

Степанов Ю.М., Тугушев А.С.

Набряково-асцитичний синдром при цирозі печінки.

**Патогенетичні підходи
до діагностики та лікування**



Київ
Видавець Заславський О.Ю.
2024

УДК 616.381-003.217/-008.6:616.36-004]-07/-08
ББК 54.13
С79

Автори: Ю.М. Степанов, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заслужений лікар України, А.С. Тугушев, к.мед.н.

Затверджено Проблемною комісією «Гастроентерологія» НАМН України, протокол № 2 від 04.10.2024.

Затверджено вченою радою Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України», протокол № 7 від 01.10.2024.

Затверджено на засіданні правління ГС «Асоціація з вивчення та лікування хвороб органів травлення в Україні», протокол № 5 від 08.10.2024.

Степанов Ю.М., Тугушев А.С.

С79 Набряково-асцитичний синдром при цирозі печінки. Патогенетичні підходи до діагностики та лікування. — К.: Видавець Заславський О.Ю., 2024. — 136 с.: іл.
ISBN 978-617-632-126-2

Монографія присвячена сучасним аспектам діагностики та лікування такого патологічного стану, як набряково-асцитичний синдром при цирозі печінки. У книзі наведені дані щодо патогенезу синдрому портальної гіпертензії, порушення печінкової лімфодинаміки, гемодинамічного дисбалансу, ниркової та синусоїдальної дисфункції, тромбозу та дисальбумінемії. Надана характеристика спектра сучасних можливостей оцінки дисальбумінемії, ниркової функції, системи гемостазу при цирозі печінки. Особливу увагу приділено сучасним інструментальним методикам при оцінці набряково-асцитичного синдрому при цирозі печінки. У виданні наведені принципи медикаментозного лікування неускладненого асциту, терапевтичні та хірургічні аспекти лікування діуретикорезистентного асциту, спонтанного бактеріального перитоніту та печінкового гідротораксу. Монографія орієнтована на широке коло медичних спеціалістів: лікарів загальної практики — сімейних лікарів, гастроентерологів, лікарів інструментальної діагностики — сонологів й радіологів.

УДК 616.381-003.217/-008.6:616.36-004]-07/-08
ББК 54.13

ISBN 978-617-632-126-2

© Степанов Ю.М., Тугушев А.С., 2024
© Видавець Заславський О.Ю., 2024

Креон®
Панкреатин

ФЕРМЕНТ №1 У СВІТІ

ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ*



✓ Містить панкреатин у найефективнішій формі випуску^{2,4}

✓ Креон мінімікросфери® допомагає перетравлювати максимальний об'єм їжі^{1,5}

ДПК – дванадцятипала кишка
Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення



✓ Проявляє максимум ліпазної активності ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН після потрапляння у ДПК (рН 6)⁵

✓ Підтримує власне травлення, не пригнічуючи роботу підшлункової залози^{1,5}

1. Belmer S.V., Rozumovsky A.Ya., Khavkin A.I., Kornienko E.O., Privorotsky V.F. Diseases of the subcutaneous duct in children. – M.: VD "Medpraktika-M", 2019. – 528 p.
2. Захарченко С.М., Мехтіє С.М. Ферментні препарати у патогенетичній терапії діарейних інфекцій // Дитячі інфекції. 2010. № 3.
3. Löhr J.-M. et al. HaPanEUJEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterology J. 2017 Mar; 5 (2): 153–159.
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®.
5. Максис на увазі максимальна площа контакту ферментів з хіміусом. Löhr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.
6. Based on internal analysis by Abbott Products Operations AG using data from the following source: IQVIA MIDAS® for the period Q1 2024 reflecting estimates of real-world activity. Includes the 74 countries in the "Countries Applied" list.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Ресурсний посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, UA/9842/01/02, UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р., діє до безстроково.
Склад: 1 капсула містить панкреатин у гастроентеростійких гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

Лікарська форма. Капсули тверді з гастроентеростійкими гранулами.

Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Показання. Лікування ескаричної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, стриченої різниці захворюваннями і станом, а також лікуванням ниркової недостатності (наприклад, гастроентеростомія з Більротом II); синдром Швацмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймають високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися зменшення ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзування колоноліті). Як запобіжний заход рекомендується у разі появи зменшення абсорбційних симптомів або змін характеру абсорбційних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзування колоноліті, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

Спосіб застосування та дози. Дозування препаратів базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розжовуючи і не розводячи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтати капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розбити і додати гранули до м'якої їжі з кислотним середовищем (рН<5,5). Це може бути абрикосове пюре, або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4 років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтати капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розбити і додати гранули до м'якої їжі з кислотним середовищем (рН<5,5). Це може бути абрикосове пюре, або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори.

Побічні реакції. Дуже часто відзначається біль у животі*, часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*. *Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з інтенсивним захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо. Нечастішими були висипання*, невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілатичні реакції). Повідомлялося про зменшення ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзування колоноліті) у хворих на муковісцидоз, які приймають високі дози препаратів панкреатину.

Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодій не проводилися.

Категорія відручу. Без рецепта.

Виробник. Abbott Laboratorij GmbH, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 06.06.2024 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією ви можете звернутися до ТОВ Аббот Україна: 01010, м. Київ, вул. Килиш Острозьких, 3/2/2, 7-й поверх.

Тел.: +38 044 498 60-80, факс: +38 044 498 60-81.

UKR228098



ЗМІСТ

Умовні скорочення	4
Вступ	5
1. Класифікація	7
2. Патогенез	8
2.1. Синдром портальної гіпертензії.....	8
2.2. Порушення печінкової лімфодинаміки.....	10
2.3. Гемодинамічний дисбаланс	11
2.4. Гіпоальбумінемія	11
2.5. Ниркова дисфункція	12
2.6. Синусоїдальна дисфункція	14
2.6.1. Фактори, що ушкоджують ендотелій	16
2.6.2. Фактори, що сприяють пошкодженню ендотелію	18
2.7. Тромбоз	20
3. Діагностика	27
3.1. Фізикальна діагностика.....	27
3.2. Лабораторна діагностика.....	28
3.2.1. Оцінка дисальбумінемії та ниркової функції	28
3.2.2. Оцінка синусоїдальної дисфункції.....	37
3.2.3. Оцінка системи гемостазу	44
3.3. Інструментальна діагностика.....	50
3.4. Діагностичний лапароцентез.....	57
4. Лікування неускладненого асциту	61
5. Діуретикорезистентний асцит (напружений, рефрактерний)	66
5.1. Медикаментозна терапія.....	67
5.2. Хірургічне лікування	97
6. Спонтанний бактеріальний перитоніт	107
7. Печінковий гідроторакс.....	110
Список літератури	116

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

АЛТ — аланінамінотрансфераза
АДГ — антидіуретичний гормон
АСТ — аспартатамінотрансфераза
АЧТЧ — активований частковий тром-
бопластиновий час
ВВТ — тиск у внутрішньопечінковій вені
ГРС — гепаторенальний синдром
ГТ — печінковий гідроторакс
ДВЗ — дисеміноване внутрішньосудин-
не згортання
ЕПА — емболізація печінкової артерії
ЕСА — емболізація селезінкової артерії
ІП — індекс пульсативності
ІР — індекс резистентності
КТ — комп'ютерна томографія
ЛЗБ — ліпополісахарид-зв'язуючий бі-
лок
ЛПС — ліполісахариди
ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щіль-
ності
ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільнос-
ті
МАРС — молекулярна адсорбуюча ре-
циркулююча система
МНВ — міжнародне нормалізоване від-
ношення
МРТ — магнітно-резонансна томографія
НД — ниркова дисфункція
НСББ — неселективні бета-адренобло-
катори
ОЦК — об'єм циркулюючої крові
ПВТ — тиск в печінковій вені
ПГ — синдром портальної гіпертензії
ПІ — протромбіновий індекс
ПІЦД — парацетез-індукована цирку-
ляторна дисфункція

ППГТ — портопечінковий градієнт тиску
РААС — ренін-ангіотензин-альдостеро-
нова система
САГА — сироватково-асцитичний граді-
єнт альбуміну
САТ — середній артеріальний тиск
СБП — спонтанний бактеріальний пе-
ритоніт
СД — синусоїдальна дисфункція
ТВВ — тромбоз ворітної вени
ТП — тромбоцитопенія
УЗД — ультразвукове дослідження
ЦП — цироз печінки
ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації
ВЕ — параметр, що оцінює фізико-хіміч-
ні характеристики ділянок зв'язування
жирних кислот і визначає зв'язуючу
ефективність альбуміну
СРБ — С-реактивний білок
CysC — цистатин С
DR — параметр, що оцінює ступінь кон-
формаційної рухливості молекули аль-
буміну
DTE — параметр, що оцінює детоксика-
ційну здатність і визначає ефективність
зв'язування та евакуації ендотоксинів
альбуміном
zAlb — загальна концентрація альбумі-
ну
eAlb — ефективна концентрація альбуміну
FHVP — вільний тиск у венах печінки
RTQ — параметр, що оцінює транспорт-
ну ефективність альбуміну
TIPS — транс'югулярне портосистемне
шунтування
WHVP — тиск заклинювання

Вступ

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

Прийнято виділяти дві стадії перебігу цирозу печінки: **компенсовану та декомпенсовану**, що характеризуються відсутністю або наявністю ускладнень (асцит, кровотеча із варикозно розширених вен, печінкова недостатність). Стадії відрізняються за клінічним перебігом, результатами лікування, показниками річної летальності. Хворі з компенсованим цирозом мають у середньому тривалість життя понад дванадцять років (залишаючись у компенсованій стадії); з декомпенсованим — приблизно 2 роки. Перехід від компенсованого до декомпенсованого цирозу печінки відбувається у середньому у 5–7 % пацієнтів щорічно [1–4]. Тобто компенсований та декомпенсований цироз слід вважати двома окремими синдромами і в клінічній практиці, і в клінічних дослідженнях.

Розвиток набряково-асцитичного синдрому при ЦП, що включає власне асцит і, рідше, печінковий гідроторакс, означає перехід з компенсованої стадії в декомпенсовану і вважається несприятливою прогностичною ознакою. Асцит розвивається у 28–85 % хворих протягом 10 років після встановлення діагнозу ЦП. Приріст становить 5–10 % щорічно. З них у 10–20 % має місце рефрактерний асцит. Розвиток асциту пов'язаний зі зниженням 5-річного виживання з 80 до 30 %. 15–20 % пацієнтів помирають протягом 1 року, до 50 % — протягом двох років і 70 % (до 85 %) — протягом 5 років, якщо не проведена трансплантація печінки. Річне виживання в разі розвитку рефрактерного асциту становить близько 32,0 %.

Печінковий гідроторакс при ЦП розвивається в середньому у 15 % пацієнтів, причому приблизно в 25 % випадків він є рефрактерним [5–8].

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, та тяжкістю стану пацієнтів, мініінвазивні методи потребують удосконалення та стандартизації показань до їх застосування. Основним методом радикального лікування ЦП залишається трансплантація печінки. Однак через низку причин економічного, соціального та медичного характеру у всіх хворих є можливість виконання своєчасної операції. До того ж декомпенсація захворювання не дозволяє багатьом потенційним пацієнтам дожити до радикального лікування, у зв'язку з чим виникає проблема першочерговості показань до трансплантації та підготовки до неї на етапі очікування донорської печінки. Важливою проблемою є визначення швидкості прогресування хвороби, щоб розділяти пацієнтів, які потребують невідкладної трансплантації, та тих, у яких достатня тривалість життя може бути забезпечена паліативними заходами — медикаментозною терапією, хірургічними та малоінвазивними втручаннями. При цьому ведення таких пацієнтів має змінитися від вичікувальної тактики, коли пацієнти надходять з ускладненнями, до профілактики цих ускладнень з метою продовження життя хворих на етапі підготовки та добору до трансплантації донорського органа [5, 9, 10].

З цих позицій актуальною є нагальна потреба вироблення єдиних стратегічних та тактичних установок, що стосуються питань патогенезу, адекватної діагностики, тактики ведення та схеми раціональної терапії хворих на цироз печінки, ускладнений набряково-асцитичним синдромом. Монографію складено відповідно до рекомендацій Європейської (European Association for the Study of Liver Diseases — EASL) та Американської (American Association for the Study of Liver Diseases — AASL) асоціацій з вивчення захворювань печінки, Міжнародного асцитичного клубу (ICA). Монографія призначена студентам старших курсів, магістрам, інтернам, лікарям різних спеціальностей, слухачам курсів підвищення кваліфікації. ■

Асцит (др.-грец. ὑσκήτις — водянка, від ὑσκός — міх для зберігання рідини), черевна водянка — скупчення вільної рідини в черевній порожнині.

Міжнародним асцитичним клубом запропоновано виділяти наступні варіанти асциту.

Залежно від кількості накопиченої рідини:

— 1-й ступінь (легкий) — асцит визначається лише при ультразвуковому обстеженні;

— 2-й ступінь (середній) — асцит викликає помірне симетричне розтягнення живота;

— 3-й ступінь (тяжкий) — асцит викликає виражене розтягнення живота.

Залежно від клінічного перебігу:

— *неускладнений асцит*: асцит, який не інфікований та не супроводжується розвитком гепаторенального синдрому;

— *ускладнений асцит*: патологія, на тлі якої відзначаються ознаки спонтанного бактеріального перитоніту, гепаторенального синдрому, енцефалопатії та ін.

Залежно від реакції на лікування:

— *відповідає на лікування* — асцит, який може бути повністю мобілізований або обмежений до 1-го ступеня при терапії діуретиками, пов'язаний чи не пов'язаний з помірним обмеженням натрію в дієті;

— *рецидивуючий асцит* — асцит, який рецидивує щонайменше 3 рази протягом 12 місяців, незважаючи на обмеження натрію в дієті та максимальне дозування діуретиків;

— *рефрактерний асцит* — асцит, стійкий до діуретичної терапії, або ранній рецидив, якому неможливо запобігти стандартною терапією.

Печінковий гідроторакс — скупчення вільної рідини у плевральній порожнині у хворих на цироз печінки без супутніх серцевих та легених захворювань [5, 7, 8, 11]. ■

2 ПАТОГЕНЕЗ

В основі патогенезу асциту лежить підвищення тиску в портальній венозній системі, обумовлене структурними змінами печінки та гемодинамічними зрушеннями, що відповідають синдрому портальної гіпертензії при цирозі печінки. Додаткове значення мають порушення лімфодинаміки, системної гемодинаміки, системи гемостазу, гормонального, білкового, водно-електролітного обмінів, вираженість яких визначається ступенем печінкової недостатності.

2.1. Синдром портальної гіпертензії

Синдром портальної гіпертензії (ПГ) — клінічний синдром, який гемодинамічно визначений патологічним збільшенням портопечінкового градієнта венозного тиску (ППГТ) — різниці тисків у ворітній та печінковій венах та формуванням портосистемних колатералей (рис. 1).

У нормі тиск у ворітній вені становить, за даними різних авторів, від 5 до 12 мм рт.ст., у середньому — 6–10 мм рт.ст., абсолютний синусоїдальний тиск у середньому дорівнює 4–6 мм рт.ст., у печінкових венах — 0–5 (3–6) мм рт.ст., у нижній порожнистій вені — до 2 мм рт.ст. Нормальні значення портопечінкового градієнта венозного тиску становлять 3–6 мм рт.ст. (рис. 2).

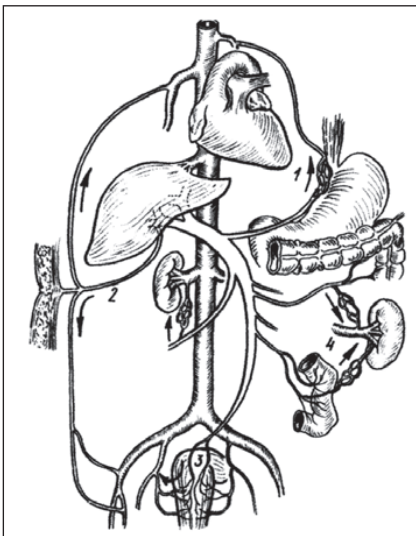


Рисунок 1. Найбільш важливі колатералі між ворітною веною та системою порожнистої вени: у зоні кардії (1), пупка (2), прямої кишки (3), нирок (4) (за І. Літмманном, 1970)

При ЦП портальна гіпертензія є невід'ємною складовою природного перебігу захворювання, що визначає позапечінкові його ускладнення, і саме маніфестація портальної гіпертензії є критерієм діагнозу «цироз печінки, що сформувався».

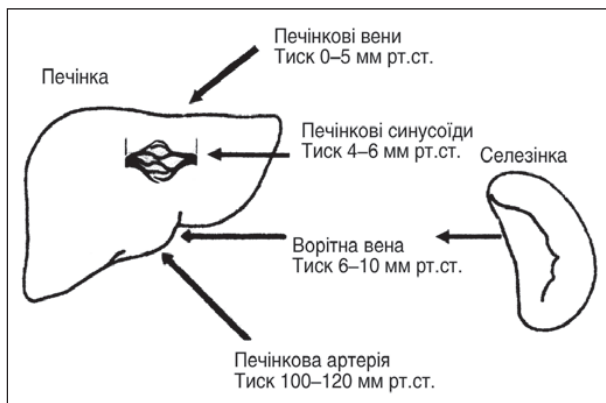


Рисунок 2. Середні показники тиску в печінкових судинах

Клінічно значуща портальна гіпертензія діагностується, коли перепад тиску перевищує 10 мм рт.ст. ППГТ 12 мм рт.ст. є граничним для потенційного формування варикозно розширених вен. Значення портовоенозного перепаду тиску між 5 та 9 мм рт.ст. відповідають преклінічній стадії портальної гіпертензії. Асцит рідко розвивається за ППГТ нижче від 12 мм рт.ст. [7, 12–14].

