози. Тромботичні ускладнення включають тромбоз ворітної і печінкових вен, інтрапечінковий і вісцеральний тромбоз. При цьому невирішеними залишаються питання, чи є тромбоз первинним захворюванням, яке сприяє прискореному фіброзу і цирозу, ускладненням декомпенсації захворювання або ж причиною декомпенсації.

Інтрапечінковий тромбоз. Внутрішньопечінковий тромбоз має часте поширення при цирозі. Поразка печінкових вен носить осередковий характер і значною мірою обмежується венами середнього калібру. Поразка порталних судин більш рівномірно поширена по усій печінці. Спостерігається взаємозв'язок тромбозу з регіональними змінами розмірів циротичних вузлів, рецидивними кровотечами, асцитом або енцефалопатією в анамнезі.

Тромбоз ворітної вени (ТВВ). Тромбоз ворітної вени є істотною віхою природної течії цирозу печінки, і пов'язаний з декомпенсацією печінкових функцій і розвитком основних ускладнень ЦП. Поширеність ТВВ збільшується з прогресом ЦП, сягаючи менше 1 % при компенсованій стадії і більше 8-26 % (до 40 %) у кандидатів на трансплантацію печінки. При кровотечі з ВРВ стравоходу тромбоз ворітної вени був присутнім у 17,3 % випадків. При цьому наявність тромбозу незалежно пов'язана з більш високим ризиком рецидиву кровотечі і річною летальністю. Відновлення ж просвіту ворітної вени знижувало ризик кровотечі і віддалену летальність. Тобто, виникнення ТВВ у хворих ЦП є несприятливим прогностичним чинником.

Частковий тромбоз більш поширений, ніж повний тромбоз. Проте, незважаючи на ретельне обстеження (регулярні УЗД, доплерографія), у багатьох пацієнтів тромбоз різної міри вираженості і поширеності виявляється інтраопераційно, при трансплантації. Причиною є часто безсимптомний перебіг ТВВ (відсутність специфічних ознак).

Тромбоз печінкових вен. Характерно, що більш ніж у 8 % хворих спостерігається синдром Бадда-Кіарі, котрий розвивається на фоні цирозу печінки. Хоча, на думку ряду дослідників, позапечінковий тромбоз є вторинним по відношенню до первинної поразки внутрішньопечінкової венозної системи.

Вісцеральний тромбоз (тромбоз вісцеральних вен). Ряд досліджень вказує на наявність тромбозу вісцеральних вен у 18 % хворих ЦП. При гострій ШКК вісцеральний венозний тромбоз погіршує короткостроковий прогноз.

Патогенез тромбозу при ЦП. Коагуляція і гемостаз є динамічним процесом, що зв'язує первинний і вторинний гемостаз з фібринолізом. Гемостатичні зміни, які супроводжують патологію печінки, зачіпають усі рівні системи коагуляції, призводячи до гемостатичного дисбалансу. При цьому результат гемостатичного дисбалансу випадковий. І ендо- і екзогенні чинники можуть схилити систему гемостазу або у бік кровотечі або ж тромбозу.

Можна виділити три основні патофізіологічні механізми, що впливають на систему коагуляції при цирозі печінки.

Перший – включає *позапечінкові механізми*: гемодинамічні порушення портального кровотоку, ендотеліальну дисфункцію, віремію, ендотоксемію (бактеріальну транслокацію), ниркову дисфункцію, що часто супроводжують цироз печінки.

Друга група причин включає гемостатичний дисбаланс, викликаний, як і при первинних тромбозах, *вродженими і придбаними*

дефектами про- і антикоагулянтної систем. При цілеспрямованому обстеженні хворих ЦП відсоток виявлення тромбогенних захворювань значно перевищує такий у пацієнтів без ЦП. Ряд досліджень повідомляє про тробофілічний генотип у 69 % хворих з тромбозом ворітної вени на тлі ЦП. Серед вроджених захворювань найчастіше зустрічаються дефіцит чинників згортання II і V; серед придбаних – антифосфоліпідний синдром, дефіцит протеїнів S, C, антитромбіну, анти- Ха чинника, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, хвороба Бехчета, миелопроліферативні захворювання і гіпергомоцистеїнемія. Проте навіть у хворих з компенсованим цирозом основне тромбогенне захворювання важко виявити із-за вторинних змін в маркерних генах.

Третя група механізмів зв'язна з коагулопатією, безпосередньо пов'язаною з природним перебігом цирозу печінки. При ЦП відмічені зміни в усіх фазах гемостазу, викликані порушенням синтетичної функції печінки і портальною гіпертензією. Механізми порушень згортання крові при цьому дуже складні, оскільки одночасно виникають дефекти як в прокоагулянтній системі, так і в системі антикоагуляції. Дисбаланс про- і антикоагулянтів при прогресі ЦП зрушується у бік гіперкоагуляції. Прокоагулянтний дисбаланс при цьому відбувається головним чином із-за зниження рівнів протеїну С і антитромбіну III (разом з іншими про- і антикоагулянтами, що синтезуються в печінці) в комбінації зі збільшенням рівня чинника згортання FVIII, який має позапечінкове походження, що є типовою особливістю при цирозі. Показано, що прокоагулянтний дисбаланс пов'язаний з важчим перебігом захворювання. У пацієнтів з функціональним класом С по Чайлд-П'ю був більш виражений прокоагулянтний дисбаланс, ніж у пацієнтів, віднесених до класу А.

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром).

ДВЗ-синдром – це неспецифічний патологічний процес, що характеризується інтенсивною активацією системи коагуляції, тромбоцитарного гемостазу, фібринолізу, калікреїн-кінінової та інших плазмових протеолітичних систем; розповсюдженим внутрішньосудинним згортанням крові, агрегацією тромбоцитів і еритроцитів з утворенням безлічі мікрозгустків, і блокадою кровообігу в органах. Наслідком ДВЗ-синдрому є розвиток глибоких циркуляторних розладів, гіпоксії тканин, порушення функції органів (нирок, печінки, мозку, легенів, серця та ін.), тромбоеморагій, ацидозу, коагулопатії споживання з розвитком неконтрольованих профузних кровотеч.

Незалежно від початкового стану у хворих цирозом печінки є більший ризик розвитку розгорнутого ДВЗ-синдрому у порівнянні з хворими, де функція печінки є нормальною, особливо за наявності ендотоксикозу і артеріальної гіпотензії. При дослідженні асцитичної рідини у декомпенсованих хворих визначаються мономери фібрину, продукти його розпаду і невелика кількість фібриногену, що вказує на активний внутрішньочеревний процес згортання. При перитонеовенозному шунтуванні, внутрішньовенній інфузії асцитичної рідини фібриноліз, викликаний наявністю активаторів плазміногену, обумовлює коагулопатію з відповідними ускладненнями, що підтверджують присутність ДВЗ-синдрому у хворих ЦП.

Лікування.