В основі розвитку синдрому ПГ при ЦП лежать внутрішньо- та позапечінкові механізми.

До **внутрішньопечінкових** факторів відносять збільшення судинного опору на рівні мікроциркуляторного русла внаслідок статичних та динамічних (оборотних) причин.

Статичні фактори: фіброз та вузлова трансформація, які порушують архітектоніку печінки, створюючи механічний блок ворітному кровотоку; перебудова мікроциркуляторного русла, що характеризується зменшенням кількості синусоїдів, «капіляризацією» синусоїдів зі зменшенням їх просвіту, формуванням портовоенозних шунтів, артеріальним неоангіогенезом зі збільшенням артеріальної складової загального печінкового кровотоку — «артеріалізація» печінкового кровотоку.

Динамічний фактор: синдром синусоїдальної дисфункції, зумовлений синусоїдальною вазоконстрикцією.

Статичний фактор визначає 70–80 % внутрішньопечінкової резистентності, динамічний — 20–30 %. Опір портальному кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла сягає 120–350 %.

До **позапечінкових** факторів відносять збільшення обсягу вісцерального кровотоку також внаслідок статичних та динамічних причин.

Статичні фактори: патологічний вісцеральний ангіогенез (як венозний, так і артеріальний), спленомегалія.

Збільшення розмірів селезінки різною мірою спостерігається практично у всіх хворих на ЦП і належить до найчастіших, але неспецифічних для цирозу симптомів. При цьому гемодинамічний фактор внаслідок портальної гіпертензії, як зазвичай вважається, не є причиною спленомегалії. Розвиток спленомегалії є результатом взаємодії кількох причин: системної гіперплазії ретикулогістіоцитарної (лімфоїдної) тканини селезінки; дифузного розростання фіброзної тканини; ангіогенезу (рис. 3*). Гемодинамічна роль спленомегалії при ЦП визначається збільшеним обсягом селезінкового кровотоку, що досягає величин, які в 3–6 разів перевищують нормальні показники. І збільшення ворітного тиску є не причиною, а одним із наслідків спленомегалії.

Динамічний фактор: вісцеральна артеріальна вазодилатація.

Сумарний обсяг вісцерального кровотоку у хворих на цироз печінки в 2–4 рази перевищує нормальні показники [13, 15–22].

Таким чином, патогенетичною основою портальної гіпертензії при цирозі печінки є невідповідність портальної перфузії печінки (знижена) обсягу вісцерального кровотоку (збільшений).

2.2. Порушення печінкової лімфодинаміки

Основним джерелом транссудації рідини в черевну порожнину є печінка. У печінці формується до 70 % всієї лімфи організму, яка через систему грудної лімфатичної протоки транспортується до венозної системи великого кола кровообігу. У нормальних умовах існує рівновага між утворенням лімфи у печінці та її адекватним відтоком. При циротичних змінах у печінці формується блок відтоку лімфи, що призводить до збільшення її продукції (у 4–5 разів перевищує норму — до 2000–9000 мл на добу), підвищення лімфатичного тиску та збільшення транссудації рідини в черевну порожнину.

Додатковими факторами є недостатність дренажної функції грудної лімфатичної протоки та зниження резорбційних властивостей очеревини, зумовлене її фіброзуванням на тлі ЦП. Розвиток клінічно значущого асциту відзначається, коли швидкість накопичення асцитичної рідини в черевній порожнині становить більше за 900–1000 мл/добу,

* Кольорові рисунки (позначені зірочкою) див. у кінці книги.

що перевищує швидкість її реабсорбції. Цей стан можна визначити як печінковий лімфостаз [23, 24].

2.3. Гемодинамічний дисбаланс

При природному перебігу ЦП системна гемодинаміка характеризується генералізованою вазодилатацією, зниженням системного судинного опору, розкриттям артеріовенозних шунтів, збільшенням об'єму циркулюючої крові (ОЦК) при зниженні ефективного циркулюючого об'єму крові. На початкових етапах зниження загального периферичного судинного опору компенсується збільшенням серцевого викиду та частоти серцевих скорочень, які визначають *гіпердинамічний тип кровообігу*, що є адаптивним механізмом підтримки артеріального тиску та ефективного ОЦК [3, 7, 13, 25, 26].

При декомпенсації ЦП гіпердинамічний тип кровообігу більше не може компенсувати знижений ефективний об'єм циркулюючої крові і підтримувати артеріальний тиск на нормальному рівні. Це призводить до активації (рефлекторної) ендогенних судинозвужувальних (вазоконстрикторних) систем — симпатичної, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), антидіуретичного гормону, вазопресину та ін. Однак через вісцеральну вазодилатацію та збільшення об'єму (застою) крові в черевній порожнині ефективний центральний об'єм крові залишається низьким. Оскільки вісцеральні судини при ЦП стають резистентними до дії ендогенних вазоконстрикторів, підтримання артеріального тиску на нормальному та субнормальному рівні відбувається шляхом вазоконстрикції позачеревних судин, як-от артерії нирок, м'язів, шкіри, головного мозку та ін. — периферичної вазоконстрикції. Наслідком є поліорганне порушення мікроциркуляторного руслу — циротична кардіоміопатія, ниркова, легенева, церебральна дисфункції, що сприяє формуванню, підтримці та ускладненому перебігу ЦП [2, 19, 20, 27, 28].

При однаковому серцевому викиді пацієнти з асцитом мають нижчий системний судинний опір, нижчий середній артеріальний тиск при зниженому ефективному циркулюючому об'ємі крові.

2.4. Гіпоальбумінемія

Зниження концентрації сироваткового альбуміну є визнаною та поширеною ознакою у пацієнтів з декомпенсованим ЦП. При цьому

гіпоальбумінемія виникає як через зниження синтезу в ураженій печінці, так і з позапечінкових причин — посилення катаболізму внаслідок структурних змін у молекулі альбуміну, розведення внаслідок затримки натрію та води при нирковій дисфункції, збільшення транскапілярного витоку, особливо у пацієнтів з рефрактерним асцитом. При дослідженні пацієнтів із ЦП та асцитом відзначається зниження рівня плазмового альбуміну у міру прогресування захворювання.

Альбумін синтезується виключно у печінці. Після синтезу до 40 % альбуміну потрапляє у кровотік. Розпад альбуміну відбувається в основному в печінці, нирках та м'язах. Синтез альбуміну активується різними гормонами (інсулін, кортизол, гормон росту), пригнічується медіаторами запалення (фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни та ін.).

На альбумін припадає приблизно 75 % онкотичного тиску плазми, тому він переважно відповідає за розподіл рідини в компартментах організму. Загальноприйнятою вважається значна роль гіпоальбумінемії у зниженні онкотичного тиску при формуванні асциту. Однак сучасні дані вказують, що концентрація альбуміну плазми дуже незначно впливає на швидкість формування асциту. Синусоїдальні ендотеліальні клітини утворюють мембрану з безліччю пор, майже повністю проникну для макромолекул, включно з білками плазми. Розмір пор внутрішніх капілярів у 50–100 разів менше, ніж печінкових синусоїдів, отже, градієнт трансінусоїдального онкотичного тиску в печінці майже нульовий, тоді як у печінковій циркуляції він дорівнює 0,8–0,9 (80–90 % від максимального). Такий високий градієнт онкотичного тиску мінімізує вплив змін концентрації альбуміну плазми на трансмікроваскулярний обмін рідини [4, 7, 11, 29–32].

2.5. Ниркова дисфункція

Ниркова дисфункція (НД) при цирозі печінки є проявом гемодинамічного дисбалансу, первинним патофізіологічним механізмом якого є зниження ниркової перфузії, вторинне щодо ниркової вазоконстрикції. Викликає затримку рідини в організмі, сприяючи розвитку набряково-асцитичного синдрому. Визначається як прогресуюча олігурична ниркова недостатність на тлі хронічних та гострих захворювань печінки при незначній або повній відсутності морфологічних змін у нирках та інших причин для розвитку ниркової недостатності. При цьому прогресуюча уремія посилює печінково-клітинну недостатність (шляхом додаткового утворення аміаку із сечовини у шлунково-кишковому

тракті та пригнічення регенерації гепатоцитів) та портальну гіпертензію (внаслідок дисбалансу вироблення та інактивації ендogenous вазоактивних речовин), що, у свою чергу, посилює прояви ниркової дисфункції.

Виникнення ниркової дисфункції при ЦП є невід'ємною частиною природного перебігу захворювання. У свою чергу, НД є одним із патогенетичних механізмів розвитку основних ускладнень цирозу. У термінальній стадії цирозу печінки НД має місце у 90 % хворих. Вживання протягом 6 місяців при цьому становить не більше ніж 20 % [28, 33, 34].

Патогенетичною основою ниркової дисфункції при ЦП є зниження ниркового кровотоку (гіпоперфузія), швидкості клубочкової фільтрації та екскреторної функції нирок при нормальній здатності до канальцевої реабсорбції у результаті гемодинамічних змін, що характеризують ЦП, — ниркової вазоконстрикції при вісцеральній вазодилатації, а також порушень прямих печінково-ниркових зв'язків — гепаторенального рефлексу. Наслідком є затримка натрію та води в організмі як компенсаторний механізм для нормалізації гемодинамічного дисбалансу. Саме затримка натрію є передумовою для формування асцити, оскільки тільки збільшення гідростатичного тиску не призводить до розвитку асцитичного синдрому. Ступінь порушення функції нирок (зниження функціонального ниркового резерву) залежить від вираженості портальної гіпертензії, печінково-клітинної недостатності, рівня артеріального тиску.

Основними проявами ниркової дисфункції при цирозі печінки є преренальна (функціональна) уремія, гепаторенальний синдром (ГРС) та гіпонатріємія.

Гепаторенальний рефлекс. При ЦП нирковий кровотік може знижуватися незалежно від гемодинамічних змін системної циркуляції, внаслідок порушення прямих печінково-ниркових зв'язків — гепаторенального рефлексу, який активується руйнуванням гепатоцитів зі зниженням утворення в печінці сечогінних факторів, що веде до зниження клубочкової фільтрації, проте ці фактори повністю ідентифіковано [35, 36].

Преренальна функціональна уремія. Преренальна функціональна уремія (недостатність) при ЦП розвивається в результаті вазоконстрикції ниркових судин у відповідь на знижений нирковий кровотік унаслідок первинного зменшення внутрішньосудинного об'єму крові — при шлунково-кишковій кровотечі з варикозних вен стравоходу, при блюванні, діарей як проявах портальної гастроентеропатії, при передозуванні сечогінних засобів, евакуації великого об'єму асцитичної

рідини при лапароцентезі та ін. Тобто є вторинною щодо первинного зниження ниркового кровотоку. Порушення функції нирок виникає невдовзі після розвитку гіповолемії. Переренальна ниркова недостатність становить близько 45 % випадків ниркової дисфункції при госпіталізації хворих на ЦП [5, 37, 38].

Гепаторенальний синдром. Під гепаторенальним синдромом розуміють функціональну, олігуричну, прогресуючу, але водночас оборотну патологію нирок (при гістологічному дослідженні немає структурних змін), що виникає при дифузних захворюваннях печінки, коли інші причини, що сприяють пошкодженню нирок, виключені. Наявність гепаторенального синдрому у хворих на ЦП при неускладненому асциті становить у середньому 18–45 %. У хворих із рефрактерним асцитом ГРС діагностується у 99 % випадків, летальність при цьому досягає 90–100 % [34, 39–42].

Гіпонатріємія. Гіпонатріємія при ЦП є проявом ниркової дисфункції, в основі якої лежить затримка рідини, непропорційна затримці натрію, через що знижується відносна концентрація натрію в крові — *гіперволемічна гіпонатріємія*. Головним патогенетичним фактором, відповідальним за гіпонатріємію, є неосмотична гіперсекреція вазопресину аргініну (антидіуретичний гормон) нейрогіпофізом, пов'язана з циркуляторною дисфункцією, характерною для ЦП. Чим вираженіша гіпонатріємія, тим вираженіша затримка рідини і більше ОЦК. Частота розвитку асциту у пацієнтів із гіпонатріємією була значно вищою, ніж за її відсутності. Зустрічається гіпонатріємія в середньому у третини (30–35 %) пацієнтів із асцитом [5, 37, 43, 44].

2.6. Синусоїдальна дисфункція

Порушення функцій ендотелію — ендотеліальна дисфункція є одним з універсальних механізмів патогенезу різних захворювань. Вона стосується системи мікроциркуляції всього організму, призводячи в результаті до поліорганної дисфункції. При цьому ендотеліальна дисфункція завжди передуює порушенням функції пошкодженого органа.

При цирозі печінки ендотеліальна дисфункція описується як порушення нормальних функцій ендотелію на рівні синусоїдів — синусоїдальна дисфункція, з дисбалансом між вазоконстрикторами та вазодилататорами, про- та антикоагулянтами, ріст-стимулюючими та інгібуючими факторами та ін. На сьогодні визнано, що синусоїдальна дисфункція передуює запальним та фіброзним змінам у печінці, спри-

яє прогресуванню захворювання, є початковим етапом розвитку портальної гіпертензії.

Найбільш вивченим механізмом розвитку синусоїдальної дисфункції при цирозі печінки є дисбаланс між збільшеними вазоконстрикторними стимулами та зниженими вазодилатаційними механізмами, зумовленими порушенням системи ендотелінсинтетаза — ендотелін — оксид азоту. При цьому відбувається пригнічення ендотелійзалежного розслаблення синусоїдів, що веде до їх спазму з різким збільшенням внутрішньопечінкового судинного опору, що є одним із факторів розвитку «портального кризу» та виникнення подальших ускладнень ЦП — асцити, кровотечі, печінкової енцефалопатії.

На *клітинному рівні* в основі ендотеліальної дисфункції лежить порушення кооперації між гепатоцитами та синусоїдальними клітинами. У відповідь на вплив біологічно активних речовин відбувається скорочення ендотеліоцитів та печінкових зірчастих клітин, що призводить до зменшення просвіту синусоїдів з порушенням обміну між синусоїдами та простором Дісе, внаслідок чого розвиваються набряк, ішемія та некроз печінкової паренхіми — морфологічні зміни, що додатково погіршують портальну перфузію. Експериментально показано, що діаметр синусоїдів при декомпенсованому ЦП значно менший, ніж у здоровій печінці.

На *внутрішньоклітинному рівні* є мітохондріальна дисфункція, що супроводжується зниженим окисним метаболізмом глюкози (окисне фосфорилювання) з переходом до аеробного гліколізу — менш ефективного, з утворенням лактату, інтенсивним протеолізмом та ліполізмом, з вивільненням великої кількості аміно- та жирних кислот. Прискорений ліполіз та протеоліз при прогресуванні ЦП призводять до викиду ліпідів та амінокислот у кровотік, втраті жирової тканини та маси скелетних м'язів (саркопенія).

До вазоконстрикторів належать:

- *ендотеліни*, які представлені сімейством трьох гомологічних олігопептидів (ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3), які є продуктами протеолізу їх попередника «великого ендотеліну» (Big-ЕТ) під впливом ендотелінінперетворювального ферменту — ендотелінсинтези, який продукується ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судин;

- *циклооксигеназа*, що є ключовим ферментом у біосинтетичному шляху метаболізму простагландинів та тромбоксану (тромбоксан А2) з арахідонової кислоти;

- *ангіотензин II*, який утворюється внаслідок активації ренін-ангіотензинової системи;

- *катехоламіни*.

Рівень вазоконстрикторів у хворих на ЦП збільшений і позитивно корелює з рівнем воротного тиску та ступенем декомпенсації ЦП.

До вазодилаторів належать:

— *оксид азоту (NO)*, який є лігандом гуанілатциклази у реакціях синтезу циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) з L-аргініну. У фізіологічних умовах оксид азоту, що виділяється ендотеліальними клітинами, регулює печінковий кровотік, викликаючи розширення синусоїдів, оскільки є антагоністом вазоконстрикторного ефекту ендотелінів;

— *синтетази оксиду азоту (NOS)*, що існують у трьох ізоформах: нейрональна NO-синтаза (nNOS, або NOS-1), індукована NO-синтаза (iNOS, або NOS-2) та ендотеліальна NO-синтаза (eNOS, або NOS-3). Усі три форми каталізують утворення NO й L-цитруліну з L-аргініну та O_2 ;

— *асиметричний диметиларгінін, гемоксигеназа, сірководень*.

Вивчається роль інших вазодилаторів, як-от окис вуглецю, глюкагон, ендоканабіноїди та препарати, що діють як донори NO.

Рівень вазодилаторів у печінковому кровотоку, на відміну від вазоконстрикторів, у хворих на ЦП знижений тим більше, чим тяжчий перебіг захворювання.

У спланхнічному кровотоці, навпаки, відзначається збільшення рівня вазодилаторів, і це має значення у вісцеральній вазодилатації, яка характеризує гіпердинамічний тип кровотоку, що підтримує портальну гіпертензію [13, 19, 21, 23, 36, 45–48].

2.6.1. Фактори, що ушкоджують ендотелій

До основних внутрішньопечінкових факторів відносять окисидантний (окиснювальний) стрес, віремію, похибки в дієті, прийом алкоголю, гепатотоксичних препаратів. До позапечінкових — синдром системної запальної відповіді.

Окиснювальний стрес часто описують як дисбаланс між окиснювальними та відновлювальними речовинами у клітині. Цей дисбаланс може бути викликаний або підвищеним виробленням прооксидантів, або зниженим рівнем антиоксидантів. Експериментально показана збільшена продукція перекису та знижений її метаболізм при ЦП. При цьому оксидантний стрес сприяє декомпенсації ЦП з розвитком його ускладнень і є прогностичним індикатором несприятливого перебігу. Активні кисневі радикали, які у природних умовах утворюються у невеликих кількостях, при оксидантному стресі здатні пошкоджувати клітинні мембрани з подальшим утворенням біоактивних речовин, що визначають синусоїдальну дисфункцію. Підвищені рівні супероксиду дисмутази, що має місце при ЦП, знижують біодоступність

NO, який реагує з супероксидом, формуючи високі рівні токсичного пероксинітриду. Перекисне окиснення ліпідів безпосередньо пошкоджує плазматичні та внутрішньоклітинні мембрани з виходом цитокінів, утворенням реактивних альдегідів з потужними прозапальними та профіброзними властивостями.

«Мезентеріальний» окисний стрес є початковим сигналом, який активує хеморецептори та запускає гемодинамічні реакції — вісцеральну вазодилатацію [2, 16, 21, 27, 49, 50].

У патогенезі хронічних вірусних гепатитів та прогресуванні їх у ЦП, крім прямої цитопатичної дії вірусів з включенням імунітопосередкованих механізмів, велике значення має порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки, що може бути пов'язане з пошкодженням ендотеліальної вистилки печінкових синусоїдів та дисфункцією ендотелію. При обстеженні хворих на вірусний гепатит С встановлено, що підвищення рівнів активності аланінової та аспарагінової амінотрансфераз, що характеризує цитоліз при загостренні вірусного процесу, корелює зі зниженням рівня NO та підвищенням концентрації ендотеліну-1 (ET-1) у печінці та вмісту десквамованих ендотеліоцитів у плазмі, що підтверджує наявність ендотеліальної дисфункції синусоїдів у хворих з вірусним ураженням печінки [51].

Вживання алкоголю викликає оксидантний стрес із підвищеним виробленням активних кисневих радикалів. Також алкоголь пригнічує клітини Купфера, роблячи їх чутливими до патогенного впливу ендотоксинів, що призводить до стану хронічного запалення в печінці за рахунок експресії TNF- α та різних інтерлейкінів (IL-1, -6, -8, -18) [16, 21].

При нормальному гомеостазі запалення швидко розвивається, а потім своєчасно припиняється внаслідок чітко визначених механізмів саморегуляції, які запускаються цитокінами та медіаторами, індукованими на ранній фазі запалення. Однак при цирозі ці регуляторні ланцюги є неефективними, що призводить до декомпенсації. Роль системної запальної реакції була описана спочатку при гострій печінковій недостатності і безпосередньо пов'язувалася з високою летальністю. У хворих із ЦП наявність синдрому системної запальної відповіді пов'язана з прогресуванням ЦП — розвитком печінкової енцефалопатії, рефрактерного асцити, рецидиву варикозної кровотечі та смертністю, що становить, за даними різних авторів, 60–100 %. При цьому відмічалися найвищі цифри ворітного тиску. Цироз печінки часто пов'язаний із прихованим синдромом системної запальної відповіді, що підтверджується високими рівнями прозапальних цитокінів [2, 16, 19, 27, 36, 52].

2.6.2. Фактори, що сприяють пошкодженню ендотелію

Термін «дисліпідемія» включає зміну вмісту ліпідів і ліпопротеїнів плазми щодо оптимальних значень.

При дослідженні вмісту ліпідів у крові хворих на ЦП загальною тенденцією є підвищення рівня загального холестерину та тригліцеридів у стадії компенсації з подальшим зниженням при декомпенсації, дисбаланс ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ) — зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності при підвищенні ліпопротеїнів низької щільності. Співвідношення ЛПНЩ та ЛПВЩ може бути прогностичним маркером несприятливого перебігу захворювання з розвитком ускладнень, зокрема асциту.

Ліпопротеїни низької щільності — головний (70 % вмісту плазми) клас ліпопротеїнів, які містять холестерин. Кліренс їх переважно відбувається у печінці і лише частково — у периферичних тканинах. У процесі переходу через ендотелій синусоїдів ЛПНЩ піддаються окисненню, тому в інтимі потрапляють переважно окиснені фракції ЛПНЩ. Доведено, що окиснені ЛПНЩ мають високу токсичність, викликають апоптоз судинних клітин, вазоконстрикторні реакції, сприяючи розвитку дисфункції ендотелію взагалі та синусоїдального зокрема.

Ліпопротеїни високої щільності — найдрібніші частинки, що синтезуються в печінці та насичені фосфоліпідами та білком; це унікальний антиатерогенний клас ліпопротеїнів, що забезпечує елімінацію надлишку холестерину зі стінок артерій та тканин. ЛПВЩ позитивно впливають на стан ендотелію і перешкоджають окисненню ЛПНЩ, оскільки є складовою ендотоксин-зв'язуючих систем організму. Ліпопротеїни високої щільності знижують активність макрофагів крові та захищають ендотеліоцити шляхом інгібування активних радикалів кисню. Можливо також, що ферменти, пов'язані з ліпопротеїнами високої щільності, протидіють розвитку біологічних ефектів окиснених ліпопротеїнів низької щільності [50, 53].

Крім гемодинамічної ролі, до функцій альбуміну відносять зв'язування, транспорт та детоксикацію ендогенних й екзогенних молекул, антиоксидантну активність, модуляцію імунних та запальних реакцій. Альбумін робить внесок у стабілізацію ендотелію та цілісності судин. Істотне значення мають і якісні порушення структури альбуміну у хворих на ЦП через окисне пошкодження та глікозилювання. Унаслідок цих змін альбумін стає дисфункціональним. Пошкоджені ізоформи альбуміну можуть бути навіть шкідливими, оскільки було показано, що окиснені молекули активують імунні клітини та сприяють запаленню. Підвищення відносного рівня зміненого альбуміну

відбувається паралельно з наростанням тяжкості ЦП. При цьому поширеність функціональних порушень альбуміну зустрічається вірогідно частіше за власне гіпоальбумінемію — при декомпенсації ЦП має місце у 100 % хворих. Ці дані дають можливість припустити, що окиснений альбумін може бути включений до факторів, що сприяють системному запаленню при декомпенсованому цирозі печінки, і може використовуватися як несприятливий прогностичний фактор короткострокової та довгострокової смертності [1, 2, 7, 29–32, 54, 55].

Бактерії є постійними супутниками життєдіяльності будь-якого організму. І цей зв'язок визначено самою еволюцією розвитку. У кишечнику мешкає понад 10^{14} мікробів, що значно більше за число клітин усього організму дорослої людини. При цьому в 1 г вмісту сліпої кишки наявні представники більше ніж 17 сімейств, 45 родів і більше ніж 400 видів мікроорганізмів. Функції нормальної мікрофлори організму різноманітні. Вона сприяє синтезу різноманітних біологічно активних речовин, незамінних амінокислот, продукує різні вітаміни — B_1 , B_2 , B_3 , B_6 , B_{12} , Н, РР, К, С, Е, пантотенову кислоту, біотин та ін. Причому вітамін B_{12} у природних умовах синтезується тільки мікроорганізмами. Мікроорганізми регулюють газоутворення, водно-сольовий, білковий, ліпідний обмін, виконують морфокінетичну, імуногенну, нейроендокринну, дезінтоксикаційну роль, модулюючи ключові процеси в обміні речовин, запаленні та імунитеті, при регенерації печінки. Останні дані виявили ключову роль мікробіому у канцерогенезі.

Між мікробіотою, кишечником та печінкою існує двоспрямований зв'язок, відомий як вісь мікробіота — кишечник — печінка. Кишкова мікрофлора та печінка є основними системами, при взаємодії яких здійснюються процеси детоксикації організму. При цьому в нормі кишкові бактерії, контактуючи з усіма субстанціями, що надходять у кишку, забезпечують перетворення хімічних речовин на нетоксичні кінцеві продукти або проміжні сполуки, які надалі руйнуються в печінці і потім видаляються з організму. Кишкова мікрофлора також бере участь у системному метаболізмі ліпідів через модифікацію жовчних кислот, впливаючи безпосередньо на їх обмін, емульгацію та всмоктування. Кишкова флора може відігравати істотну роль в управлінні метаболічними реакціями при регенерації печінки. При порушенні функції всіх компонентів екосистеми: макроорганізму, його облигатної мікрофлори та середовища її проживання, а також механізмів їх взаємодії розвивається дисбіоз кишечника.

Зміни в печінці, що виникають при кишковому дисбактеріозі, виявляються цілою низкою гострих та хронічних захворювань, які надалі

можуть бути основою розвитку цирозу печінки та сприяти ускладненню його перебігу. У хворих з цирозом транслокація кишкової мікрофлори та продуктів її життєдіяльності може відігравати важливу роль у розвитку системних циркуляторних розладів та внутрішньопечінкової ендотеліальної (синусоїдальної) дисфункції, що, у свою чергу, сприяє розвитку «портального кризу», гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії та інших, пов'язаних із портальною гіпертензією ускладнень. Ступінь порушення кишкового мікробіоценозу корелює зі ступенем печінкової недостатності. Частота висіву патогенної кишкової флори у хворих з цирозом та функціональним класом С за Чайлд — П'ю в 5 разів перевищує таку при цирозі класу А та асоціюється з розвитком резистентного асциту, кровотеч із варикозних вен, печінкової енцефалопатії. Корекція кишкового дисбіозу позитивно впливає як на профілактику ускладнень ЦП, так і на перебіг захворювання [2, 47, 56—60].

2.7. Тромбоз

Характер порушень системи гемостазу при цирозі печінки складний, часто непередбачуваний і стосується всіх його ланок — судинно-тромбоцитарної, коагуляційної та фібринолізу. Супроводжується дисбалансом про- та антикоагулянтної систем, в основі якого лежить дисбаланс синтезу в печінці як про-, так і антикоагулянтів — вітамінів К-залежних факторів. На сьогодні добре встановлено, що у пацієнтів із ЦП можливі як кровотечі, так і тромбози.

Загальноприйнятим вважається, що при ЦП виникає стан гіпокоагуляції з підвищеною схильністю до кровотеч. Однак ціла низка публікацій не підтримує цієї думки, а інтерпретацію лабораторних показників пояснюють стандартною методологією, коли недостатньо досліджуються антикоагулянтна та антифібринолітична системи гемостазу. Багатьма дослідниками встановлено стан гіперкоагуляції при цирозі печінки, що призводить до внутрішньо- та позапечінкових тромбозів. При цьому розвиток тромбозу у хворих на ЦП пов'язаний як з тяжкістю перебігу захворювання (порушення печінкових функцій), так і з наявністю основних ускладнень, зокрема асциту та кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, внаслідок гемодинамічних порушень ворітного кровотоку та підвищення портального тиску.

При морфологічному дослідженні циротичної печінки, видаленої при трансплантації, інтимний фіброз внаслідок тромбозу було вияв-

лено в інтрапечінкових портальних та печінкових венах у 36 та 70 % випадків відповідно. У 90 % пацієнтів при цьому мав місце різного ступеня вираженості асцитичний синдром.

Тромбоз ворітної вени (ТВВ) є визнаним явищем у хворих на цироз печінки, що дозволяє вважати ЦП однією з основних причин його виникнення. Існує чітка кореляція ТВВ з більш тяжким ступенем портальної гіпертензії, декомпенсацією печінкових функцій та розвитком основних ускладнень. Поширеність ТВВ збільшується з прогресуванням ЦП, відзначається менш ніж в 1 % хворих при компенсованій стадії та більш ніж у 8–26 % (до 50 %) кандидатів на трансплантацію печінки.

Більш ніж у 8 % хворих із синдромом Бадда — Кіарі останній розвивається на тлі цирозу печінки. Хоча, на думку низки дослідників, позапечінковий тромбоз є вторинним щодо первинного ураження внутрішньопечінкової венозної системи.

При цьому, незважаючи на ретельне обстеження (регулярне ультразвукове сканування, доплерографія), у багатьох пацієнтів тромбоз різного ступеня вираженості та поширеності виявляється лише інтраопераційно або при трансплантації. Причиною є часто безсимптомний перебіг ТВВ (відсутність специфічних ознак), пов'язаний, мабуть, з тим, що у більшості випадків ТВВ є частковим, пристінковим або з наявністю сформованих портокавальних шунтів і збереженням гепатопетальним кровотоком [61–67].

Патогенез тромбозу при ЦП. Система коагуляції є динамічним процесом, що пов'язує первинний та вторинний гемостаз з фібринолізмом. Зміни гемостазу, які супроводжують патологію печінки, стосуються всіх рівнів системи коагуляції, призводячи до гемостатичного дисбалансу. При цьому є багато факторів, які можуть порушити цю рівновагу в той чи інший бік і, відповідно, схилити пацієнта до кровотечі або тромбозу. У клінічній практиці зниження прокоагуляційного потенціалу може бути інтерпретовано як первинний дефект лише тоді, коли показники антикоагуляційної системи знаходяться в межах норми, і навпаки.

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

Перший включає *позапечінкові механізми* — гемодинамічні порушення ворітного кровотоку внаслідок ендотеліальної дисфункції, віремії, ендотоксемії, ниркової дисфункції та ін., які часто супроводжують цироз печінки, системні запальні реакції, цукровий діабет. До позапечінкових факторів можна віднести низький рівень альбуміну, що, на думку низки авторів, є незалежним фактором ризику розвитку позапечінкового тромбозу. Зниження лінійної та об'ємної швидкості

ворітного кровотоку при цьому є головним фактором, що призводить до тромбозу. Частота розвитку ТВВ була значно вищою у хворих, у яких швидкість ворітного кровотоку не перевищувала 10 см/с і об'ємний ворітний кровотік був менше за 400 мл/хв. Неселективні бета-блокатори (НСББ), які широко використовуються для первинної та вторинної профілактики кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу, можуть значно знизити швидкість кровотоку у ворітній вені, збільшуючи ризик тромбозу у пацієнтів із ЦП у 4,62 раза.

Друга група причин включає гемостатичний дисбаланс, викликаний *уродженими та набутими дефектами про- та антикоагулянтної систем*. При цілеспрямованому обстеженні хворих на ЦП відсоток виявлення тромбогенних захворювань значно перевищує такий у пацієнтів без ЦП. Низка досліджень повідомляють про тромбофілічний генотип у 69 % хворих з тромбозом ворітної вени на тлі ЦП. Серед вроджених захворювань найчастіше зустрічаються дефіцит факторів згортання II та V; серед набутих — антифосфоліпідний синдром, дефіцит протеїнів S, C, антитромбіну III (АТ III), анти-Ха фактора, тромбомодуліну, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, хвороба Бехчета, мієлопроліферативні захворювання та гіпергомоцистемія. Характерно, що у пацієнтів із ЦП та спадковою тромбофілією відзначається швидше прогресування захворювання на відміну від хворих із ЦП та гемофілією. Однак навіть у хворих із компенсованим цирозом основне тромбогенне захворювання тяжко виявити через вторинні зміни в маркерних генах.

Третя група механізмів пов'язана з коагулопатією внаслідок *природного перебігу цирозу печінки*. При ЦП відзначені зміни у всіх фазах гемостазу, спричинені порушенням синтетичної функції печінки. Механізми порушень згортання крові при цьому дуже складні, оскільки одночасно виникають дефекти як у прокоагулянтній системі, так і в системі антикоагуляції. При природному перебігу ЦП дисбаланс проти антикоагулянтів зрушується у бік гіперкоагуляції. Антикоагулянтна ланка характеризується головним чином зниженням рівнів протеїнів C, S і АТ III, металопротеази ADAMTS-13 (разом з прокоагулянтами, що синтезуються в печінці), у комбінації зі збільшенням рівня фактора згортання FVIII, фактора Вілленбранда, що мають позапечінкове походження, і це є типовою особливістю при цирозі. Показано, що прокоагулянтний дисбаланс пов'язаний з більш тяжким перебігом захворювання, незалежно передбачаючи розвиток асциту та варикозної кровотечі [64, 65, 68, 69].

Тромбоцитопенія (ТП). Одним з найпоширеніших гематологічних порушень і найчастіше першою аномалією в системі гемостазу,

яка спостерігається у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки, є тромбоцитопенія. Поширеність та тяжкість тромбоцитопенії визначаються ступенем функціональної недостатності печінки, вираженістю фіброзу та, ймовірно, етіологією ураження печінки. Так, у хворих з м'яким та помірним фіброзом ТП має місце у 6 % випадків, тоді як при цирозі печінки — у 64–76 %. Тромбоцитопенія можлива як при кровотечах, так і при тромбозах, проте механізми цього не вивчені. При цьому низка досліджень вказує, що тромбоцитопенія при ЦП кардинально не впливає на гемостаз, і низьку кількість тромбоцитів у цих пацієнтів не можна розглядати як фактор ризику кровотечі. І навпаки, хоч це парадоксально, наявність тромбоцитопенії при ЦП часто поєднується з наявністю тромбозу ворітної вени, бувши незалежним маркером тромбоутворення.

Причини тромбоцитопенії при ЦП є багатофакторними, включають як підвищене руйнування тромбоцитів, так і знижену продукцію.

Підвищене руйнування тромбоцитів

— *Синдром гіперспленізму при цирозі печінки.* Підвищена секвестрація та руйнування тромбоцитів у селезінці внаслідок спленомегалії та гіперспленізму, тісно пов'язаних із портальною гіпертензією, традиційно вважаються основною причиною ТП. Разом з тим спленомегалія та гіперспленізм не є єдиними й основними факторами розвитку ТП. Збільшення розмірів селезінки різною мірою спостерігається практично у всіх хворих на ЦП. Частота ж гіперспленізму у пацієнтів із цирозом становить 11–55 %.