Антикоагулянтна терапія. Даних відносно практичного використання антикоагулянтів при ЦП недостатньо і обмежені вони досвідом у пацієнтів з тромбозом ворітної вени. Вважають, що у хворих з компенсованим цирозом печінки, розвиток тромбозу ворітної вени не можна вважати простим його наслідком. Тому обстеження і лікування таких пацієнтів має бути таким же, як і у пацієнтів з ТВВ без цирозу. Показники рецидиву кровотечі не відрізнялися у тих, хто отримував або не

отримував антикоагулянтну терапію. Але летальність була значно нижча у хворих, що отримували антикоагулянти. При цьому небезпека кровотеч диктує необхідність попередньої корекції синдрому портальної гіпертензії.

Тривалість антикоагулянтної терапії у хворих ЦП при наявності тромбозу рекомендується не менше трьох місяців (прийнятніше впродовж шести місяців). Ряд авторів рекомендує після ліквідації тромбу довільне використання протизгортаючих засобів. При цьому потрібна поліпшена діагностика основних тромбогенних захворювань, вдосконалення методології антикоагулянтної терапії і підбору відповідних лікарських препаратів.

3.4 Принципи лікування кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу і шлунку (ВРВСШ).

Кровотеча із варикозно-розширених вен стравоходу і шлунку є найбільш грізним ускладненням портальної гіпертензії. Частота першого епізоду кровотечі впродовж року після постановки діагнозу зустрічається в середньому у 12 % хворих ЦП (5 % для малого варикозу та 15 % для великого). Летальність в наслідок першого епізоду кровотечі складає 50-70 %: на момент вступу помирають 4-8 % хворих, впродовж першої доби госпіталізації помирають 20-25 % хворих та 18-20 % – впродовж 6 тижнів (від 0 % серед пацієнтів з компенсованим цирозом печінки до 30 % серед декомпенсованих). Ще 30-50 % пацієнтів помирають впродовж подальших 2-х років від рецидиву кровотечі, який виникає у 100 % хворих. При цьому тільки 40 % смертельних випадків безпосередньо пов'язані з кровотечею, інші викликані печінковою недостатністю, інфекціями, ускладненнями з боку інших органів і систем.

Патогенез.

В основі розвитку шлунково-кишкової кровотечі лежить гостре підвищення ворітного тиску внаслідок основних патогенетичних моментів, що характеризують природну течію цирозу печінки.

Ще одним з чинників розвитку стравохідно-шлункової кровотечі з ВРВ стравоходу і шлунку у хворих з ПГ, на що не акцентується увага, є підвищення тиску в непарній та верхній порожнистій вені внаслідок декомпенсації серцевої діяльності на фоні циротичної кардіоміодистрофії.

У 15 % хворих на ЦП причиною кровотеч є портальна гастропатія. Смертність при цьому досягає 12,5 %.

До додаткових чинників відносять наявність ерозійного рефлюкс-езофагіту, ерозійного гастриту, гіперацидного стану кислотопродукуючої функції шлунку, зміни слизової оболонки шлунку внаслідок ектазії капілярів і вен слизової оболонки і підслизового шару.

Діагностика.

Діагноз шлунково-кишкової кровотечі ґрунтується на даних анамнезу, об'єктивного і інструментального обстеження. Основним діагностичним тестом служить екстрене ендоскопічне дослідження. У його завдання входять уточнення джерела геморагії, оцінка можливості рецидиву кровотечі по мірі і локалізації ВРВ, тяжкості клінічного перебігу езофагіту, наявності супутньої патології слизової оболонки шлунку і 12-палої кишки.

Як правило, джерело кровотечі локалізується в нижній третині стравоходу або в кардіальному відділі шлунку, рідко – в середній третині стравоходу і в тілі шлунку.

Чинники ризику кровотечі з ВРВ, за даними Північноіталійського товариства ендоскопістів включають :

- ступінь порушення функції печінки;
- діаметр варикозних вен;

- наявність червоних плям на слизовій оболонці;
- наявність ерозійного езофагіту.

Додатковим несприятливим прогностичним чинником є ступінь крововтрати: легкий, середній і тяжкий.

Лікування.

Виділяють три основні напрямки лікування кровотеч з варикозно-розширених вен: лікування гострого епізоду кровотечі, профілактика рецидиву кровотечі та профілактика первинної кровотечі.

Лікування гострого епізоду кровотечі. У корекції крововтрати велике значення має часовий фактор, особливо у хворих на суб- і декомпенсований цироз печінки. Навіть невелика затримка у своєчасному і адекватному відшкодуванні втраченого об'єму крові може повністю нівелювати досягнутий гемостатичний ефект. Хворі з гострим епізодом кровотечі з варикозно-розширених вен підлягають переведенню у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Загальне лікування. Загальне лікування спрямоване на корекцію гіповолемії (нормалізація ОЦК), профілактика ускладнень, пов'язаних з шлунково-кишковою кровотечею (бактеріальні інфекції, печінкова декомпенсація, ниркова недостатність), які не залежать від причини кровотечі та вимагають самостійного лікування.

Перша допомога на догоспітальному етапі при ШКК повинна включати наступні заходи: холод на епігастральну область, спокій (суворий постільний режим), при різкому зниженні АТ – положення Тренделенбурга. Слід пам'ятати, що введення таким пацієнтам серцевих і судинних препаратів протипоказано, зважаючи на небезпеку посилення кровотечі.

Замісна терапія. Замісна терапія проводиться під контролем центрального венозного тиску. Заповнення об'єму циркулюючої крові спрямоване на підтримку систолічного кров'яного тиску на рівні 90-100 мм

рт. ст., частоти серцевих скорочень менше 100 ударів/мін, гематокриту на рівні 21-24 % (рівень гемоглобіну 70-80 г/л), почасового діурезу не нижче 40 мл. Скорочення тривалості гіпотензії особливо важливе для усунення інфекційних ускладнень і ниркової недостатності, які незалежно пов'язані зі збільшеним ризиком рецидиву кровотечі і летальності.

Принципи інфузійно-трансфузійної терапії:

- призначення препаратів гемодинамічної дії – плазма, альбумін;
- введення кристалоїдів для поліпшення транскапілярного обміну – розчин Рінгера, та ін.;
- інфузія препаратів, що поліпшують реологічні властивості крові;
- трансфузія еритроцитарної маси або відмитих еритроцитів (за показаннями). Показання до гемотрансфузії встановлюються індивідуально. Лабораторним критерієм вважається зниження гемоглобіну нижче 80 г/л. При цьому необхідно враховувати супутні захворювання, вік, гемодинамічний статус і наявність (відсутність) тривалої кровотечі.

Детоксикаційна терапія. Детоксикаційна терапія включає очищення кишечника за допомогою сифонових клізм. У хворих з гепатогенною енцефалопатією після досягнення гемостазу рекомендується застосовувати трансінтестинальну іригацію осмотично активних речовин (лактоза, сорбіт) через тонкий поліхлорвініловий назоінтестинальний зонд, проведений в порожнисту кишку за допомогою ендоскопа, або через шлунковий канал зонду-обтуратора.

Антибіотикопрофілактика. Наявність інфекційних ускладнень є прогностично несприятливим чинником рецидиву кровотечі, розвитку печінкової та ниркової недостатності. Антибактеріальна профілактика вважається невід'ємною частиною терапії для пацієнтів з цирозом печінки, ускладненим кровотечею. Вона має бути розпочата в день надходження. Перевага віддається пероральним препаратам з групи фторхінолонів.

Балонна тампонада зондом Блекмора-Сейнстакена. Після ендоскопічної діагностики варикозного розширення вен як джерела кровотечі негайно вводиться зонд Блекмора, за допомогою якого можна тимчасово зупинити кровотечу у 60-90 % пацієнтів. Балонна тампонада використовується, як правило, впродовж 12-24-х годин, коли забезпечується медикаментозна терапія. Проте після видалення зонду, кровотеча рецидивує приблизно у 50 % випадків. У разі рецидиву кровотечі зонд-обтуратор має бути введений знову, а хворому запропоновані оперативні або мініінвазивні методи лікування, оскільки можливості консервативної терапії вважаються вичерпаними. У хворих з декомпенсованою функцією печінки (клас С) оперативне втручання неможливе, тому терміни знаходження зонду в стравоході можуть бути продовжені до 2-3 діб як єдина можливість досягти гемостазу.

Ускладненнями балонної тампонади, які зустрічаються у 10-15 % пацієнтів, є аспіраційна пневмонія і пролежні. Для профілактики пролежнів кожні 4 години треба спускати манжети балона і повторно роздувати їх за наявності крові.

Медикаментозна терапія.

Базисна терапія.

Гемостатична терапія.

Корекція синусоїдальної дисфункції.

Лікування ниркової дисфункції.

Симптоматичне лікування – обволікаючі, антисекреторні препарати та ін.

Прогнозувати тривалість гемостатичного ефекту комплексу консервативної терапії неможливо, оскільки рецидив кровотечі може виникнути у будь-який час після досягнення тимчасового гемостазу і розпускання балонів зонду-обтуратора.

Під час проведення гемостатичних заходів потрібне ухвалення рішення про подальшу тактику лікувальних заходів, а саме:

- продовження консервативної терапії;
- ендоскопічне лікування;
- рентгеноендоваскулярні втручання;
- хірургічне лікування.

Ендоскопічне лікування. Ендоскопічна терапія рекомендована усім пацієнтам в ургентному порядку при кровотечі з варикозних розширених вен стравоходу.

Ендоскопічна склеротерапія.

Ендоскопічне лігування.

Ендоскопічне використання клею.

Стентування стравоходу.

При кровотечі з ектопічних варикозних вен товстого кишечника ендоскопічні методи гемостазу використовуються при колоноскопії.

Ендоваскулярне лікування. При кровотечах з варикозно розширених вен або загрозі його розвитку застосовують *оклюзію лівої шлункової артерії*. Як правило, ця процедура доповнює емболізацію печінкової або селезінкової артерій. Перспективною є *черезшкірна черезпечінкова емболізація лівої шлункової вени*, яка рекомендується як тимчасовий захід у тяжкохворих на висоті кровотечі, але не в профілактичних цілях із-за високої частоти рецидивів та зниження показників виживаності. Черезшкірна черезпечінкова облітерація гастродуоденальної та нижньої брижової вен може застосовуватися при лікуванні кровотеч з ектопічних вогнищ, зокрема, дуоденального і ректального варикозу.

Транс'югулярне внутрішньопечінкове портокавальне шунтування.

Американська і Європейська асоціації по дослідженню захворювань печінки пропонують транспечінкове шунтування при тривалій кровотечі з

варикозно-розширених вен у хворих з цирозом класу А або В по Чайлд-П'ю, якщо впродовж 48 годин портовенозний градієнт тиску залишається більш ніж 20 мм рт. ст., незважаючи на комбіновану фармакологічну і ендоскопічну терапію (при їх неефективності). При цьому раннє розміщення TIPS достовірно зменшує рівень рецидиву кровотечі і ранню летальність, не збільшуючи рівень енцефалопатії і не покращуючи прогноз.

Хірургічне лікування. Неможливість зупинки кровотечі з варикозних вен стравоходу, його швидкі рецидиви після первинного гемостазу, а також необхідність застосування великих доз консервованої крові (понад 6 доз впродовж 24 год) є показанням до *хірургічного лікування*.

Операції портокавального шунтування (ПКШ). Операції ПКШ здійснимі у пацієнтів з компенсованим ЦП (клас А) при кровотечах з варикозно-розширених вен (ВРВ) стравоходу або шлунку, коли не ефективні інші методи медикаментозного та ендоскопічного лікування.

Роз'єднуючі операції. Роз'єднуюча операція є операцією вибору у хворих з функціональним класом В.

Поєднані операції – що шунтують за допомогою анастомозів малого діаметру і роз'єднують – значно знижують рецидив кровотечі з ВРВ.

Прогноз.

Впродовж першого року після кровотечі, що відбулася, рецидиви виникають у 70 % пацієнтів, летальність при кожному епізоді кровотеч з варикозних розширених вен стравоходу складає до 40 %. Ризик залишається високим до 3 міс після першої кровотечі, тому такі хворі потребують пильного спостереження лікаря. Тільки через 6 міс після кровотечі при постійному лікуванні і спостереженні показники ризику рецидиву кровотечі стабілізуються.

Смертність від кровотечі залежить від функціонального стану печінки та варіює від 10 % при компенсованому цирозі класу А до більше 70 % при класі С.

Основною прогностичною ознакою є рівень портовенозного градієнту тиску – більше або менше 20 мм рт.ст.

Усі пацієнти, що переживають варикозну кровотечу, повинні застосовувати активні профілактичні заходи:

- медикаментозне лікування;
- мініінвазивне;
- хірургічне.

Залишаються невивченими питання:

- оптимальна тривалість застосування вазоактивних препаратів;
- ефективність ранньої TIPS;
- перспективи консервативного або ендоскопічного гемостазу при кровотечах з варикозних вен шлунку;
- розробка індивідуальної прогностичної шкали факторів ризику повторної кровотечі.

3.5 Принципи лікування асцити

Асцитичний синдром розвивається у 28-85 % хворих ЦП. Приблизно у половини пацієнтів з "компенсованим" цирозом асцит розвивається упродовж 10 років спостереження. З появою асцити прогноз захворювання відповідає прогнозу злякисних новоутворень. Приблизно 15-20 % пацієнтів з асцитом помирають упродовж 1 року і 44-55 % упродовж 5 років. Без лікування упродовж одного року помирає половина хворих цирозом печінки, ускладненим асцитом.

Лікування набряково-асцитичного синдрому є складним завданням. Стандартна консервативна терапія не завжди ефективна, традиційні

хірургічні методи лікування обмежені різноманітням патогенетичних розладів, що виникають при ЦП і тяжкістю стану пацієнтів, мініінвазивні методи вимагають удосконалення і стандартизації показань до їх застосування.

Класифікація.

Неускладнений асцит: асцит, який не інфікований і не супроводжується розвитком гепаторенального синдрому.

1 ступінь (легкий) – асцит визначається тільки при ультразвуковому обстеженні;

2 ступінь (середній) – асцит викликає помірно симетричне розтягування живота;

3 ступінь (тяжкий) – асцит викликає виражене розтягування живота.