У пацієнтів із ЦП до 90 % тромбоцитів можуть перебувати у селезінці. Однак навіть у цих пацієнтів кількість кров'яних пластинок у периферичній крові знижується незначною мірою. Є дані про більш короткий період напіврозпаду тромбоцитів, пов'язаний із гіперспленізмом. Однак відсутність повноцінного відновлення рівня тромбоцитів після шунтуючих операцій, що знижують портальний тиск, або після емболізації селезінкової артерії, що пригнічує функцію селезінки, піддали сумніву значущість селезінки як основного фактора розвитку тромбоцитопенії.

— *Наявність антитромбоцитарних антитіл.* При хронічних захворюваннях печінки, особливо автоімунної та вірусної природи, часто виявляються автоантитіла, спрямовані проти поверхневих антигенів тромбоцитів. Зв'язування цих антитіл з тромбоцитами сприяє їх поглинанню клітинами ретикулоендотеліальної системи в селезінці та печінці. Антитромбоцитарні антитіла виявлялися у 64 % хворих на хронічні захворювання печінки. При хронічному гепатиті С у розвитку ТП також передбачається роль антитіл, спрямованих проти неоантигенів,

формування яких відбувається шляхом зв'язування HCV з поверхневими антигенами тромбоцитів.

— *Наявність циркулюючих імунних комплексів.* Руйнування тромбоцитів унаслідок неспецифічного зв'язування з циркулюючими імунними комплексами є ще одним фактором розвитку ТП у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки. Цей механізм розвитку ТП описаний при ВІЛ-інфекції та прийомі деяких лікарських засобів.

— *Підвищене споживання в судинній системі,* зокрема, при дисемінованому внутрішньосудинному згортанні (ДВЗ-синдром), що часто супроводжує ЦП. Однак наявність ДВЗ-синдрому у хворих із цирозом різними фахівцями трактується по-різному.

Порушення утворення тромбоцитів

— *Зниження рівня/активності тромбопоетину у печінці.* Тромбопоетин — цитокін, що регулює дозрівання мегакаріоцитів та утворення тромбоцитів у кістковому мозку. Гепатоцити є основним місцем синтезу тромбопоетину і постійно виділяють його в кровотік. Однак у хворих на ЦП внаслідок зниження функціональної активності гепатоцитів має місце зменшення вироблення тромбопоетину. Тобто кількість тромбоцитів відображає функціональний стан печінки.

— *Пригнічення кістковомозкового кровотворення* (віремія, алкоголь, ліки). При віремії пригнічення кістковомозкового кровотворення можливе унаслідок як прямої дії вірусів гепатиту (зокрема, гепатиту С), так і противірусного лікування. При алкогольному ЦП тромбоцитопенія, можливо, пов'язана з автоімунним ушкодженням тромбоцитів, продукцією дефектних тромбоцитів унаслідок нестачі фолієвої кислоти або прямого токсичного впливу етанолу на мегакаріоцити.

Підвищена агрегація тромбоцитів

Раніше вважалося, що агрегація тромбоцитів при ЦП (процес прилипання тромбоцитів один до одного з утворенням згустків) знижується, що може бути причиною підвищеного ризику кровотечі. Цілеспрямоване дослідження агрегації тромбоцитів з використанням сучасних методів показало, що у пацієнтів з цирозом печінки співвідношення між агрегацією тромбоцитів та кількістю тромбоцитів (коефіцієнт агрегації тромбоцитів), навпаки, вище, ніж у пацієнтів з хронічним гепатитом. При цьому коефіцієнт агрегації тромбоцитів збільшується при переході від компенсованого ЦП до декомпенсованого, що може бути прогностичним маркером розвитку ускладнень ЦП та смерті, зокрема, через тромбоз.

Компенсаторним механізмом при тромбоцитопенії є суттєве збільшення рівня фактора Віллебранда, основного білка, що відповідає за

адгезію тромбоцитів, прокоагулянтних білків і зниження інгібіторів фібринолізу та антикоагулянтних білків. Збільшений рівень фактора Віллебранда, що утворюється в судинному ендотелії внаслідок гемодинамічних особливостей, системних запальних реакцій, хірургічного стресу тощо, є типовою особливістю при ЦП. Було показано більш ніж 10-кратне збільшення концентрації фактора Віллебранда при ЦП, що принаймні частково може компенсувати зниження кількості тромбоцитів з можливим порушенням їх функцій. У свою чергу, рівень фактора Віллебранда регулюється металопротеазою (ADAMTS1), яка розщеплює великі мультимери фактора Віллебранда на дрібніші і менш активні. Низка досліджень продемонструвала низьку активність ADAMTS1, що синтезується в печінці, у хворих з гострою печінковою недостатністю, що зумовлює стан гіперкоагуляції. Високий рівень фактора Віллебранда в сукупності з низькою активністю ADAMTS1 корелюють зі ступенем портальної гіпертензії і можуть бути прогностичним маркером «портального кризу», декомпенсації та летальності, пов'язаної, зокрема, з розвитком тромбозу.

Порушення вторинного (коагуляційного) гемостазу. Гепатоцит є основним місцем синтезу всіх білків системи згортання, як прокоагулянтів (за винятком фактора Віллебранда і фактора VIII) — вітамін-К-залежних факторів II, V, VII, IX, X, XI, XII, фібриногену і фібринстабілізуєчого фактора XIII, так і інгібіторів згортання — антитромбіну III, білків C, S, α_2 -макроглобуліну, α -антитрипсину, металопротеази ADAMTS-13 та ін. Білки C і S є також вітамін-К-залежними. При печінковій недостатності кількість цих білків у різній пропорції знижується, що призводить до порушення гемостатичного балансу в той чи інший бік і, відповідно, до схильності пацієнта до кровотечі або тромбозу. При цьому декомпенсація захворювання (асцит, кровотеча, енцефалопатія) супроводжується глибшим дисбалансом у бік гіперкоагуляції, пов'язаним із підвищеним ризиком розвитку венозного тромбозу.

Характерним для ЦП є збільшення рівня позапечінкового фактора згортання FVIII, що продукується ендотелієм, на тлі зниження рівнів протеїнів C, S та антитромбіну, які є антикоагулянтами. Однією з причин підвищення рівня FVIII вважається його зв'язок з фактором Віллебранда. Останній зв'яже FVIII *in vivo* та захищає його від руйнування плазмовими протеазами та передчасного кліренсу.

Порушення фібринолізу. Як у системі про- та антикоагуляції, так і між фібринолізом та антифібринолізом є динамічна рівновага, яка порушується при захворюваннях печінки. Усі білки, залучені до фібринолізу, за винятком тканинного активатора (t-PA) та інгібітора тканинної

го активатора плазміногену-1 (РАІ-1), також синтезуються печінкою, і при цирозі печінки відзначається зниження їхнього рівня. Однак уміст у плазмі активатора профібринолізину залишається нормальним у зв'язку зі збільшеним синтезом його ендотелієм та/або зменшеним кліренсом хворою печінкою. Результат цих змін при патології печінки класично описаний як гіперфібриноліз. Хоча низка дослідників вважають, що гіперфібриноліз при цирозі печінки є вторинним і виникає як наслідок тромбозів або ДВЗ-синдрому на тлі гіперкоагуляції.

Рівні позапечінкових t-РА та РАІ-1 також компенсаторно збільшуються, роблячи свій внесок у дисбаланс про- та антиактиваторів фібринолізу. При наростанні печінкової недостатності дисбаланс про- та антиактиваторів фібринолізу зсувається у бік гіпофібринолізу.

Питання про **ДВЗ-синдром** у хворих з ЦП залишається предметом дискусій. Результати дослідження тромбін-антитромбінових комплексів, розчинного фібрину, продуктів деградації фібрину і фібриногену дозволяють припустити, що ДВЗ-синдром легкого ступеня бере участь у патогенезі коагулопатії у низки хворих з дифузними захворюваннями печінки. У хворих на ЦП є більший ризик розвитку розгорнутого ДВЗ-синдрому. При дослідженні асцитичної рідини у декомпенсованих пацієнтів визначають мономери фібрину, продукти його розпаду і невелику кількість фібриногену, що вказує на активний внутрішньочеревний процес згортання. При перитонеовенозному шунтуванні, внутрішньовенній інфузії асцитичної рідини фібриноліз, спричинений наявністю активаторів плазміногену, зумовлює коагулопатію з відповідними ускладненнями, що підтверджують наявність ДВЗ-синдрому.

Хоча наявність гемостатичного дисбалансу у хворих на ЦП не заперечується, існують різні точки зору, чи є цей дисбаланс однією з причин ускладнень ЦП або їх наслідком. Для цього проведено низку досліджень, у яких порівнювався гемостаз у компенсованих та декомпенсованих хворих. Відзначено, що при природному перебігу захворювання гемостаз характеризується дисбалансом у бік гіперкоагуляції, а розвиток тромбозу сприяє декомпенсації ЦП. У декомпенсованих хворих, зокрема з асцитом, є різною мірою виражений синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання як наслідок тромбозу, що і визначає стан гіпокоагуляції з підвищеною схильністю до кровотеч при ЦП [68–74].

Таким чином, патогенетичною основою формування асциту при цирозі печінки є синдром портальної гіпертензії та печінковий лімфостаз. Основними факторами, що сприяють декомпенсації цирозу печінки та прогресуванню набряково-асцитичного синдрому, є синусоїдальна, ниркова дисфункції та тромбоз. ■

3 ДІАГНОСТИКА

Діагностика асцити за даними анамнезу та фізикального огляду, як правило, не викликає труднощів. Однак щодо етіології асцити, крім ЦП, необхідно виключити інші можливі причини його розвитку, що може відбиватися на ефективності стандартних методів лікування.

3.1. Фізикальна діагностика

Огляд: збільшення об'єму живота; наявність позапечінкових ознак портальної гіпертензії та захворювань печінки (рис. 4*).

Пальпація: визначення вільної рідини в животі, збільшена (зменшена) печінка, селезінка.

Перкусія: притуплення звуку перкуторно над рідиною. При цьому в черевній порожнині має бути не менше ніж 1500 мл рідини.

Вимірювання середнього артеріального тиску, частоти скорочень серця.

Середнім артеріальним тиском (САТ) називається тиск під час усіх фаз серцевого циклу. Розраховується за формулою: $САТ = 1/3 \text{ Систоличний АТ} + 2/3 \text{ Діастолічний АТ}$. Нормальне значення САТ коливається у межах 70–110 мм рт.ст. Знижений середній артеріальний тиск є поганим прогностичним фактором, що вказує на гемодинамічну декомпенсацію. При величині САТ понад 82 мм рт.ст. річне виживання становить у середньому 70 %, при менше ніж 82 мм рт.ст. — 40 %. Підвищення середнього артеріального тиску внаслідок лікування асцити пов'язане з найкращими результатами.

Клінічна картина *синусоїдальної вазоконстрикції, постсинусоїдальної обструкції* характеризується відносно швидким збільшенням маси тіла за рахунок затримки рідини, виникнення асцити, болісністю у правому підребер'ї, гепатомегалією та жовтяницею.

При *тромбозі печінкових вен* додатковими симптомами є набряки нижніх кінцівок.

При *тромбозі ворітної вени*, крім асцити та спленомегалії, часто має місце кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка [13, 75–77].

3.2. Лабораторна діагностика

3.2.1. Оцінка дисальбуміемії та ниркової функції

Нормальна концентрація альбуміну в плазмі становить 40–60 % від загального вмісту білка, що циркулює. При цьому наявність нормальної концентрації сироваткового альбуміну може створити ефект хибного благополуччя, що не відображає функціональної неповноцінності циркулюючої молекули з позицій детоксикаційної, транспортної спроможності та інших критично важливих властивостей. Якісні зміни структури альбуміну визначають концепцію ефективної концентрації альбуміну (eAlb), що відноситься до частини альбуміну, який являє собою структурну та функціональну цілісність. EAlb можна кількісно визначити і диференціювати від загальної концентрації альбуміну (zAlb), що зазвичай вимірюється в клінічній практиці. Порівняно із zAlb зниження рівня eAlb більш тісно пов'язане з тяжкістю захворювання, припускається можливість оцінки рівня eAlb як біомаркера для прогнозування перебігу захворювання та відповіді на лікування.

Для оцінки структурних та функціональних властивостей альбуміну використовується метод спектроскопії спінового зонда із застосуванням електронного парамагнітного резонансу — ЕПР-спектроскопії. У ході дослідження оцінюються такі показники:

- Determination Ratio (DR) — параметр, що оцінює ступінь конформаційної рухливості молекули альбуміну;

- Binding Efficiency (BE) — параметр, що оцінює фізико-хімічні характеристики ділянок зв'язування жирних кислот, визначає зв'язуючу ефективність альбуміну;

- Real Transport Quality (RTQ) — параметр, що оцінює транспортну ефективність альбуміну;

- Detoxification Efficiency (DTE) — параметр, що оцінює детоксикаційну здатність, визначає ефективність зв'язування та евакуації ендотоксинів альбуміном.

Величини показників функціональності альбуміну виражаються у відсотках, показник конформаційної рухливості — в умовних одиницях [1, 4, 29–32, 54].

Ниркова функція має досліджуватися у всіх пацієнтів із цирозом печінки, ускладненим асцитичним синдромом. Діагностика включає визначення вмісту креатиніну та електролітів (натрій, калій) у крові та сечі, швидкості клубочкової фільтрації, наявність (відсутність) проте-

їнурії, визначення біомаркерів структурних пошкоджень нирок та ін. Ці критерії мають різну діагностичну значущість та прогностичну цінність, що може призводити до помилок інтерпретації даних лабораторних досліджень.

Натрій є головним фактором, що визначає об'єм позаклітинної рідини. У нормі вміст натрію у сироватці є константою та жорстко регулюється інкреторно-екскреторною функцією нирок. Більше ніж 90 % його знаходиться поза клітинами, майже 70 % активно обмінюється.

Нормальна концентрація натрію у плазмі та сироватці крові у дорослих становить 136–145 ммоль/л. Уміст натрію в сечі набагато варіабельніший, оскільки виділення натрію із сечею змінюється з віком, дуже залежить від його надходження з їжею, від стану водного балансу організму. При цьому спеціально не регулюється. Добове виділення натрію у дорослих становить 130–260 ммоль/добу (щонайменше 78 ммоль/добу). Концентрація натрію у сечі становить 10–30 ммоль/л.

Прогностична цінність визначення натрію. При нирковій дисфункції у хворих на ЦП відзначається диспропорційна затримка виділення натрію та рідини, внаслідок чого виникає відносна гіпонатріємія. При чому затримка натрію може виникати за відсутності вазодилатації та гіповолемії, при збереженій швидкості клубочкової фільтрації, що вказує на те, що розлад обміну натрію відбувається на тубулярному рівні.

Уміст натрію в плазмі менше за 135–130 ммоль/л корелює з ускладненим перебігом ЦП та зустрічається в середньому у третини (30–35 %) госпіталізованих пацієнтів з асцитом. Зниження концентрації натрію менше ніж 126 ммоль/л є незалежним показником підвищеної летальності хворих на ЦП без лікування. Рівень сироватки натрію нижче ніж 120 ммоль/л вказує на термінальну стадію захворювання.

Зниження сечової екскреції натрію менше за 78 ммоль/добу і концентрація натрію в сечі менше ніж 10 ммоль/л також є несприятливим прогностичним фактором. Однак у багатьох пацієнтів із ЦП рівень натрію в сечі залишається високим, що пов'язано з призначенням сечогінної терапії, наявністю надниркової дисфункції, можливим розвитком каналцевого некрозу. Відносно висока концентрація натрію спостерігається у хворих з алкогольною етіологією цирозу [44, 76].

Уміст калію в організмі в 1,5 раза більше, ніж натрію, але на відміну від останнього близько 98 % усього калію знаходяться всередині клітин і лише 2 % — у позаклітинній рідині, включно з плазмою крові. Уміст калію в клітинах визначає їх біохімічні властивості (обмін вуглеводів та білків) та фізіологічні реакції, пов'язані з мембранним потенціалом (зокрема, збудливість серцевого м'яза). При ушкодженні клітин вони втрачають калій, і

рівень цього іона у крові зростає. Нормальна концентрація калію в плазмі крові — 3,5–4,5 ммоль/л, у сироватці — трохи вище (3,5–5,1 ммоль/л), оскільки калій виходить із тромбоцитів при реакції згортання крові. Рівень калію в сечі дуже варіабельний і дуже залежить від дієти. У нормі у дорослих він становить 25–125 ммоль/добу, у дітей — трохи нижче.

Прогностична цінність визначення калію. Рівень калію в плазмі та сироватці залежить як від функції нирок, так і від кислотно-основного стану організму, метаболічних процесів у тканинах. У хворих на ЦП можливі як гіпер-, так і гіпокаліємія. До гіперкаліємії може призводити преренальна уремія при дегідратації, гостра або хронічна ниркова недостатність як прояв ниркової дисфункції, прийом низки лікарських препаратів (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, бета-адреноблокатори, калійзберігаючі діуретики, антибіотики). Гіпокаліємію може спричиняти підвищення секреції альдостерону, антидіуретичного гормону, втрата при шлунково-кишковій кровотечі, блюванні, діареї, прийомі петльових діуретиків.

Визначення співвідношення натрій/калій у сечі (у нормі більше за 1) з 90% точністю корелює з показниками добової екскреції натрію і може замінити добовий збір сечі. При нирковій дисфункції, преренальній недостатності співвідношення натрій/калій знижується у 2–2,5 рази (знижується виділення натрію щодо калію), при нирковій недостатності, навпаки, збільшується.

Уміст електролітів у сечі слід вимірювати двічі на тиждень. Уміст натрію (і калію) у сироватці повинен визначатися щодня у хворих з гострою нирковою недостатністю та щомісяця у хворих з хронічною нирковою недостатністю [7, 37, 44].