Ускладнений асцит: патологія, на фоні якої відзначаються ознаки раптового бактеріального перитоніту, гепаторенального синдрому, енцефалопатії та ін.

Рефрактерний асцит.

Патогенез.

В основі патогенезу асциту лежить підвищення тиску в портальній венозній системі, обумовлене механічним чинником і гемодинамічними зрушеннями, що відповідають синдрому портальної гіпертензії.

Додаткове значення мають порушення лімфодинаміки та гормонального, білкового, водно-електролітного обмінів.

Порушення лімфодинаміки. В нормальних умовах існує рівновага між утворенням лімфи в печінці та її адекватним відтоком. Формування постсинусоїдального блоку порушує відтік лімфи з печінки, сприяючи збільшенню її продукції. Це збільшує навантаження на лімфатичну систему, призводячи до підвищення лімфатичного тиску та збільшення трансудації рідини в черевну порожнину – при цирозі кількість лімфи, що відтікає з печінки, може збільшуватися до 2000-9000 мл в добу.

Додатковими чинниками є:

- невідповідність збільшеної лімфопродукції (у 4-5 разів перевищує норму) дренажним властивостям лімфатичної системи печінки і черевної порожнини (здавлення її фіброзною тканиною і циротичними вузлами);
- недостатність дренажної функції грудної лімфатичної протоки;
- зниження резорбційних властивостей очеревини (розвиток клінічно значимого асцити, зустрічається, коли швидкість накопичення асцитичної рідини перевищує швидкість реабсорбції очеревиною – більше 900-1000 мл/добу). Зменшення реабсорбуючої поверхні парієтальної очеревини обумовлене її фіброзуванням на фоні ЦП.

Гіпоальбумінемія. Загальноприйнятою вважається значимість ролі зниження онкотичного тиску внаслідок гіпоальбумінемії для формування асцити. Проте сучасні дані вказують, що концентрація альбуміну плазми чинить дуже незначну дію на швидкість формування асцити. Синусоїдальні ендотеліальні клітини утворюють мембрану з великою кількістю пор, майже повністю проникну для макромолекул, включаючи білки плазми.

Розмір пор внутрішніх капілярів в 50-100 разів менший, ніж печінкових синусоїдів, отже, градієнт трансінусоїдального онкотичного тиску в печінці майже нульовий, тоді як в печінковій циркуляції він дорівнює 0,8-0,9 (80-90 % від максимального). Такий високий градієнт онкотичного тиску мінімізує вплив будь-яких змін.

- *Основне джерело трансудації рідини в черевну порожнину – печінка*

Діагностика.

Пошук причини асцити за даними анамнезу і фізикального огляду, як правило, не викликає труднощів, проте необхідно виключити інші можливі причини. Рекомендований план обстеження пацієнта з уперше виявленим асцитом при ЦП включає наступний перелік діагностичних заходів.

1. Аналіз скарг, даних анамнезу життя і захворювання, даних об'єктивного огляду.
2. Вимір артеріального тиску, частоти скорочень серця.
3. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і доплерографія.
4. Фіброезофагогастродуоденоскопія.
5. Біопсія печінки (тільки у разі, якщо захворювання печінки з не з'ясованою етіологією).
6. Оцінка функції нирок.
7. Діагностичний лапароцентез.
8. Необхідні дослідження для виключення інших станів, які можуть призводити до розвитку асцитического синдрому.

Огляд: збільшення в об'ємі живота; наявність позапечінкових ознак портальної гіпертензії та захворювань печінки. *Пальпація:* визначення вільної рідини в животі, збільшена (зменшена) печінка, селезінка. *Перкусія:* притуплення перкуторного звуку в пологих місцях; при цьому в черевній порожнині має бути присутнім не менше 1500 мл рідини.

Оцінка ниркової функції. Ниркова функція повинна досліджуватися в усіх пацієнтів з цирозом печінки, ускладненому асцитичним синдромом. Знижену швидкість клубочкової фільтрації мають 25-60 % пацієнтів з циротичним асцитом.

Клінічна картина *синусоїдальної вазоконстрикції* характеризується відносно швидким збільшенням маси тіла за рахунок затримки рідини, виникненням асцити, гепатомегалією і жовтяницею.

Діагноз *тромбозу печінкових вен* завжди треба мати на увазі у пацієнтів з гострими або хронічними захворюваннями печінки, що супроводжуються варикозним розширенням вен стравоходу (шлунку) і асцитом; додатковими симптомами є набряки нижніх кінцівок, біль в животі (у правому підребер'ї). Асцит виявляється більш ніж у 90 % пацієнтів при порушенні венозного відтоку з печінки.

Діагностичний лапароцентез. Лапароцентез з подальшим аналізом асцитичної рідини є, ймовірно, найшвидшим і рентабельнішим методом діагностики причини асцити при первинному зверненні пацієнта.

Методика. Лапароцентез проводять в умовах строгої стерильності. Канюля повинна мати безліч бічних отворів, в іншому випадку її кінець блокується стінкою кишки. Точки проколів можуть бути по середній лінії між пупком і лобком, а також, що прийнятніше, в лівому або правому нижніх квадрантах. Необхідно уникати ушкодження нижніх надчеревних артерій (розташовуються на півдорозі між лобком і передньою верхньою остю клубової кістки), помітних портокавальних колатералей (лапароскопічні дослідження показали частішу наявність колатералей по середній лінії, що складає ризик їх ушкодження при класичному доступі).

Аналіз асцитичної рідини. Для діагностичних цілей відбирають 10-20 мл асцитичної рідини. У більшості хворих цирозом печінки асцитична рідина прозора, блідо-жовтого або "солом'яного" кольору. Алгоритм вивчення асцитичної рідини включає обов'язкове визначення кількості лейкоцитів з лейкоцитарною формулою, еритроцитів (у 1 мл), концентрації альбуміну і загального білку, сироватково-асцитичного градієнта альбуміну (СААГ). Обчислення СААГ включає вимір концентрації

альбуміну в сироватці крові і асцитичній рідині, отримані в один день і віднімання концентрації асцитичного альбуміну від сироваткового.

При цирозі печінки асцитична рідина є трансудатом, для якого характерна концентрація загального білку не більше 25,0-30,0 г/л. Градієнт концентрації альбуміну між сироваткою і асцитичною рідиною перевищує 11,0 г/л, що вказує на наявність портальної гіпертензії приблизно з 97 %-ою точністю. При постсинусоїдальному блоці (синдромі Бадда-Кіарі) концентрація загального білку асцитичної рідини може перевищувати 30,0 г/л, проте СААГ залишається вище за 11,0 г/л. Пацієнти з асцитом і низьким СААГ (<11,0 г/л) зазвичай не мають портальної гіпертензії. Проте необхідно відмітити, що майже у 15 % хворих цирозом печінки може визначатися низький, а у 20 % хворих з пухлинним асцитом – високий СААГ, тому у важких для діагностики випадках потрібне додаткове дослідження асцитичної рідини.

Концентрація електролітів асцитичного вмісту аналогічна такій в позаклітинній рідині. Відбувається постійний обмін між асцитичною рідиною і судинним руслом. Проте швидкість реабсорбції обмежена 700-900 мл в добу

Диференціальна діагностика.

Приблизно у 15-25 % пацієнтів поява асциту не пов'язана з патологією печінки. Виділяють перитонеальні причини, пов'язані з ушкодженням очеревини, і неперитонеальні – інтра- та екстрапечінкові.

Найчастіше нециротичними причинами асциту є онкологічні захворювання, серцева недостатність, туберкульоз і нефротичний синдром. Приблизно 5 % пацієнтів з асцитом мають дві та більше причини розвитку асцитичного синдрому, тобто, "змішаний" або мікст-асцит. Як правило, на першому місці у них стоїть цироз печінки плюс одна або декілька супутніх причин.

Аналіз асцитичної рідини. При підозрі на панкреатит визначається амілаза; при вторинному перитоніті – ЛДГ і глюкоза; при підозрі на хільозний асцит – тригліцериди (характерним для хільозного асциту є перевищення концентрації асцитичного тригліцериду над сироватковим більше 110 мг/дл).

Збільшення вмісту білку в асцитичній рідині відзначається при інфікуванні, синдромі Бадда-Кіарі, панкреатиті, злоякісній пухлині.

Каламутна рідина і присутність великої кількості нейтрофілів (більше 300-500 клітин в мл) вказує на інфікування і розвиток бактеріального асцит-перитоніту. Концентрація білку при цьому перевищує 25,0-30,0 г/л. При цитологічному дослідженні нормальні ендотеліальні клітини іноді нагадують клітини злоякісної пухлини, що, може привести до гіпердіагностики раку.

Лікування.

Неускладнений асцит.

Режим. Хоча традиційно рекомендується постільний режим, на практиці немає переконливих даних, що підтверджують користь цієї рекомендації. Оскільки суворий постільний режим може призводити до м'язової атрофії та інших ускладнень

Дієта. *Обмеження солі.* Низький вміст солі в раціоні саме по собі може створювати негативний баланс натрію у 10 % пацієнтів. Обмеження натрію супроводжувалося меншою потребою в діуретиках, швидшим усуненням асциту і меншими термінами госпіталізації. Сіль в раціоні слід обмежувати приблизно до 88 ммоль/сут (5,2 г), що можна досягти, не досолюючи їжу і не вживаючи готові продукти. При цьому треба мати на увазі, що деякі лікарські препарати, особливо у формі шипучих пігулок, можуть мати високий вміст натрію. В антибіотиках для внутрішньовенного введення, як правило, міститься 2,1-3,6 ммоль натрію на 1 г.

Обмеження прийому рідини. На сьогодні немає досліджень, які показали б позитивний або негативний вплив обмеження прийому води на зникнення асцити. У строгому обмеженні рідини необхідності немає, оскільки рідина йде за натрієм пасивно. Обмеження рідини рекомендують пацієнтам з гіпонатріємією і які не одержують на даний момент діуретики. Умовно обгрунтованим порогом для обмеження прийому води вважається зниження вмісту натрію в сироватці менше 120-125 ммоль/л.

Медикаментозна терапія.

Базисна терапія.

Сечогінна терапія.

Критеріями сечогінної терапії є:

- динаміка добового діурезу;
- динаміка маси тіла;
- динаміка окружності живота;
- рівень електролітів, креатиніну.

Застосовуються переважно петлеві діуретики й антагоністи альдостерону. Оптимальним є поєднання верошпирону і фуросеміду в співвідношенні 100 до 40 з підвищенням, при необхідності, дози до 400 мг и 160 мг, відповідно.

Свідченнями для відміни діуретичних препаратів у хворих цирозом печінки і асцитом є:

- енцефалопатія (у вигляді прекоми і "ляскаючого" тремора);
- гіпонатріємія (рівень Na в сироватці < 120 ммоль/л);
- прогресуюча уремія (креатинін сироватки > 2,0 мг/дл);
- гіпокаліємія (рівень калію в крові нижче 3,1 ммоль/л);
- гіперкаліємія і метаболічний ацидоз (при прийомі спіронолактону);
- артеріальна гіпотонія;
- індивідуальна непереносимість.

3.5.5 Діуретикорезистентний асцит (напружений, рефрактерний).

Діуретикорезистентний асцит визначається як перевантаження організму рідиною, яке є стійким до дієти з обмеженням прийому солі і терапії сечогінними препаратами в максимальних дозуваннях (400 мг/доб спіронолактону і 160 мг/доб фуросеміду) або швидко рецидивує після лікувального лапароцентезу.

Виділяють *два типи* рефрактерного асциту :

- *асцит, резистентний до діуретиків*: асцит, який не може бути усунений або його ранній рецидив на фоні дієти з обмеженням натрію і інтенсивної терапії діуретиками;

- *асцит, не контрольований діуретиками*: асцит, який не може бути усунений, або його ранній рецидив не може бути відвернений внаслідок розвитку ускладнень, що асоціюються з прийомом сечогінних препаратів.

Окремо виділяють рефрактерний асцит, при якому неможлива сечогінна терапія із-за наявності супутніх ускладнень (гіпонатріємія, м'язова дистрофія, гідроторакс та ін.).

За даними статистики, близько 10 % пацієнтів з ЦП і асцитом не сприйнятливі до сечогінної терапії. Дворічна виживаємість серед пацієнтів з рефрактерним асцитом складає в середньому 30 %.

Патогенез рефрактерного асциту пов'язаний з прогресом печінкової недостатності і ниркової дисфункції внаслідок гемодинамічних розладів – ниркова перфузія і швидкість клубочкової фільтрації неухильно знижуються.

Критерії рефрактерного асциту:

1. *Тривалість лікування*: інтенсивна діуретична терапія і обмежена сіллю дієта протягом як мінімум одного тижня.

2. *Ефективність лікування:* неадекватне сечогінній терапії зниження ваги (менше 0,5-0,8 кг) з неадекватною (<78 ммоль/доб) сечовою екскрецією натрію впродовж більше 4-х днів.

3. *Ранній рецидив асцити:* поява напруженого асцити впродовж 4-х тижнів після повної його мобілізації.

4. *Ускладнення, що індукуються прийомом діуретиків (незважаючи на профілактичні заходи):*

- печінкова енцефалопатія: прекоматозний стан хворого, "ляскаючий тремор";
- ниркова дисфункція:
 - підвищення рівня сироваткового креатиніну більше 180 мкмоль/л;
 - зниження концентрації сироваткового натрію менше 120 ммоль/л (125 ммоль/л) на фоні обмеження прийому рідини;
 - гіпокаліємія (менше 3,0 ммоль/л) або гіперкаліємія (більше 6 ммоль/л), алкалоз.

Внутрішньовенне одноразове введення 80 мг фуросеміду (може викликати гостре зниження ниркової перфузії) можна використати як внутрішньовенний тест для виявлення діуретикорезистентних пацієнтів. Якщо впродовж 8 годин виділяється більше 50 мл натрію з сечею, то це чутливі до сечогінної терапії пацієнти, якщо ж менше 50, то не чутливі – діуретикорезистентні.