Креатинін — кінцевий продукт розпаду креатину та креатинфосфату переважно у м'язовій тканині. Весь креатинін виділяється нирками із відносно постійною швидкістю. Із сечі назад у кров він практично не всмоктується, тому його рівень у сироватці та сечі дозволяє оцінити здатність нирок до фільтрації. У чоловіків з цирозом креатинін має екскретуватися понад 15 мг на кілограм маси тіла на добу (7,1–17,7 ммоль/добу), у жінок — понад 10 мг/кг/добу (5,3–15,9 ммоль/добу). Нормальна концентрація креатиніну в плазмі становить у чоловіків 60–105 мкмоль/л, у жінок — 42–80 мкмоль/л. У хворих з асцитом вміст креатиніну сироватки має визначатися щодня.

Прогностична цінність визначення креатиніну. Збільшення концентрації креатиніну після діагностичного поповнення ОЦК незалежно передбачало смерть. При цьому рівень креатиніну є неточним маркером оцінки ниркової функції саме при ЦП. У відносній більшості

хворих креатинін сироватки становить менше ніж 100 мкмоль/л, і при цьому відзначається зниження видільної функції (швидкості клубочкової фільтрації), тобто нормальні показники креатиніну не виключають ниркової дисфункції. Однією з причин цього є залежність синтезу креатиніну в печінці від віку, статі, етнічної приналежності, м'язової маси. Так, наприклад, у жінок рівень креатиніну нижчий, ніж у чоловіків, при одній і тій самій функції нирок. У представників негроїдної раси рівень креатиніну, навпаки, в середньому вищий, що пов'язано з більш розвиненою системою м'язів. При печінковій недостатності синтез креатиніну знижується. Також вміст його зменшується при порушенні білкового обміну, втраті м'язової маси, що притаманно ЦП. Істотний розкид рівня креатиніну крові може спостерігатися при жовтяниці через взаємодію останнього з білірубін — у пацієнтів з жовтяницею відзначається помилково низький рівень креатиніну (чим вищий білірубін, тим суттєвіша похибка). Також є невідповідність між креатиніном, що секретується в ниркові каналці і фільтрується (інкретується) в сечу в гломерулах. Ще одним фактором, що впливає на вміст креатиніну, є сечогінна терапія при асциті. Широкі зміни концентрації креатиніну можуть спостерігатися залежно від об'єму асцитичної рідини, що видаляється при парацентезі. У середньому вміст сироваткового креатиніну у хворих на ЦП нижчий, ніж у загальній популяції. Тобто у пацієнтів з тяжким перебігом цирозу, жовтяницею та асцитом потрібно критично ставитися до величини та значущості рівня креатиніну. До того ж збільшення рівня сироваткового креатиніну відстрочено порівняно з розвитком ниркової дисфункції і є останнім маркером оцінки ниркової функції.

Подібним чином концентрація продукрованої печінкою сечовини може бути знижена при печінковій недостатності, що часто призводить до недооцінки наявності ниркової дисфункції [37, 39, 78, 79].

Цистамун C (cystatin C — CysC) є низькомолекулярним білком, який у нормі утворюється в організмі та видаляється виключно із сечею. Він із постійною швидкістю синтезується всіма клітинами, що містять ядра; вільно фільтрується через клубочкову мембрану; повністю метаболізується у нирках; не секретується проксимальними нирковими каналцями. На відміну від креатиніну вміст CysC у сироватці не залежить від статі, віку, м'язової маси, рівня білірубіну, наявності запалення та інших факторів, а виділення визначається виключно ренальними функціями. У людини нормальний рівень цистатину C у плазмі у віці від 14 до 50 років становить 0,63–1,33 мг/л, у віці старше від 50 років — 0,74–1,55 мг/л.

Прогностична цінність визначення цистатину С. При порушенні функції виділення рівень цистатину в крові підвищується пропорційно тяжкості ниркової патології. При порівнянні показників печінкових проб, електролітного обміну, сироваткового креатиніну та CysC рівень останнього був єдиним незалежним прогностичним фактором розвитку НД та предиктором смертності у пацієнтів із ЦП. У проведених дослідженнях було показано, що рівень CysC значно зростає вже на ранніх стадіях порушення функції нирок. Так, функція нирок за рівнем цистатину С може виявитися зниженою більш ніж на 50 % на той момент, коли рівень креатиніну тільки починає перевищувати верхню межу норми. При циротичному асциті рівень CysC є надійним прогностичним маркером ефективності лікування [39, 80–84].

Протеїнурія. Для функціональної ниркової дисфункції, що супроводжує ЦП, характерна відсутність у сечі білка, що є диференціальною відмінністю від органічного ураження нирок. Пул білків, що екскретуються в сечу, представлений переважно альбуміном, і якщо його концентрація перевищує 300 мг на добу, протеїнурія стає доступною для кількісної оцінки. Водночас незначне збільшення екскреції альбуміну із сечею — *мікроальбумінурія*, що не визначається за допомогою загальноприйнятих кількісних методів, відображає суттєве зростання ризику необоротного погіршення функції нирок. На сьогодні встановлено, що мікроальбумінурія є ранньою ознакою структурних уражень нирок та незалежним фактором констатації переходу функціональної ниркової дисфункції в органічну патологію нирок і, як наслідок, неефективності медикаментозної терапії з несприятливим прогнозом [81].

Біомаркери структурного ушкодження нирки. Зараз існує більше ніж 40 маркерів структурного ушкодження нирок, які можуть бути розділені за механізмом ушкодження та імунозапальної відповіді. Вивчення маркерів продовжується, деякі дослідники пропонують використовувати кілька маркерів (панель маркерів) одночасно. До маркерів каналцевого некрозу належать молекула пошкодження нирок (kidney injury molecule 1 — KIM-1), печінкова форма білка, що зв'язує жирні кислоти (iver-type fatty acid-binding protein — L-FABP), пі- та альфа-S-трансфераза глутатіону, маркери запалення, як-от N-ацетил-b-D-глюкозамінідаза (NAG), ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL), IL-18 та ін. Підвищені рівні незалежно пов'язані з неефективністю консервативного лікування НД і, відповідно, асциту зі збільшенням ризику летального результату [7, 34, 78, 85–87].

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Визначення швидкості клубочкової фільтрації вважається найчутливішим методом оцінки функції нирок. Низка досліджень показала, що ШКФ перевершує значущість визначення креатиніну та натрію у передбаченні смертності. Нормальні цифри ШКФ становлять 90–120 мл/хв. Річна смертність серед пацієнтів з ЦП та зниженням ШКФ до 30–60 мл/хв та менше від 30 мл/хв у 3 та 5 разів відповідно перевищує таку порівняно з пацієнтами, що мають ШКФ понад 60 мл/хв. При зменшенні ШКФ нижче від 15 мл/хв, як правило, необхідно проведення гемодіалізу [37, 39, 41, 76, 78, 84].

Методи визначення ШКФ включають прямі, розрахункові, за ендегенним креатиніном та цистатином С.

Пряме вимірювання ШКФ. Еталонними є кліренсові методи із введенням екзогенних речовин, що мають необхідні характеристики — виводяться з крові тільки шляхом клубочкової фільтрації, не піддаючись зворотному всмоктуванню або секреції у ниркових канальцях. Стандартом є визначення ШКФ за інуліном. Кількість введенного інуліну дорівнює кількості, виділеній із сечею. Однак цей метод потребує безперервної внутрішньовенної інфузії і погодинного визначення сечі, що виділяється через сечовий катетер. 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). Основна перевага цих маркерів полягає в повній елімінації їх з кровотоку через нирки — досить ін'єкції з подальшим вимірюванням ШКФ. Однак їх використання також обмежене витратами (відповідне лабораторне обладнання), складністю та неможливістю динамічного дослідження в коротких інтервалах, що перешкоджає їх широкому використанню. Радіоізотопи до того ж потребують спеціальних умов зберігання, обробки та використання. Також вони не можуть застосовуватись при вагітності. Тому пряме вимірювання ШКФ в основному використовується в дослідницьких цілях [39, 78, 88].

Розрахункові методи вимірювання ШКФ. У результаті пошуку більш зручних методів було розроблено та впроваджено у практику скринінгові методи розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за формулами, заснованими лише на вимірюванні креатиніну крові та обліку маси тіла, статі, віку та етнічної приналежності пацієнта. Результати нормалізовано щодо усередненої площі поверхні тіла людини $1,73 \text{ м}^2$. Ці методи — Cockcroft, Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI — були виведені шляхом статистичного аналізу та зіставлення результатів вимірювання

рівня креатиніну та оцінки ШКФ із застосуванням кліренсових методів у великій кількості пацієнтів різного віку та статі з хронічною патологією нирок.

Однак у низці випадків розрахункові методи визначення ШКФ неприйнятні: розміри тіла та м'язова маса пацієнта різко відхиляються від середніх величин (культуристи, пацієнти з ампутацією кінцівок); виражені виснаження та ожиріння ($IMT < 15$ та > 40 кг/м²); захворювання скелетної мускулатури (міодистрофії); вегетаріанська дієта; швидке зниження функції нирок (гострий або швидкопрогресуючий нефротичний синдром). У хворих на ЦП на величину розрахункової ШКФ впливають наявність асциту та/або набряків, жовтяниці, гіпотрофії тощо, у результаті чого розрахунок мають тенденцію значно завишувати справжню ШКФ [39, 88, 89].

Вимірювання ШКФ за ендogenousним креатиніном. За допомогою одночасного визначення концентрації креатиніну в крові та добовій сечі розраховується кліренс креатиніну — швидкість очищення крові від цієї речовини за одиницю часу. Це характеризує швидкість клубочкової фільтрації за ендogenousним креатиніном — проба Реберга — Тарєєва, яка є загальноприйнятим, широкодоступним методом оцінки функції виділення. Однак кілька досліджень показали, що при ЦП ШКФ за кліренсом креатиніну перевищує ШКФ, визначену за кліренсом інуліну (стандарт), що пов'язано із вищезгаданими причинами значущості оцінки рівня креатиніну. Похибка може досягати 50 % досліджень. Вірогідна маніфестація ниркової недостатності при пробі Реберга — Тарєєва (ШКФ менше за 80 мл/хв) відбувається, коли ШКФ за кліренсом інуліну становить менше за 30 мл/хв, що, безперечно, стає підґрунтям для недооцінювання поширеності цієї клінічної проблеми. Таким чином, оцінку ниркової функції на основі визначення рівня креатиніну не можна рекомендувати хворим з цирозом печінки [37, 39, 76, 78, 88].

Вимірювання ШКФ за рівнем цистатину С. Декілька досліджень пропонують для оцінки ШКФ у хворих на ЦП використання цистатину С як більш чутливого маркера виявлення зниженої ниркової функції. Сьогодні оцінка ШКФ за CysC визнана як найточніший ендogenousний маркер швидкості клубочкової фільтрації, що значно перевищує оцінку ШКФ за креатиніном. Цистатин С може використовуватися при початкових стадіях хронічної ниркової недостатності, у діапазонах зниження ШКФ менше від 40–70 мл/хв, що нижче за поріг чутливості для креатиніну. Одноразове вимірювання концентрації цистатину С у крові дозволяє обчислити значення ШКФ за допомогою різних фор-

мул. Порівняння результатів розрахунку ШКФ за цими формулами свідчить про приблизно однакову їх цінність.

Визначення співвідношення ШКФ за креатиніном і ШКФ за цистатином (ШКФ_{cre}/ШКФ_{cys}) у хворих на ЦП є більш адекватним тестом оцінки екскреторної функції нирок та прогностичним маркером летальності. У пацієнтів із ШКФ_{cre}/ШКФ_{cys} більше за 1,26 прогноз гірший, ніж у тих, у кого ШКФ_{cre}/ШКФ_{cys} менше за 1,26 [39, 78, 80, 81, 83–85].

Нові біомаркери ШКФ знаходяться в стадії вивчення, але досі не було повідомлень про те, що вони явно перевершують доступні інструменти [39, 85].

Діагностика преренальної функціональної уремії. Клінічно преренальна функціональна недостатність характеризується олігурією, виділенням концентрованої, майже позбавленої натрію сечі на ранніх стадіях без змін у сечі кількості елементів седиментації. Відмінною особливістю преренальної функціональної уремії при ЦП є поліпшення функції нирок після відновлення ОЦК відповідною інфузійною терапією [37, 76].

Діагностика гепаторенального синдрому. Клінічно ГРС визначається поєднанням симптомів ниркової недостатності з прогресуючою гепатаргією та порталною гіпертензією. Хворі скаржаться на різку астенію, сонливість, апатію та анорексію. У них розвиваються атонія шлунково-кишкового тракту з нудотою і блюванням, ознаки клітинної дегідратації (спрага, гіпотонія очних яблук, зниження тургору шкіри) поряд з інтерстиціальною гіпергідратацією (набряки, асцит), ортостатична гіпотонія внаслідок надлишкової капілярної вазодилатації та відкриття артеріовенозних шунтів, тремор, геморагічний діатез, часто спонтанно виникають рясні шлунково-кишкові кровотечі та печінкова кома. Наростає асцит, артеріальна гіпотонія, жовтяниця, олігурія.

Виділяють два клінічні типи гепаторенального синдрому — 1-й та 2-й, що відрізняються за швидкістю розвитку ниркової недостатності.

ГРС 1-го типу характеризується швидким розвитком. На сьогодні ГРС 1-го типу перейменований в *гостре пошкодження нирок* (HRS-AKI — acute kidney injury) і визначається як підвищення рівня сироваткового креатиніну більш ніж на 26,5 ммоль/л протягом 48 годин або на 50 % від показників, які мали місце протягом попередніх 3 місяців, та/або зниження діурезу менш ніж 0,5 мл/кг протягом більше 6 годин. У пацієнтів з 1-м типом ГРС, як правило, є поліорганна дисфункція, яка зачіпає не тільки нирки та печінку, а й серцево-судинну систему, центральну нервову систему, надниркові залози та ін. Розви-

вається після вживання алкоголю, прийому гепатотоксичних препаратів, при загостренні запальних процесів у печінці, після «великого» лапароцентезу, епізоду шлунково-кишкової кровотечі, оперативного втручання та ін. Як не дивно, найбільша частота розвитку гепаторенального синдрому 1-го типу спостерігається у пацієнтів, яким проводиться інтенсивна терапія. При обстеженні таких хворих часто акцентується увага на порушенні функції печінки — жовтяниця, синдроми цитолізу (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ)), гіпокоагуляції (ДВС-синдром) та проводиться інтенсивна їх корекція з використанням інтенсивної інфузійної терапії, сечогінних засобів. При цьому не враховується функціональний стан нирок (ШКФ), що призводить до розвитку ниркової недостатності, набряків, високої летальності. Середня виживаність за відсутності відповідного лікування становить 2 тижні.

ГРС 2-го типу характеризується стійким або повільно прогресуючим перебігом: показники креатиніну тривалий час залишаються в межах 113–226 ммоль/л або з тенденцією до зростання. На сьогодні ГРС 2-го типу перейменований на *негостре пошкодження нирок* (HRS-NAKI). Розвиток ГРС типу 2 зазвичай пов'язують із рефрактерним асцитом. Ступінь тяжкості ниркової недостатності при цьому менша, але більш стійка протягом тривалого часу.

Загальна летальність при гепаторенальному синдромі сягає 76–90 %. При гепаторенальному синдромі 1-го типу відзначається висока рання летальність (2 тижні), але найкращий прогноз за відповідної медикаментозної корекції. При 2-му типі середні терміни виживання становлять 4–6 місяців, проте консервативна терапія є малоефективною. При цьому основною причиною смерті є печінкова недостатність [28, 34, 39, 40, 76, 78, 80, 81, 84].

Діагностика гіпонатріємії. Гіперволемічна гіпонатріємія, яка визначається як концентрація Na у сироватці < 135 мекв/л, наявна майже у половини (49 %) пацієнтів з цирозом печінки та асцитом, причому більш ніж п'ята частина з них (22 %) мають рівні Na у сироватці < 130 мекв/л. За ступенем тяжкості гіпонатріємію при цирозі печінки поділяють на легку (126–135 мекв/л), середню (120–125 мекв/л) та тяжку (< 120 мекв/л).

Пацієнти з цирозом зазвичай не мають клінічних симптомів, характерних для гіпонатріємії, доки вміст натрію не знижується менше за 110 ммоль/л або якщо його зниження не відбувається дуже швидко. Клінічно гіпонатріємія проявляється нудотою, блюванням, апатією, анорексією, летаргією, судомами, дезорієнтацією, головним

болем. Неврологічні симптоми, що виникли при цьому стані, важко відрізнити від проявів печінкової енцефалопатії. Відсутність корекції гіпонатріємії протягом тижня після госпіталізації асоціювалась із підвищеною летальністю. І навпаки, ризик 90-денних несприятливих наслідків знижувався на 5, 24 та 42 % при підвищенні рівня натрію на 1, 5 та 10 ммоль/л відповідно. Однак тяжка гіпонатріємія розвивається не так часто: зниження концентрації натрію менше за 125 ммоль/л зустрічалося в середньому у 57 % пацієнтів, а менш ніж 120 ммоль/л — тільки у 12 %.

Диференціальна діагностика гіпонатріємії проводиться з гіпо- та еуволемічною гіпонатріємією. *Гіповолемічна гіпонатріємія* характеризується низьким рівнем натрію у поєднанні зі зниженим об'ємом циркулюючої крові. Причиною зниження ОЦК та розвитку гіпонатріємії може бути передозування діуретичних препаратів у хворих без асцити та набряків, інфузія гіпотонічних розчинів у хворих з цирозом, виконання великого парацентезу без подальшого введення плазмозамінних розчинів, тобто часто має ятрогенний характер. *Еуволемічна гіпонатріємія* може розвинути внаслідок гіперсекреції антидіуретичного гормону (АДГ), недостатності кори надниркових залоз, гіпотиреозу, хронічної ниркової недостатності, які незалежно можуть мати місце при ЦП, і така гіпонатріємія розцінюється як первинна гіпергідремія [5, 43, 44, 76, 90, 91].

3.2.2. Оцінка синусоїдальної дисфункції

Виходячи з визначення синусоїдальної дисфункції, оцінка вмісту біологічно активних речовин, що у нормі утворюються в ендотелії, повинна включати визначення рівнів як вазоконстрикторів, так і вазодилататорів, як про-, так і антикоагулянтів, як про-, так і антизапальних цитокінів та ін. Усі ці маркери, про які можна говорити дуже багато, досі використовуються в основному в наукових дослідженнях, на практиці тяжковідтворювані і дорогі. Рівні їх і характер змін відрізняються у печінковому, спланхнічному та загальному кровотоку.

NO та ET-1. Найчастіше як маркер гемодинамічного дисбалансу використовується визначення вмісту NO та ET-1. Рівень NO визначають методом спектрофотометрії за абсорбцією азобарвника у реакції Гриса. Це непрямий метод оцінки продукції NO в організмі, тому що в біологічних системах NO є нестабільною сполукою, яка мимоволі окиснюється в інертні метаболіти — нітрити (NO_2) і нітрати (NO_3). Найбільш стійкими є нітрати, які, на відміну від інших метаболітів, не піддаються швидким змінам під час забору та зберігання крові. Тому саме сумарна

оцінка нітратів (після їх відновлення до нітритів, що каталізується ферментом нітрат-редуктазою) та нітритів є загальноприйнятим методом оцінки загального вмісту NO у біологічних середовищах та непрямим методом оцінки активності eNOS, оскільки можливість прямих вимірювань активності та експресії eNOS у людини в умовах *in vivo* відсутня. При ЦП рівень NO становить менше ніж 22,0 (17,0) мкмоль/л. Недоліком непрямого методу оцінки рівня NO є те, що до 50 % нітратів і нітритів, які містяться в плазмі крові, можуть надходити в організм з їжею, тому кров береться натще після низьконітратної вечері.

Рівень ендотеліну-1 визначають шляхом імуноферментного аналізу. Нормальний рівень ET-1 становить $0,32 \pm 0,11$ фмоль/мл.

Контрольні показники NO та ET-1 у різних авторів коливаються в широких межах. Тому більше значення має динаміка рівнів NO та ET-1 та їх співвідношення (NO/ET-1). Так, у хворих із загостренням вірусного гепатиту відзначається зниження рівня NO в середньому в 1,6–1,9 раза при підвищенні ET-1 у 1,9–2,1 раза порівняно з хворими на стадії ремісії. У пацієнтів із ускладненим перебігом ЦП (асцит, кровотеча) дисбаланс NO та ET-1 свідчить про більш виражене ураження ендотелію. Співвідношення NO/ET-1 знижувалося більш ніж утричі, що може мати прогностичне значення [19].

Аргінін і асиметричний диметиларгінін (ADMA). До системних маркерів функції ендотелію відносять аргінін та асиметричний диметиларгінін, що є метильованим похідним амінокислоти L-аргініну. ADMA є інгібітором синтази оксиду азоту. Підвищення базового рівня ADMA у плазмі крові людини є індикатором синусоїдальної дисфункції. У хворих з ускладненим перебігом ЦП співвідношення аргінін/ADMA нижче, ніж у хворих з компенсованим перебігом ЦП.

Фактор Віллебранда. Рівень фактора Віллебранда підвищується пропорційно до тяжкості захворювання печінки — на 300 % при компенсованому цирозі, на 360–700 % при декомпенсованому. У деяких пацієнтів із гострою або хронічною печінковою недостатністю рівень фактора Віллебранда досягав понад 1500 % від норми.

До інших маркерів, що відображають активацію ендотелію, відносять розчинну молекулу васкулярно-клітинної адгезії-1 (sVCAM-1) та розчинну молекулу міжклітинної адгезії-1 (sICAM-1), показники яких підвищені у пацієнтів з цирозом печінки [48, 49, 64, 70, 92, 93].

До прямих **маркерів пошкодження ендотелію** відносять оцінку вмісту циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів (ДЕЦ) або числа циркулюючих ендотеліальних клітин у плазмі, які визначаються за методикою J. Hladovec (принцип методу заснований на виділенні клітин

ендотелію разом з тромбоцитами з подальшим їх осадженням АДФ). У нормі загибель і злушчування в кров ендотеліальних клітин відбуваються у певному фізіологічному балансі. Нормативними значеннями числа ДЕЦ у венозній крові є $0-4 \times 10^4$ клітин на 1 мл крові. Підвищеною вважається кількість ДЕЦ понад $4,5 \times 10^4$ клітин/мл. При гострому гепатиті та ускладненнях ЦП кількість ДЕЦ зростає до $6-7 \times 10^4$ клітин/мл та більше.

Непрямими ознаками пошкодження ендотелію при розвитку синусоїдальної дисфункції є підвищення рівнів білірубіну та трансаміназ (АЛТ, АСТ), що характеризують цитолітичний синдром. При цьому низка досліджень вказують, що підвищені рівні АЛТ чи АСТ не спроможні точно оцінювати перебіг захворювання печінки, оскільки вони мають місце приблизно в 10 % населення у цілому. Прогностичне значення може мати співвідношення АСТ і АЛТ (коефіцієнт де Рітиса — у нормі менше за 2). Класично підвищене співвідношення АСТ/АЛТ спостерігається у пацієнтів із цирозом печінки або пов'язаним із алкоголем захворюванням печінки. Відомо, що коефіцієнт де Рітиса корелює з тяжкістю цирозу печінки, навіть коли значення АСТ або АЛТ знаходяться в межах норми, і може бути використаний для скринінгу та прогнозування смертності у хворих з ЦП [94–96].

Маркерами системної запальної реакції в умовах «ендотоксинних атак» є підвищені концентрації фактора некрозу пухлини α , С-реактивного білка, окремих цитокінів (ІЛ-6, -8, -10, -1ra), окиснених ліпопротеїнів низької щільності (зокрема, при нормоліпідемії).

С-реактивний білок (СРБ). У клінічній практиці для оцінки синусоїдальної дисфункції особливого значення надають визначенню концентрації високочутливого С-реактивного білка. Він синтезується переважно гепатоцитами, є представником сімейства білків гострої фази запалення, його синтез регулюється прозапальними цитокінами: інтерлейкінами-1, -6, фактором некрозу пухлини α . СРБ раніше за інших реагує на пошкодження тканин. Його рівень швидко і багаторазово (у сотні разів) збільшується при запаленнях різної природи та локалізації, ушкодженнях, що супроводжуються запаленням та некрозом тканин та ін. При ЦП підвищення рівня СРБ пов'язане з поганим прогнозом для життя хворих і є незалежним фактором ризику розвитку ускладнень. Розроблені стандарти для високочутливих способів визначення рівня СРБ забезпечують вірогідність та відтворюваність результатів.

Використовуються якісні та напівкількісні методи визначення СРБ.

Якісний полягає у проведенні реакції між СРБ (сироватка, що містить СРБ у кількості вище від 6 мг/л) та антитілами до нього (суспензія

латексних частинок, покритих антитілами до СРБ), у результаті якої розвивається аглютинація латексних частинок, що свідчить про позитивну реакцію проби.

Для напівкількісного визначення СРБ аналізуються різні розведення досліджуваного зразка. Про рівень СРБ судять з останнього розведення, при якому було виявлено аглютинацію, що визначається візуально. Нормальні значення СРБ індивідуальні та варіюють від 1 до 6 мг/л. Ці значення залежать від віку, статі, фізіологічного стану, наявності хронічних захворювань.

Для виявлення уповільненого запалення в інтимі судин застосовується високочутливий метод визначення СРБ — hsCRP (чутливість < 0,5 мг/л). Тест ґрунтується на принципі твердофазного непрямого імуоферментного аналізу. Нормальні показники hsCRP становлять 0,9–3,0 мг/л.

При порівняльному визначенні прогностичної значущості показників СРБ, фактора некрозу пухлини та інтерлейкінів (ІЛ-6 та ІЛ-8) у хворих на ЦП тільки високі рівні СРБ корелювали з маркерами дисфункції печінки, високим портоvenoзним градієнтом тиску, функціональним класом та високою летальністю.

Серед обстежених хворих на рефрактерний асцит нормальні показники СРБ (менше за 6 мг/л) при госпіталізації не зафіксовані в жодному випадку. При цьому у хворих, у яких подальше лікування було ефективним, показників рівня СРБ при госпіталізації вище за 30 мг/л також не зафіксовані. При контрольному дослідженні рівень СРБ у динаміці знижувався. Тривале підвищення рівня СРБ більше за 30 мг/л без тенденції до зниження в динаміці пов'язане з коротким виживанням (до 6 місяців) незалежно від віку, супутньої патології або клінічної оцінки синдрому системної запальної відповіді, що можна використовувати як прогностичний маркер несприятливого перебігу захворювання [2, 19, 52, 97].

Маркери дисліпідемії. У більшості клінічних лабораторій визначаються лише загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ЛПВЩ та ЛПНЩ, які легко екстрагувати з крові. Необхідно мати на увазі, що інформаційна значущість результатів лабораторного тестування ліпідного профілю знижується з багатьох причин. Відносним є складений з урахуванням віку нормальний діапазон значень ліпідів сироватки, оскільки їх рівень широко варіює залежно від популяції (у західній популяції рівень холестерину в середньому на 20 % вищий, ніж у азіатів) та інших факторів. Результати лабораторних досліджень можна вважати вірогідними за дотримання цілої низки умов: тести визначення ліпідів

стандартизовані; у лабораторній служби є надійний контрольний-калібрувальний (референтний) матеріал з відомим вмістом холестерину; дотримується одноманітний підхід до збирання, обробки та зберігання зразків крові.

Норми основних показників ліпідограми у різних дослідників дещо відрізняються. Концентрація загального холестерину становить менше ніж 5,2 ммоль/л (до 5,7–6,5 ммоль/л), ЛПНЩ — менше ніж 3,9 ммоль/л, ЛПВЩ — більше ніж 1,7–1,8 (1,0–2,0) ммоль/л, тригліцеридів — від 0,14 до 1,82 ммоль/л, співвідношення ЛПНЩ та ЛПВЩ (індекс атерогенності) — від 2 до 3,5 одиниці.

Серед обстежених хворих з рефрактерним асцитом, у яких подальше лікування було ефективним, більше ніж у половини при госпіталізації відзначається різного ступеня вираженості зниження рівня ЛПВЩ при підвищенні вмісту ЛПНЩ, у середньому у 4,5–4,8 раза, з тенденцією до зниження цього співвідношення. Серед померлих пацієнтів аналогічні зміни мали місце у 100 % госпіталізованих з асцитом, причому збільшення показника ЛПНЩ/ЛПВЩ доходило до 8,6–9,0 раза [50, 53].

Маркери підвищеної проникності кишечника. Моносахариди, як-от манітол, будучи низькомолекулярними сполуками, поглинаються трансцелюлярним шляхом через гідрофільну частину клітинної мембрани. Дисахариди ж, як-от лактулоза, будучи великомолекулярними сполуками, поглинаються параклітинним шляхом у міжклітинних (міжворсинчастих) просторах. Отже, підвищений вміст манітолу в сечі можна розглядати як індикатор підвищеної клітинної проникності кишкової стінки, що відображає функціональний стан епітеліоцитів, а лактулози — як ступінь цілісності слизової оболонки кишечника, що відображає кишкову проникність. Співвідношення рівнів лактулози й манітолу визначає індекс оцінки кишкової проникності, і його збільшення традиційно використовується як маркер гіперпроникності.

Маркерами бактеріальної транслокації є визначення бактеріальної ДНК полімеразною ланцюговою реакцією, визначення ліпополісахарид-зв'язуючого білка, полімеру пептидоглікану. У моделях на тваринах виявлення бактеріальної ДНК у сироватці крові, асцитичній і навіть плевральній рідині завжди супроводжувалося виявленням ДНК тих же бактерій у кишечнику і корелювало з підвищенням рівня цитокінів сироватки (TNF- α , IL-6) та оксиду азоту, зокрема і за відсутності бактеріальної культури у мезентеріальних лімфатичних вузлах. Встановлено, що у пацієнтів з ЦП та асцитом при позитивній реакції на бактеріальну ДНК у крові мають місце та більш виражені

гемодинамічні порушення, ніж у хворих з негативною реакцією. Однак виявлення бактеріальних продуктів не передбачає життєздатності бактерій, що транслокувались, і тому клінічні наслідки їх виявлення можуть відрізнятися порівняно з наявністю життєздатних бактерій.

Визначення ліпополісахарид-зв'язуючого білка (ЛЗБ). ЛЗБ є протеїном з відносно тривалим часом напіврозпаду, що синтезується печінкою у відповідь на бактеріємію або ендотоксинемію. Було показано, що у пацієнтів з підвищеним рівнем ЛЗБ знижено середній артеріальний тиск, системний судинний опір, посилено активацію компенсаторних гормонів (ренін, альдостерон), прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) та вироблення оксиду азоту. Однак ЛЗБ відображає лише транслокацію грамнегативних бактерій, що є головним недоліком у дослідженні бактеріальної транслокації [2, 59].

Діагностика *ендотоксинової агресії* з практичних позицій включає визначення концентрації ендотоксину в плазмі крові та інтегральних показників антиендотоксинового імунітету, його гуморальної та клітинної ланок.

Найбільш прийнятним на сьогодні методом вимірювання концентрації ендотоксинів, представлених ліпополісахаридами (ЛПС), у біологічних рідин є ЛАЛ-тест, адаптований до клінічних умов. Він заснований на здатності гемолимфи рачка люмулюс поліфемус коагулювати при взаємодії з ЛПС (принципово аналогічну здатність має і кров людини). Нормальні показники концентрації ендотоксину становлять $0,2 \pm 0,1$ од/мл. Для скринінгової оцінки активності гуморальної ланки антиендотоксинового імунітету використовуються методи, що ґрунтуються на визначенні титрів антитіл до найбільш загальних антигенних детермінантів молекули ЛПС різного походження. Клітинну ланку антиендотоксинового імунітету можна оцінити методом, що дозволяє визначити резерви зв'язування ЛПС гранулоцитами за допомогою Fc-залежного механізму. Результатів цих трьох аналізів достатньо для того, щоб встановити факт наявності ендотоксинової агресії та характер її перебігу (гострий чи хронічний). Доброю підмогою у визначенні форми ендотоксинової агресії є загальний аналіз крові та системи гемостазу [2, 59].

Сьогодні існують різні методи лабораторної діагностики *дисбактеріозу кишечника*. До найдоступніших методів відносять мікроскопію фекального мазка (копрограма) та бактеріологічний аналіз фекальної мікрофлори. Однак, незважаючи на введення в мікробіологічну практику нових удосконалених методів дослідження, досі не виявлено чіткої межі між мікробіоценозом калу здорових та хворих осіб, відзна-

часться низька відтворюваність досліджень на дисбактеріоз та висока транзиторність мікрофлори фекалій. Крім того, відзначено суттєві відмінності у виявленні деяких важливих змін мікробіологічних показників фекальної мікрофлори та констатації нормофлори у різних лабораторіях. Тому існуюча практика мікробіологічного дослідження калу на дисбактеріоз не може вважатися цінним діагностичним методом.

Для експрес-діагностики дисбактеріозу можна використовувати визначення тільки біфідофлори та тканинного білка у калі. Динаміка білкових тіл в одного і того ж хворого перебуває в тісному зв'язку з динамікою кишкової мікрофлори. Відсутність біфідобактерій та наявність тканинного білка свідчать про кишковий дисбактеріоз та запальний процес у кишечнику. Таке обстеження може бути орієнтиром для подальшого, більш поглибленого обстеження хворих.

Порівняльне дослідження ротової мікрофлори з мікрофлорою калу показало виражений слинний дисбіоз у хворих на ЦП, що можна використовувати в діагностиці дисбактеріозу.

Копрограма. Копрограму (мікроскопію фекального мазка) широко використовують для оцінки перетравлення та всмоктування жирів, білків і вуглеводів. Цей метод діагностики дає загальне уявлення про стан кишкової мікрофлори без визначення її кількісного та видового складу. При дисбактеріозі, що супроводжується бродильною диспепсією, кількість калу збільшена, характер випорожнень — кашкоподібний, пінистий, реакція — різко кисла; рН нижче від 6 (у нормі — 6–7), визначається велика кількість крохмалю, перетравленої та неперетравленої клітковини, йодофільної флори, визначаються м'язові волокна та жирні кислоти. Реакції на крохмаль, перетравлену, неперетравлену клітковину різко позитивні. При дисбактеріозі, що супроводжується гнильною диспепсією, кількість калу збільшена, визначається його лужна реакція, рН вище за 7, різкий гнильний запах, характер випорожнень рідкий, багато м'язових волокон та сполучної тканини. Реакції на крохмаль, неперетравлену клітковину, слиз позитивні. Різко збільшена кількість аміаку, що виділяється (10–14 ум.од.).