Методи лікування діуретикорезистентного асцити:

1. Медикаментозна терапія.
2. Лапароцентез.
3. Трансплантація печінки.
4. Ендоваскулярна емболізація.
5. Транс'югулярне портосистемне шунтування.
6. Хірургічна корекція плазматому.

1. Медикаментозна терапія.

Базисна терапія цирозу печінки.

Діуретики. Діуретикорезистентний асцит є свідченням для відміни сечогінних препаратів і вирішення питання про другу лінію препаратів і хірургічні методи лікування.

Альбумін (25-50 г щодня, у вигляді 10-20% розчину).

Вазоконстриктори. Використання вісцеральних вазоконстрикторів на сьогодні вважається найбільш перспективною методикою лікування пацієнтів з діуретикорезистентним асцитом.

Препарати соматостатину.

Корекція гіпонатріємії (антогоністи вазопресину – ваптани).

2. Лікувальний лапароцентез. Є загальноприйнятим, безпечним методом лікування асциту. Показанням до його застосування є:

- напружений асцит (непіддатливий консервативній терапії);
- поєднання асциту з набряками.

Умовою успішної маніпуляції є показник протромбінового індексу вище 40 %, добова екскреція натрію більше 10 ммоль, вміст альбуміну в межах 35-40 г/л, білірубіну не вищий за 170 мкмоль/л, тромбоцитів не нижче 40 тис. в 1 мл, креатиніну не вище за 300 мкмоль/л.

Протипоказанням до лапароцентезу є термінальна стадія захворювання, ниркова недостатність, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання. З метою профілактики ятрогенних ушкоджень (за наявності злукової хвороби, розтягнутого сечового міхура) проведення маніпуляції потрібне під контролем ультразвуку.

Частота лапароцентезів повинна співставлятися з кількістю солі (натрію), що приймається, і втратами натрію з асцитичною рідиною. Концентрація натрію в асцитичній рідині приблизно еквівалентна такій в плазмі (в середньому 130 ммоль/л); при видаленні 6 літрів асцитичної рідини втрачається близько 780 ммоль натрію (130 ммоль/л x 6л = 780

ммоль). При видаленні 10 літрів втрачається, відповідно, 1300 ммоль натрію. Видалення 10 л асцитичної рідини при дотриманні низькосольової дієти повинне вистачати не менш ніж на 2 тижні. Пацієнти, що вимагають проколів з видаленням 10 л частіше, ніж кожні 2 тижні, не дотримуються дієтичних рекомендацій. Пацієнти, які споживають 88 ммоль натрію в день, екскретують приблизно 10 ммоль/доб з несечовими втратами і не виділяючи натрій з сечею, зберігають надлишок натрію в 78 ммоль/доб. Тому, виведення 6 л асцитичної рідини видаляє 10-денний надлишок натрію ($780 \text{ ммоль} = 78 \text{ ммоль/доб} \times 10 \text{ днів}$), а 10-літровий лапароцентез – приблизно 7-денний ($1300 \text{ ммоль} = 78 \text{ ммоль/доб} \times 16,7 \text{ днів}$).

Комбіноване використання лапароцентезу, альбуміну, периферичних вазоконстрикторів і спіронолактону покращує результати лікування рефрактерного асциту.

Ультрафільтрація і реінфузія асцитичної рідини. У кров хворого повертається концентрат, що містить в 2-4 рази більше білку, ніж в асцитичній рідині. До того ж, реінфузіювана асцитична рідина, яка піддавалася обробці (ультрафільтрація, сорбція) має виражені діуретичні та імуномодуючі ефекти.

3. Трансплантація. Трансплантацію печінки треба розглядати як вибір методу лікування пацієнтів з діуретикорезистентним асцитом. Як тільки пацієнти стають несприйнятливими до стандартної медикаментозної терапії 21-50 % з них помирають впродовж 6 місяців. Незважаючи на зменшення асциту і відносне поліпшення якості життя пацієнтів на фоні медикаментозної терапії, лапароцентезу і мініінвазивних втручань, віддалена виживаність без трансплантації не покращується у більшості хворих.

4. Рентгеноендоваскулярна емболізація гілок черевного ствола. Цей вид втручання спрямований на зниження портального тиску і зменшення гіперпродукції лімфи в печінці. Рандомізовані дослідження

показали добрі результати емболізації загальної і власної печінкової артерії у хворих з тяжким асцитом.

5. TIPS. Постановка облаштування TIPS може привести до істотного зменшення об'єму асциту з відповідним скороченням сечогінних препаратів або потреби в частому використанні лапароцентезу при швидкому накопиченні рідини. Ряд великих рандомізованих досліджень показали переваги транс'югулярного портосистемного шунтування перед великим лапароцентезом, проте про які-небудь переваги в тривалості життя не повідомлялося. Відмічена більш висока летальність в групі з TIPS, чим після лапароцентезу. Проте TIPS на сьогодні є терапією другої лінії. Установка TIPS рекомендується для лікування рефрактерного асциту, що вимагає частих терапевтичних лапароцентезів або печінкового гідротораксу з відповідною оцінкою співвідношення ризик/користь.

6. Хірургічні методи корекції плазматок. Застосовуються *дуктоліз грудної протоки* у поєднанні з перев'язкою лівої внутрішньої яремної вени; *накладення лімфовенозного анастомозу* на шії; *екстраперитонізація печінки*.

Лімфогенна стимуляція портальної перфузії печінки – катетеризація круглої зв'язки печінки з введенням антиоксидантів (вітамін С), спазмолітиків (новокаїн 0,5 % – 200 мл), гепатопротекторів (гептрал – 40 мг), розчину нікотинової кислоти, глюкози 5 % – 200 мл.

Перитонеовенозне шунтування – відведення асцитической рідини з черевної порожнини в судинне (венозне) русло за допомогою спеціального дренажу з клапанним апаратом. Перитонеовенозне шунтування було вперше виконане з шунтом LeVeen і Denver. Денвер-шунт має камерний насос, який допомагає пересуватися потоку рідини в одному напрямі. Істотні обмеження його використання обумовлені високим рівнем оклюзії шунтів і дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції. Смертність під час операції є досить високою і досягає від 5 до 30 %. Слабкі віддалені

результати, надмірні ускладнення і відсутність будь-яких переваг виживання в порівнянні з медикаментозною терапією привели до відмови від цієї процедури. На сьогодні показанням до перитонеовенозного шунтування є хворі з рефрактерним асцитом, які в силу різних причин не є кандидатами на трансплантацію, ендоваскулярну емболізацію або установку TIPS і яким немає можливості проводити численні лапароцентези (рубці, немає умов, далеко від лікувальної установи та ін.).

Добре зарекомендувала себе *система MAPC* – молекулярна система рециркуляції адсорбенту (альбумінопосередкована гемофільтрація).

➤ *Початковий терапевтичний лапароцентез має бути виконаний у хворих з напруженим асцитом. Одночасно мають бути розпочаті консервативні заходи – обмеження прийому солі і прийом таблетованих сечогінних засобів.*

Послідовні лікувальні лапароцентези є методом вибору лікування пацієнтів з діуретикорезистентним асцитом.

При об'ємних лапароцентезах рекомендується введення 6-8 г альбуміну на 1л видаленої рідини (наприклад, 100 мл 20% альбуміну / 3 л асцитической рідини)

Хворі з рефрактерним асцитом є кандидатами для трансплантації печінки.

За відсутності умов для трансплантації показані ендоваскулярні методи лікування (емболізація загальної і власної печінкової артерій, транс'югулярне портокавальне шунтування).

3.6 Печінкова енцефалопатія (ПЕ)

Печінкова енцефалопатія це нейропсихічний синдром, обумовлений проявом печінкової недостатності (ПН). Ступінь вираженості ПЕ визначає прогноз перебігу захворювань печінки.

Патогенез. У патогенезі печінкової енцефалопатії виділяють дві форми – *ендогенна і екзогенна*.

Ендогенна або печінково-клітинна – обумовлена недостатністю гепатоцитів і, внаслідок цього, порушенням антитоксичної, синтетичної, метаболічної та інших функцій печінки. У системний кровотік потрапляє значна кількість токсичних продуктів розпаду. Морфологічною основою її являються дистрофічні і цитолітичні зміни гепатоцитів з мезенхімальною реакцією. Вираженість змін різна: від незначних до тих, що маніфестують, при яких розвивається осередковий некроз гепатоцитів.

Екзогенна або портосистемна форма обумовлена високим тиском у ворітній вені і наявністю раптових (природних) або створених оперативним шляхом порто-кавальних анастомозів, через які відбувається скидання продуктів білкового метаболізму з кишечника в системний кровотік.

При цирозі печінки мають місце обидва механізми розвитку печінкової енцефалопатії, тобто вона є *змішаною*.

За **перебігом** виділяють *гострий* тип, що розвивається при дії провокуючих факторів, *хронічний* – при інтенсивно розвиненій портосистемній циркуляції та *блискавичний* – на відміну від попередніх він супроводжується масивним гепатоцелюлярним некрозом і, найчастіше, безповоротними метаболічними порушеннями.

Розвитку енцефалопатії сприяють видалення асцитичної рідини, зловживання сечогінними засобами, кровотечі, різні оперативні втручання, вживання білкових препаратів, алкоголю, ряду лікарських засобів.

Механізм розвитку печінкової енцефалопатії при печінковій недостатності нині пояснюється 3-ма теоріями:

1) Токсична, в основі якої лежить зниження печінкового кліренсу речовин, що утворюються в кишечнику, і порушення метаболізму амінокислот. Головними з нейротоксинів вважаються аміак (його рівень

підвищений у 90 % хворих з ПЕ), похідні метіоніну – меркаптани, феноли і жирні кислоти, які, накопичуючись, діють як синергісти.

2) Теорія неправдивих нейромедіаторів, яка характеризується підвищенням катаболізму білків і розвитком дисбалансу амінокислот.

3) Теорія посиленої ГАМК-ергічної передачі, при якій порушується взаємодія клітин кори головного мозку. Підвищений тонус цієї гальмівної системи пов'язаний, ймовірно, зі зниженням печінкового кліренсу гамма-аміномасляної кислоти, що утворюється в кишечнику.

Клінічними компонентами синдрому ПЕ є 5 основних симптомів, чотири з яких не є специфічними. До них відносяться: розлади психіки, нервово-м'язові порушення, гіпервентиляція, "печінковий" запах, зміни на електроенцефалограмі. Ці симптоми можуть бути оборотними і зустрічатися в різних поєднаннях.

Клінічна **класифікація** печінкової енцефалопатії включає 4 стадії:

- I. Сплутана свідомість, порушення настрою і поведінки.
- II. Сонливість, неадекватна поведінка.
- III. Ступор, при якому хворий може говорити і виконувати прості команди, дизартрія, виражена сплутана свідомість.
- IV. Кома.

Прогностичними чинниками при ПН, ускладненій печінковою енцефалопатією є:

- поява і наростання жовтяниці;
- зниження протромбінового індексу, що не нормалізується після введення вітаміну К;
- гіпоглікемія;
- зменшення розмірів печінки;
- наростання асцити;
- прогрес гепаторенального синдрому;

- стадія енцефалопатії: в I і II стадіях виживаність в середньому складає 65 %, в III і IV – не більше 20 %.

Диференціальна діагностика.

Печінкову енцефалопатію необхідно диференціювати від передозування лікарських препаратів (седативні і наркотичні засоби, транквілізатори та ін.); цереброваскулярних катастроф, включаючи субдуральну гематому (зазвичай з'являються симптоми осередкового ураження головного мозку, іноді менінгеальні симптоми); гострої інтоксикації алкоголем (доцільне визначення етанолу в сироватці крові).

Лікування.

Повинно проводитися у відділенні реанімації.

Принципи лікування:

1. Припинення дії провокуючого агента.
2. Інфузійно-трансфузійна терапія (під контролем водного балансу).
 - поліпшення функціональної здатності печінки: розчини глюкози, вітаміни, гепатопротектори, антиоксиданти;
 - корекція кислотно-лужного стану;
 - корекція метаболічних порушень.
3. Лікування супутніх синдромів.
 - набряку мозку: внутрішньовенно манітол;
 - ниркової недостатності;
 - гіпотонії: дофамін;
 - коагулопатії: вікасол, свіжозаморожена плазма, АКК.
4. Зменшення вмісту і пригнічення утворення аміаку, а також зменшення амонієгенних субстратів.
 - безбілкова дієта;
 - очисні клізми, фосфатні клізми;
 - лактулоза: 60-120 г/доб всередину і з клізмою;

- аміностерил (5 % і 8 %) N-Helra: інфузійний розчин, адаптований до печінки; сприяє вирівнюванню дисбалансу амінокислот в сироватці.

5. Хірургічні методи детоксикації і корекції печінкової недостатності.

5.1. Нормалізація лімфообігу і видалення з лімфою токсичних продуктів:

- дренажування грудної лімфатичної протоки;
- лімфосорбція.

5.2. Екстракорпоральні методи детоксикації :

- обмінне переливання крові (іноді до 80 % крові хворого);
- обмінне переливання плазми (плазмаферез);
- гемосорбція;
- вено-венозна або артеріо-венозна гемофільтрація та гемодіафільтрація;

6. Протезування функції гепатоцитів.

- гепатодіаліз з використанням суспензії ало- або ксенокультури кріоконсервованих гепатоцитів;
- трансплантація донорських алогенних гепатоцитів (у сальник, селезінку);
- трансплантація фетальних (ембріональних) гепатоцитів.

7. Ортотопічна трансплантація печінки. Є найбільш радикальним методом лікування, показаним в III і IV стадіях печінкової енцефалопатії.

Контрольні тестові завдання

1. Виберіть оптимальний об'єм операції при кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу у хворих з передпечінковою формою портальної гіпертензії?