Визначення первинних та вторинних жовчних кислот. Метаболізм первинних жовчних кислот у вторинні (літохолева, діоксихолева) є ключовою функцією кишкової мікрофлори. При порівняльному дослідженні калу у хворих з компенсованим та декомпенсованим перебігом ЦП, а також контрольної групи зазначено, що у декомпенсованих пацієнтів (зокрема, з асцитом) загальний вміст жовчних кислот, кількість вторинних, співвідношення вторинних і первинних було знижено, а первинних — підвищено щодо компенсованих пацієнтів та

контрольної групи. При порівняльному дослідженні сироватки у хворих з декомпенсованим ЦП вміст первинних жовчних кислот був вищим порівняно з іншими.

Біохімічні дослідження кишкового вмісту для діагностики дисбактеріозу включають *високовольтний електрофорез на папері* для виявлення β-аспартилгліцину, β-аспартилізіну, β-аланіну, 5-аміновалеріанової та γ-аміномасляної кислот та ін.; *іонну хроматографію*, що визначає у фекаліях біогенні аміни, жовчні та карбонові кислоти, ароматичні сполуки; *газорідинну хроматографію* для визначення у фекаліях летких жирних кислот; *дихальні тести* з лактулозою, C¹³-лактозою та ін.

Біохімічний експрес-метод оцінки стану кишкової мікрофлори включає *визначення протеолітичної активності супернатантів фекалій* (з казеїном, людським імуноглобуліном). Показовою ознакою дисбіозу вважається зниження здатності мікрофлори інактивувати кишкові ферменти — лужну фосфатазу (у нормі — відсутня) та ентерокиназу, яка у фекаліях здорової людини наявна у вельми незначних кількостях, а при дисбактеріозі її вміст різко збільшується. Нормальні показники кишкової ентерокинази становлять до 20 од/г.

Більш ніж у 90 % хворих, госпіталізованих з асцитом, активність ентерокинази кишкових випорожнень збільшена до 200 од/г, досягаючи 600 од/г, що підтверджує наявність у хворих на цироз печінки та асцит кишкового дисбактеріозу [56, 57].

3.2.3. Оцінка системи гемостазу

Для оцінки системи гемостазу рекомендується визначення як про-, так і антикоагулянтної складових. І гіперкоагуляція може бути інтерпретована як первинний дефект лише тоді, коли показники антикоагулянтної системи перебувають у межах норми, та навпаки.

Стандартні показники *оцінки прокоагулянтної ланки гемостазу* включають визначення рівня тромбоцитів, часу кровотечі, протромбінового часу (протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого відношення — МНВ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), активності фактора згортання FVIII, рівня фібриногену.

Тромбоцити. Кількість тромбоцитів у нормі становить 180–320 тис./мкл. З практичної точки зору виділяють такі ступені тяжкості тромбоцитопенії: помірна (кількість тромбоцитів знаходиться в межах від 75 тис. до 150 тис. в 1 мкл); тяжка (кількість тромбоцитів знаходиться в межах від 10 тис. до 75 тис. в 1 мкл); вкрай тяжка (число тромбоцитів менше від 10 тис. в 1 мкл). При цьому не можна говорити про

початкову роль тромбоцитопенії як прогностичного фактора розвитку ускладнень. Серед госпіталізованих пацієнтів з асцитом у 60–70 % (до 75 %) рівень тромбоцитів становить понад 100 тис. в 1 мкл — тобто має місце помірна ТП. При ефективному лікуванні кількість хворих із помірною ТП збільшується до 80–88 %. Серед померлих хворих, навпаки, кількість пацієнтів з помірною ТП знижується. Тобто певне прогностичне значення має зниження кількості тромбоцитів у динаміці.

Оцінка функцій тромбоцитів. Сьогодні оцінка функціональної здатності тромбоцитів здійснюється різними методами, які мають як переваги, так і певні недоліки. Встановити, який із них є оптимальним, допоможуть подальші наукові та клінічні дослідження. Існуючі тести стандартизовані для нормальної кількості тромбоцитів, і за наявності тромбоцитопенії їх результати важко інтерпретувати.

Час кровотечі. Час кровотечі належить до скринінгових методів дослідження первинної ланки гемостазу, що характеризують функціональну активність тромбоцитів та їх взаємодію з судинною стінкою. Цей тест на початок 1990-х рр. розглядався як найбільш перспективний для вивчення функції тромбоцитів та вважався прогностичною ознакою ризику геморагічних ускладнень у хворих на ЦП. Проте внаслідок низки порівняльних досліджень тест втратив свою значущість через низькі чутливість і специфічність. При ЦП немає прямої кореляції між часом кровотечі та кількістю тромбоцитів. Не відзначено відмінності часу кровотечі у здорових та хворих на ЦП. Експериментально показано, що рівень тромбоцитів 50–60 тис/мкл є відносно безпечним, а підвищення його більше 100 тис/мкл не має додаткової вигоди порівняно з контрольними групами. З цих причин Британський комітет зі стандартів гематології (British Committee for Standards in Haematology) не рекомендує використовувати цей тест для дослідження функціональної активності тромбоцитів.

Агрегація тромбоцитів (агрегометрія). Агрегометрія дозволяє оцінювати агрегаційну спроможність тромбоцитів *in vitro*. В основі методу лежить можливість під дією спеціальних індукторів експресувати на поверхні специфічні рецептори, що призводять до утворення клітинних агрегатів (згустків, тромбів). Розраховується співвідношення між агрегацією тромбоцитів та кількістю тромбоцитів — коефіцієнт агрегації тромбоцитів, що у нормі перебуває у діапазоні від 30 до 75 %. Це залежить від індуктора, за допомогою якого проводилася проба. У декомпенсованих пацієнтів із співвідношенням агрегації тромбоцитів та їх кількості понад 0,75 ймовірність розвитку ускладнень та смерті, пов'язаної з ЦП, протягом 6 місяців становить понад 80 %. Проте оцін-

ка агрегації тромбоцитів при цирозі печінки суперечлива, оскільки інтерпретація результатів утруднена через наявність тромбоцитопенії.

Протромбіновий тест. Протромбіновий тест характеризує зовнішній шлях згортання крові, в якому беруть участь вітамін-К-залежні фактори: II (власне протромбін), V, VII, X та тканинний фактор або тканинний тромбопластин, який запускає реакцію згортання крові або інгібіторів коагуляції. Включає визначення *протромбінового часу* — час згортання плазми в секундах після додавання тромбопластин-кальцієвої суміші, у нормі — 11–16 с, і *протромбінового індексу* (ПІ) — співвідношення стандартного протромбінового часу й часу згортання плазми пацієнта, виражене у відсотках, у нормі — 80–120 %.

При обстеженні пацієнтів із ускладненим перебігом ЦП у 60–70 % хворих відзначається зниження показників протромбінового індексу менше ніж 80 %. При цьому не виявлено відмінностей у показниках тесту серед хворих з асцитом та кровотечею, що більше вказує на значущість ПІ як одного з маркерів білоксинтезуючої функції печінки. І, відповідно, певне позитивне прогностичне значення має збільшення в динаміці величини ПІ і негативне — його зниження.

Стандартизованим відповідно до міжнародних рекомендацій показником протромбінового тесту є міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Обчислюється за формулою: $\text{МНВ} = (\text{протромбіновий час пацієнта} / \text{протромбіновий час контролю}) \times \text{МІЧ}$, де МІЧ (міжнародний індекс чутливості) — коефіцієнт чутливості тромбопластину щодо міжнародного стандарту, в нормі становить 0,85–1,35. Цей показник є уніфікованим, і його значення не залежить від того, у якій лабораторії було проведено аналіз. МНВ та ПІ обернено пропорційні показники, тобто підвищення МНВ відповідає зниженню ПІ у пацієнта, і навпаки.

Фібриноген. Визначення рівня фібриногену у складі коагулограми має значення у діагностиці захворювань із підвищеною кровоточивістю або тромбоутворенням, а також для оцінки синтетичної функції печінки, у нормі — 2,2–4,4 г/л. Критичним рівнем фібриногену, який потребує корекції, вважається 1,2 г/л. При цьому є суттєві коливання рівня фібриногену у пацієнтів як з асцитом, так і з кровотечею. Отже, як і ПІ, рівень фібриногену відображає синтетичну функцію печінки, і, відповідно, прогностичне значення має підвищення його рівня в динаміці, що має місце у виписаних пацієнтів, та зниження, характерне для померлих, незалежно від характеру ускладнень — кровотечі чи асциту.

Активований частковий тромбопластиновий час. АЧТЧ характеризує внутрішній шлях згортання крові. АЧТЧ визначають за тривалістю утворення кров'яного згустка після додавання до проби крові кальцію

та парціального тромбопластину, в нормі — 35–50 с. Тривалість АЧТЧ залежить від рівня високомолекулярного кініногену, прекалікреїну та факторів згортання XII, XI, VIII і менш чутлива при змінах рівнів факторів V, X, протромбіну та фібриногену. Збільшення АЧТЧ пов'язане з підвищеним ризиком кровотеч, зменшення — з тромбозом.

Більш ніж у половини хворих, що надійшли з асцитом, відмічено зміну показників АЧТЧ у бік як збільшення, так і зменшення. Причому у динаміці, якщо серед виписаних пацієнтів АЧТЧ має тенденцію до нормалізації, то серед померлих хворих зі шлунково-кишковою кровотечею воно подовжується (ознака гіпокоагуляції), а серед померлих з асцитом, навпаки, зменшується (ознака гіперкоагуляції), що не дозволяє брати до уваги показники АЧТЧ як прогностичний фактор.

Фактор згортання FVIII. Визначається активність фактора — у нормі 50–200 %. Підвищення активності фактора VIII понад 150 % може допомогти виявити осіб із підвищеним ризиком повторного тромбозу серед хворих на ЦП. При обстеженні хворих з асцитом у більш ніж 65 % пацієнтів відзначається підвищена активність FVIII при надходженні та у більш ніж 85 % (до 95 %) — у динаміці, незалежно від результату лікування, що опосередковано вказує на стан гіперкоагуляції у хворих на ЦП [61, 67–74, 92, 98, 99].

Оцінка антикоагулянтної ланки гемостазу включає визначення рівня антитромбіну III, активності протеїну С.

Антитромбін III. Антитромбін III — головний природний інгібітор згортання крові, який синтезується у печінці. Він пригнічує тромбін, активовані фактори IXa, Xa та XIIa. Пропорційне співвідношення тромбіну та антитромбіну забезпечує стабільність системи гемостазу. При первинному (вродженому) або вторинному (набутому) дефіциті АТ III процес коагуляції крові не буде вчасно зупинений, що призведе до підвищеного згортання крові та високого ризику тромбозу.

Лабораторний тест оцінює кількість антитромбіну та вимірює його активність. Дослідження проводять колориметричним методом — визначення концентрації розчину за ступенем забарвлення, а результат виводять у відсотках. Нормою вважається показник від 66 до 124 % для дорослих.

Протеїн С. Визначається активність протеїну С — у нормі 70–130 %. Використовується кінетичний колориметричний метод (автоматичний аналізатор). На відміну від фактора згортання FVIII активність протизгортального фактора протеїну С у 71,4–88,0 % хворих, госпіталізованих з ускладненнями ЦП, знижена і становить менше за 70 %. Низька активність протеїну С залишається такою в динаміці як у виписаних

саних, так і у померлих пацієнтів, як при кровотечі, так і при асциті — у 68,0—75,0 та 90,0—94,0 % відповідно.

Підвищені рівні фактора VIII (прокоагулянт) у поєднанні зі зниженим протейном С (антикоагулянт) були запропоновані як маркер (індекс) прокоагулянтного дисбалансу. Останній розраховується як співвідношення активності фактора FVIII і протейну — FVIII/PC-співвідношення. Відмічається висока прогностична цінність цього індексу у хворих на ЦП.

Фібриноліз може бути досліджений шляхом вимірювання його окремих компонентів (про- та антифібринолітичні маркери): тканинний активатор плазміногену (tPA), активатор плазміногену урокіназного типу (uPA), FXIIa, інгібітор активатора плазміногену (PAI), активований тромбіном інгібітор фібринолізу (TAFI) та ін. Збільшення рівня PAI-1 більше ніж 50 нг/мл асоціювалося з розвитком венозного тромбозу. Маркери гіперфібринолізу були знайдені у 30 % хворих на ЦП, перебувають у прямій залежності зі ступенем тяжкості печінкової дисфункції. Невирішеним залишається питання, чи відіграє гіперфібриноліз прогностичну роль при геморагічних ускладненнях при ЦП.

Сформований тромб, за його наявності, з часом піддається фібринолізу в процесі лізису згустка крові під впливом плазміну та деяких неспецифічних фібринолітиків. До *специфічних маркерів тромбінемії* відносять фрагмент протромбіну 1+2, тромбін-антитромбіновий комплекс, фібрин-мономер, D-димер. До *специфічних маркерів плазмінемії* — плазмін-антиплазміновий комплекс, продукти деградації фібриногену/фібрину та D-димер.

D-димер. D-димер — це специфічний продукт деградації фібрину, який входить до складу тромбу, що дозволяє оцінити фібринолітичну активність плазми, у нормі його рівень становить до 500,0 нгФЕО/мл. Концентрація D-димера в сироватці пропорційна активності фібринолізу і кількості фібрину, що лізується. D-димер досить довго циркулює в крові, час його напіввиведення становить понад 24 години, він може персистувати протягом декількох тижнів після гострого тромбозу. Причинами негативних результатів тесту на D-димер при тромбозі є малі розміри тромба, запізніле дослідження, зниження фібринолітичної активності за рахунок або дефіциту тканинного активатора плазміногену, або високого рівня інгібітора активатора плазміногену, методологічні помилки. Хоча рівень D-димера, що не перевищує порогове значення, зустрічається у хворих з тромбозом менш ніж у 2 % випадків.

При обстеженні хворих з ускладненим перебігом ЦП рівень D-димеру більше за 500,0 нгФЕО/мл при надходженні відзначається

у 75,0–97,0 % госпіталізованих як з кровотечею, так і з асцитом. Причому позитивний результат корелює зі зменшенням вмісту D-димера в динаміці. Серед померлих пацієнтів вміст D-димера практично не змінюється, залишаючись підвищеним у 90,0 % хворих зі шлунково-кишковою кровотечею і 99,0 % — з асцитом [48, 61, 69–74].

В основі лабораторних характеристик *ДВЗ-синдрому* лежить падіння рівня тромбоцитів та факторів згортання крові, особливо фібриногену (зменшені рівні фібриногену були відзначені майже у 40 % пацієнтів із цирозом печінки). Це пояснюється їх споживанням у процесі утворення тромбів, а також недостатнім поповненням за допомогою синтезу. Клінічні спостереження свідчать, що найбільш надійним маркером для діагностики гострого ДВЗ-синдрому є D-димера, підвищений рівень якого відзначається у 93 % хворих. Зміни інших показників трапляються рідше: зниження антитромбіну у 89 %, підвищення титру продуктів деградації фібрину/фібриногену — у 75 % пацієнтів. Специфічними лабораторними ознаками хронічного ДВЗ-синдрому є підвищений рівень маркерів тромбінемії, зокрема D-димеру, що дозволяють оцінити клінічні прояви — органну та поліорганну недостатність. При негативних паракоагуляційних тестах критеріями наявності ДВЗ-синдрому може бути набір наступних ознак: тромбоцитопенія, подовження тромбінового часу, зниження рівня фібриногену, зниження рівня антитромбіну III [22, 61, 64, 68, 74, 92].

Тромбоеластографія/тромбоеластометрія. TEG® (корпорація *Hemonetics, Braintree, Массачусетс, США*) та ROTEM® (TEM International GmbH, Мюнхен, Німеччина). Одним з найбільш цінних та доступних загальнооцінних тестів щодо гемостазу є тромбоеластографія, на підставі якої можна інтегрально судити про функціонування прокоагулянтної, тромбоцитарної, фібринолітичної та антикоагулянтної ланок системи гемостазу. Тромбоеластографія забезпечує повнішу глобальну оцінку коагуляції, ніж рутинні лабораторні тести. Крім того, тромбоеластографія дозволяє диференціювати підгострі та гострі форми ДВЗ-синдрому, тромбоцитопенії та тромбоцитопатії, адекватність антикоагулянтної та гемостатичної терапії. Метод заснований на графічній реєстрації змін в'язкості та пружно-еластичних властивостей крові в процесі утворення фібринового згустка. Різні фази тромбоеластограми відображають різні етапи формування згустка, тим самим відбиваючи взаємодію між усіма складовими каскаду коагуляції.

При оцінці системи коагуляції за допомогою TEG/ROTEM гіперкоагуляція виявлена у 28 % хворих з первинним біліарним цирозом, у 43 % — з первинним склерозуючим холангітом, у 80 % хворих із про-

явами механічної жовтяниці за відсутності змін у контрольній групі. Порівняльні дослідження показників МНВ та тромбоеластографії у хворих з проявами гострої печінкової недостатності продемонстрували, що при середніх значеннях МНВ 3,4 (розкид від 1,5 до 9,6), що вважається гіпокоагуляцією, тільки у 20 % параметри тромбоеластографії відповідали гіпокоагуляції, у 45 % всі параметри тромбоеластографії були в нормі, а у 35 % відзначався стан гіперкоагуляції.

Однак опубліковані дані з в'язкопружних тестів не безперечні. Основна помилка в інтерпретації цих тестів полягає в тому, що вони є аналізами *in vitro* і не можуть оцінити *in vivo* гемостатичний стан ендотелію, тканинний фактор, антикоагулянтну систему протеїну С, підвищений рівень фактора Віллебранда, а також тиск та кровотік у ворітній вені. Неясно, чи інформативне дослідження у передбаченні кровотечі або тромбозу у хворих на ЦП. Тобто необхідні подальші дослідження в'язкопружних властивостей кров'яного згустка зі стандартизованими клінічними кінцевими точками кровотечі та тромбозу [64, 65, 67, 68, 72, 86, 98, 100].