- А. Трансплантація печінки.
- Б. Консервативна терапія.
- С. Селективне портокавальне шунтування.
- Д. Перитонеовенозне шунтування.
- Е. Лапароцентез.

2. Виберіть найбільш оптимальний об'єм операції при кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу на фоні цирозу печінки?

- А. Прошивання вен кардіального відділу шлунку і стравоходу.
- Б. Перитонеовенозне шунтування.
- С. Установка зонду Блэкмора.
- Д. Трансплантація печінки.
- Е. Операції, що стимулюють регенерацію печінки.

3. Яка оптимальна тактика ведення хворого при кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу внаслідок цирозу на висоті кровотечі?

- А. Трансплантація печінки.
- Б. Портокавальне шунтування.
- С. Інфузійна терапія, гемотрансфузії.
- Д. Використання зонду Блэкмора, інфузійна терапія, гемостатики, препарати, що знижують портальний тиск, вирішення питання про оперативне лікування.
- Е. Гемостатична, симптоматична терапія за місцем проживання.

4. Протипоказання до лапароцентезу при асциті на фоні цирозу печінки:

- А. Білірубінемія вища за 30 мкмоль/л.
- Б. Часте, болісне сечовипускання.
- С. Асцит, що піддається корекції сечогінними препаратами.
- Д. Асцит, який не піддається корекції сечогінними препаратами.
- Е. Термінальна стадія захворювання і печінкова недостатність.

5. Хворий надійшов в хірургічне відділення з клінікою асциту. Живіт значно збільшений в розмірах, є притуплення перкуторного звуку. Страждає цирозом печінки. Що з перерахованого не застосовується при лікуванні асциту?

- А. Постільний режим.
- В. Прийом діуретиків.
- С. Лапароцентез.
- Д. Необмежене споживання солі.
- Е. Інфузія альбуміну і поліглюкіну.

6. Хворий більше 5 років страждає цирозом печінки. При опитуванні загальмований, не критичний до захворювання, не адекватний до навколишнього оточення, збивається з рахунку до 100, почерк розмашистий, неохайний. Яке ускладнення цирозу печінки є у хворого?

- А. Постгеморагічна анемія.
- В. Циротична деменція.
- С. Гепаторенальний синдром.
- Д. Печінкова енцефалопатія.
- Е. Гепатоспленомегалія.

7. Найбільш оптимальне дослідження у хворого цирозом печінки і ниркової дисфункції?

- A. Рівень креатиніну крові.
- B. Рівень електролітів крові.
- C. Добовий діурез.
- D. Швидкість клубочкової фільтрації.
- E. Рівень сечовини крові.

8. Що лежить в основі синусоїдальної дисфункції при цирозі печінки?

- A. Розширення синусоїдів.
- B. Капіляризація синусоїдів.
- C. Спазм синусоїдів.
- D. Фіброзне заміщення синусоїдів.
- E. Здавлення синусоїдів регенераторними вузлами.

9. Препарати, що вживаються для склеротерапії при варикозному розширенні вен стравоходу:

- A. Етиловий спирт.
- B. Гліцерин, гемостатична губка.
- C. Тромбовар, варікоцид, етоксісклерол.
- D. Карболова кислота, формалін.
- E. Гіпертонічний розчин глюкози.

10. Найбільш вірогідною ознакою при кровотечі з варикозних розширених вен стравоходу буде?

- A. Біль в животі.
- B. Печія.
- C. Темна кров у блювотних масах.

Д. Випорожнення чорного кольору.

Е. Блювання "кавовою гущею".

Література

1. Гарбузенко Д. В. Методы прогнозирования риска и мониторинг эффективности терапии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко // РЖГГК. - 2012. - № 2.- С. 36-44.

2. Діагностика, лікування та профілактика ниркової дисфункції при цирозі печінки : метод. рек. / МОЗ України, Український центр НМІ та патентно-ліцензійної роботи ; уклад.: С. М. Завгородній, А. С. Тугушев, Д. І. Міхантьєва. - Запоріжжя : ЗМАПО, 2013. - 36 с.

3. Діуретикорезистентний асцит при цирозі печінки : методичні рекомендації / Уклад. В. М. Клименко, А. С. Тугушев; Український центр НМІ та патентно-ліцензійної роботи. - Київ, 2011. - 31 с.

4. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis / C. Fagundes, R. Barreto, M. Guevara [et al.] // J Hepatology. - 2013. - Vol. 59, № 3. - P. 474-481.

5. Acute-on chronic liver failure / R. Jalan, P. Gines, J. C.Olson [et al.] // J Hepatology. - 2012. - Vol.57, № 6. - P. 1336-1348.

6. Angeli P. Current management of uncomplicated ascites / P. Angeli // Clinical Liver Disease. - 2013. - Vol. 2, № 3. - P. 125–127.

7. Arroyo V. Acute kidney injury (AKI) in cirrhosis: Should we change current definition and diagnostic criteria of renal failure in cirrhosis? / V. Arroyo // J Hepatology. - 2013. - Vol. 59, № 3. - P. 415-417.

8. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: A multi-center safety and efficacy study / P. Bellot, M.-W. Welker, G. Soriano [et al.] // J Hepatology. - 2013. - Vol. 58, № 5. - P. 922-927.

9. Bernardi M. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality: From concept to reality / M. Bernardi // *J Hepatology*. - 2013. - Vol.59, № 5.- P. 918-920.
10. Fortune B. E. Hypervolemic hyponatremia: Clinical significance and management / B. E. Fortune, G. Garcia-Tsao // *Clinical Liver Disease*. - 2013. - Vol. 2, № 3. - P. 109–112.
11. Garcia-Tsao G. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis / G. Garcia-Tsao, J. Bosch // *NEJM*. - 2010. - Vol. 362, № 9. - P. 823-832.
12. Gines P. Pharmacological management of hepatorenal syndrome: Lessons from non-responders / P. Gines // *J Hepatology*. - 2011. - Vol.55, № 2. - P. 268-269.
13. Guevara M. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study / M. Guevara, C.Terra, A. Nazar // *J Hepatology*. - 2012. - Vol. 57, № 4. - P. 759–765.
14. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients / Ohashi N., Tsuji N., Naito Y. [et al.] // *Hepatology Research*. - 2013. - Vol. 43, № 11. - P. 1156-1162.
15. Runyon B. A. Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012 / B. A. Runyon // *Hepatology*. - 2013. - Vol. 57, № 4. - P. 1651-1653.
16. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis / F. Salerno, M. Guevara, M. Bernardi [et al.] // *Liver International*. - 2010. - Vol. 30, № 7. - P. 937 – 947.
17. Solà E. Current treatment strategies for hepatorenal syndrome / E.Solà, M. Guevara, P.Ginès // *Clinical Liver Disease*. - 2013. - Vol. 2, № 3. - P. 136–139.

18. Transplantation of endothelial progenitor cells ameliorates vascular dysfunction and portal hypertension in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhotic model / M. Sakamoto, T. Nakamura, T. Torimura [et al.] // *J Gastroenterology and Hepatology*. - 2013. - Vol. 28, № 1. - P. 168-178.