3.3. Інструментальна діагностика

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

Радіоізотопна сцинтиграфія — метод, заснований на фагоцитарному захопленні ретикулоендотеліальними клітинами печінки та селезінки мічених колоїдних частинок після внутрішньовенного їх введення. Швидкість накопичення препарату в органах відбиває стан внутрішньоорганного кровотоку. Статична сцинтиграфія дає уявлення про положення, форму, розміри, особливості розподілу препарату в печінці та селезінці. Динамічна сцинтиграфія дає можливість визна-

чення ступеня порушення печінкового кровотоку, засновану на тому, що печінковий кліренс в нормі практично дорівнює печінковому кровотоку, оскільки клітини ретикулоендотеліальної системи печінки поглинають колоїдні частки з ефективністю, близькою до 100 %.

Прогностична значимість скінтиграфії. При аналізі статичної скінтиграфії у хворих на цироз печінки відзначається зниження поглинання радіофармпрепарату печінкою та накопичення його в селезінці та кістковій тканині (хребет), що є характерною ознакою наявності портальної гіпертензії — зниження припливу ворітної крові до печінки та перерозподіл її у системний кровотік. При прогресуванні захворювання (від функціонального класу А до класу С за Чайлд — П'ю) закономірна тенденція від блілого зображення печінки або накопичення радіофармпрепарату в центрі органа зі зниженням на периферії до різкого зниження інтенсивності зображення або нерівномірно вогнищевого накопичення, незалежно від характеру ускладнень — кровотеча, асцит або печінкова енцефалопатія, що вказує на прогресуюче редукування синусоїдального русла печінки (рис. 5, 6*).

При аналізі динамічної скінтиграфії у хворих на ЦП відзначається зниження швидкості поглинання та виділення радіоактивного препарату печінкою, яке прямо пропорційне кількості функціонуючих синусоїдів та величині кровотоку в печінці. Якщо в нормі перфузія синусоїдів становить $66,2 \pm 14,4$ %, то при ЦП вона знижується тим більше, чим тяжчий патологічний процес — до $45,2 \pm 9,2$ % при компенсованій стадії та до $18,1 \pm 8,2$ % — при декомпенсації. Гепаторенальний, гепатолієнальний та перфузійний індекси печінки (співвідношення артеріальної складової та загального обсягу крові) говорять про інтенсифікацію артеріального печінкового кровотоку — «артеріалізацію» портального кровотоку.

На відміну від ЦП при тромбозі ворітної вени (підпечінкова форма портальної гіпертензії) характерним є те, що при підвищеному накопиченні радіофармпрепарату в селезінці, що підтверджує наявність портальної гіпертензії (рис. 7*), індекс ретенції крові дещо нижчий за нормальні показники ($0,41 \pm 0,10$), а індекси ретенції печінки та печінкового захоплення дещо вищі за нормальні показники — $1,99 \pm 0,10$ та $5,00 \pm 0,13$ відповідно. При цьому час досягнення максимального накопичення радіонукліду печінкою вірогідно не відрізняється від норми і становить 9–11 хв, що є найбільш показовим диференціальним критерієм причин портальної гіпертензії.

Результати радіоізотопного дослідження у хворих із серцевою недостатністю, синдромом Бадда — Кіарі, незважаючи на наявність асциту, також не відрізняються від нормальних показників.

Таким чином, дані радіоізотопного дослідження у хворих на цироз печінки вказують на прогресуюче редукування у них синусоїдального кровотоку при переході від компенсованої до декомпенсованої стадій, що корелює зі ступенем тяжкості функціональних порушень печінки та не залежить від характеру ускладнень ЦП — кровотечі, асциту та печінкової енцефалопатії.

Комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) були визнані методами поперечної візуалізації, корисними для оцінки та характеристики уражень печінки. КТ зазвичай доступніша, а час сканування короткий. МРТ має кращу контрастну роздільну здатність. Вибір методу, з якого розпочати, залежить від багатьох факторів і потребує хорошої взаємодії між лікарем і радіологом для оптимізації методу і техніки візуалізації.

МРТ на сьогодні є одним із провідних методів дослідження печінки. Для підвищення інформативності МРТ застосовуються контрастні речовини, що вводяться як струминно, так і болюсно. Дія їх опосередкована впливом на ядерно-магнітний резонанс та локальне магнітне оточення тканин. Метод динамічної МРТ у T2-режимі із застосуванням «Магневісту» використовується для вивчення портальної гемодинаміки. Для характеристики портального кровотоку розраховується середній час транзиту контрасту та об'ємний портальний кровотік. У міру прогресування захворювання (від класу А до класу С) показник об'ємного портального кровотоку знижується, а середній час транзиту значно збільшується. Іншим методом оцінки венозної системи печінки є тривимірна МРТ-портографія, що дає просторове уявлення про судинну анатомію та кількісну оцінку органного кровопостачання.

Комп'ютерні томографи забезпечують зображення поперечного перерізу органів з урахуванням рентгенівської томографії разом із методикою його реконструкції за допомогою комп'ютера. Динамічні дослідження з контрастуванням дозволяють судити про функціональний стан органів. КТ-томографи 3-го та 4-го покоління дозволяють проводити динамічні дослідження із застосуванням контрастних речовин, що вводяться внутрішньовенно. Динамічна КТ печінки дозволяє кількісно оцінювати роль портального та артеріального компонентів у кровопостачанні печінки шляхом аналізу кривої час — щільність та розрахунку перфузійних індексів. При цирозі відзначається зниження частки портального та збільшення частки артеріального кровопостачання [15, 75, 101–103].

Радіоізотопні методи дослідження можуть використовуватися як скринінг для оцінки печінкової паренхіми, печінкового кровотоку,

проведення диференціальної діагностики причини портальної гіпертензії та, відповідно, асцити. Однак це не функціональні методи відображення, вони не підходять для оцінки змін печінки в реальному часі, що не дозволяє їх використовувати як об'єктивний критерій оцінки перебігу цирозу печінки в динаміці — від компенсованого до декомпенсованого, прогнозу — сприятливого або несприятливого, ефективності або неефективності лікування, що проводиться.

Ультразвукове дослідження (УЗД) з доплерографією черевної порожнини вважається золотим стандартом виявлення асцити, є основним скринінговим методом діагностики тромбозу судин (великих вен) черевної порожнини та печінки. УЗД з УЗ-ангіографією судин печінки дозволяє виявити ознаки портальної гіпертензії, провести диференціальну діагностику її причин, простежити динаміку ворітного кровотоку при декомпенсації, оцінити ефективність різних методів корекції синдрому портальної гіпертензії.

При УЗ-скануванні оцінюються розміри печінки, селезінки, діаметр печінкових, селезінкових та брижових судин, нижньої порожнистої вени, наявність та об'єм асцитичної рідини (рис. 8–10).

Для кількісної оцінки кровотоку визначаються лінійні швидкісні показники та об'ємний кровотік у ворітній, селезінковій, печінковій венах, печінковій та селезінковій артеріях. Якісна оцінка кровотоку включає визначення напрямку ворітного кровотоку — гепатопетальний або гепатофугальний, доплерографічних індексів, які розраховуються, виходячи з параметрів портального та артеріального кровотоку печінкових і вісцеральних артерій та вен.

Однак існують суб'єктивні та об'єктивні фактори, які суттєво обмежують чутливість цього методу щодо діагностики захворювань, — це техніка обстеження кожним конкретним фахівцем, закони гемодинаміки, що визначають механіку кровотоку по судинах, механізми,

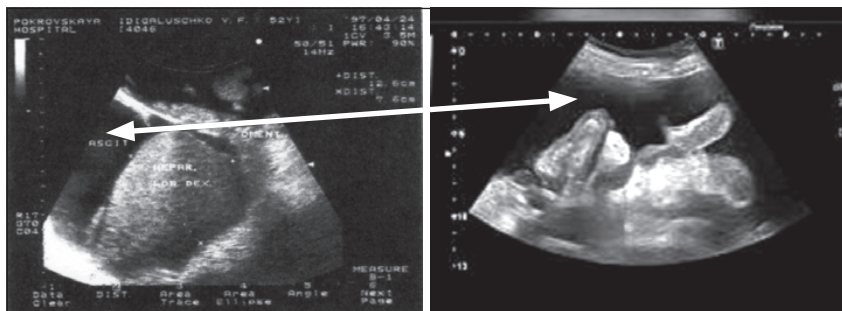


Рисунок 8. Вільна рідина в черевній порожнині

що регулюють циркуляцію крові. Величина печінкового кровотоку у конкретного пацієнта залежить від розмірів, маси печінки, об'єму циркулюючої крові, що потрібно мати на увазі при розрахунку гемодинамічних показників. Так, встановлено, що через судинне русло печінки протікає близько 25 % загального хвилинного об'єму кровотоку. Об'ємна швидкість кровотоку через печінку становить 50–80 мл крові на 100 г печінки за хвилину. На кровотік в абдомінальних судинах впливає багато системних факторів: стан гідратації, серцевий викид, артеріальний тиск, комплаєнс судин, час після приймання їжі, гемодинамічні ефекти медикаментів та деякі інші. За даними ультразвукової доплерографії не можна відрізнити пацієнтів із дисфункціональними порушеннями кровотоку та органічними змінами в органі.

Важливим фактором суттєвих коливань показників гемодинаміки у різних пацієнтів із ЦП є їх відмінності при компенсованому та декомпенсованому перебігу захворювання.

Прогностична значимість УЗ-доплерографії. У компенсованих хворих вісцеральний ворітний кровотік характеризується збільшенням об'єму ворітної крові у 3,5–4,5 раза. Ця величина може суттєво відрізнитися залежно від переважного формування внутрішньо- або позапечінкових портокавальних анастомозів. При декомпенсації у всіх пацієнтів відзначається зниження притоку ворітної крові до печінки у динаміці, незалежно від вихідних величин. Характерним, за даними УЗ-доплерографії, є зниження об'ємного кровотоку в портальній вені щодо селезінкової та верхньої брижової в 1,8–2,2 та 1,5–2,7 раза відповідно, що вказує на перерозподіл ворітної крові від печінки через портокавальні перетікання.

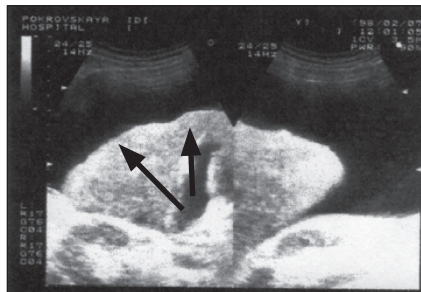


Рисунок 9. Крупновузлова нерівність контура печінки при цирозі



Рисунок 10. Спленомегалія. Розширені внутрішньоселезінкові судини

Абсолютною ознакою, що має місце у всіх пацієнтів із ЦП, є підвищення конгестивного індексу (індекс застою), який визначається співвідношенням поперечного перерізу воротної вени (збільшується) та середньої швидкості у ній (знижується). Відзначається пряма залежність між величиною конгестивного індексу та ворітним тиском, що дозволяє вважати конгестивний індекс неспецифічним маркером рівня портальної гіпертензії, а його збільшення вказує на збільшення тиску у ворітній вені. Якщо у компенсованих хворих індекс застою становить у середньому $0,16 \pm 0,04$ при нормі $0,12 \pm 0,05$, то у хворих на цироз печінки, госпіталізованих з асцитом, індекс застою збільшується до $0,30 \pm 0,06$, у 2,5–3 рази перевищуючи середньостатистичні показники.

Артеріальний кровотік при природному перебігу ЦП характеризується відносним збільшенням артеріального припливу до печінки — «артеріалізацією» печінкового кровотоку. Декомпенсація захворювання супроводжується зменшенням діаметра печінкової, селезінкової та верхньої брижової артерій, зниженням лінійної та об'ємної швидкостей у них, зниженням співвідношення кровотоку в печінковій та селезінковій артеріях у динаміці, що є поганою прогностичною ознакою, яка характеризує ускладнений перебіг цирозу печінки (рис. 11, 12*).

Зміни з боку печінкових вен при переході від компенсованої стадії ЦП до декомпенсованої характеризуються збільшенням діаметра печінкових вен при зниженні лінійної та об'ємної швидкостей у них щодо компенсованих пацієнтів.

Синусоїдальна дисфункція у хворих з компенсованим ЦП характеризується збільшенням діаметра ворітної вени зі зниженням швидкості кровотоку в ній, збільшенням діаметра та швидкості кровотоку в печінковій артерії при зниженні індексів резистентності (співвідношення різниці систолічної й діастолічної швидкостей в артерії та систолічної швидкості — ІР) і пульсативності (співвідношення систолічної та діастолічної швидкостей в артерії — ІП) у печінковій артерії, що відображає природний перебіг ЦП. При асциті (декомпенсації ЦП) на фоні застою у ворітній вені відзначається, навпаки, зменшення діаметра печінкової артерії, зниження кровотоку в ній і збільшення ІР та ІП. При цьому часто є ознаки структурних ушкоджень печінки — цитолізу та холестазу: підвищення рівнів трансаміназ, білірубину, лужної фосфатази та ін.

При нирковій дисфункції ІР та ІП ниркових артерій у середньому вищі у хворих на ЦП порівняно зі здоровими людьми. ІР та ІП ниркових артерій у хворих з резистентним асцитом вірогідно перевищують

такі у хворих на ЦП без асциту. Ефективна корекція асциту супроводжується суттєвим зниженням ІР та ІП ниркових артерій [2, 7, 15, 88, 89, 104].

До *прямих* методів оцінки ворітного тиску належать *черезпечінкова портоманометрія* — при черезшкірній пункції внутрішньопечінкової гілки ворітної вени, *внутрішньоселезінкова* — при черезшкірній пункції селезінки, *інтраопераційна портоманометрія* — при катетеризації одного з притоків портальної вени. Хоча окремі автори вважають, що ці методики не мають практичного значення, оскільки на рівень тиску впливають анестезія, крововтрата, стан хворого та тривалість операції. При цьому є великий ризик ускладнень під час маніпуляції. Зараз оптимальним методом прямої оцінки ворітного тиску є ендоскопічна портоманометрія — за допомогою пневматичного датчика, закріпленого на кінці ендоскопа. Критерієм наявності портальної гіпертензії є величина ворітного тиску понад 200 мм вод.ст. (15 мм рт.ст.). Співвідношення мм рт.ст./мм вод.ст. = 1/13,6.

Також можливе визначення ворітного тиску безпосередньо шляхом пункції варикозного вузла при проведенні склеротерапії.

До *непрямих* методик оцінки ворітного тиску належить вимірювання портопечінкового градієнта венозного тиску (ППГТ). ППГТ є кількісним еквівалентом портального тиску. Розраховується як різниця тисків у печінковій та ворітній венах [63, 89–93].

Вимірювання ППГТ за тиском заклинювання. Загальноприйнятою методикою визначення ППГТ за тиском заклинювання є інтравенозна (черезкатетерна) манометрія в печінковій вені. При цьому через стегнову (за Сельдінгером) або яремну (транс'югулярну) вену в одну з гілок печінкової вени вводять до упору катетер з надувним балоном на кінці (рис. 13*). Роздутий балон перешкоджає відтоку крові через катетеризовану вену. Про заклинювання катетера свідчить відсутність надходження контрасту до печінкової вени та контрастування гілки ворітної вени. Виміряний тиск — тиск заклинювання (WHVP) — відповідає тиску в синусоїдах, він не набагато нижчий, ніж тиск у ворітній вені. Після вимірювання тиску заклинювання балон спускають і визначають вільний тиск (FHVP) у венах печінки, який відповідає тиску в нижній порожнистій вені. Різниця між тиском заклинювання і вільним тиском визначає портопечінковий венозний градієнт, що в нормі становить 3–6 мм рт.ст.

Підвищення тиску понад 10 мм рт.ст. виділено як «клінічно значуща портальна гіпертензія». Асцит не розвивається при градієнті тиску нижче від 12 мм рт.ст. [2, 13, 102, 103, 105, 106].

Вимірювання ППГТ під контролем ендоскопічної сонографії. При вимірюванні ППГТ під контролем ендоскопічного ультразвукового огляду (ЕУЗД-ППГТ) трансгастральним та/або трансдуоденальним шляхом через паренхіму печінки пунктуються печінкова та ворітна вени і проводиться пряме вимірювання тиску в печінковій вені (ПВТ) та у внутрішньопечінковій ворітній вені (ВВТ). Різниця між цими показниками забезпечує ППГТ ($\text{ПВТ} - \text{ВВТ} = \text{ППГТ}$) (рис. 14*). Якщо доступ до печінкової вени неможливий через тромбоз або її маленький розмір, можна використовувати внутрішньопечінкову частину нижньої порожнистої вени.

Пряме вимірювання тиску як у ворітній, так і в печінковій венах може забезпечити більш точну оцінку ППГТ, тим самим поліпшуючи діагностичні та прогностичні можливості портоманометрії. Однією з проблем, що перешкоджають використанню ЕУЗД-ППГТ, є те, що цей метод ще не пройшов валідацію за більшості етіологій захворювань печінки [102, 107].

3.4. Діагностичний лапароцентез

Лапароцентез з наступним аналізом асцитичної рідини вважався найшвидшим і найрентабельнішим методом діагностики причини асциту при первинному зверненні пацієнта. На сьогодні діагностичний лапароцентез втрачає значущість у зв'язку з розвитком сучасних технологій — КТ, МРТ, відеолапароскопії тощо, але залишається водночас лікувальною маніпуляцією при рефрактерному асциті.

Умовними показаннями до діагностичного лапароцентезу є вперше виявлений асцит 2–3-го ступеня, клінічна підозра на спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП), клінічна підозра на причину асциту, не пов'язану з патологією печінки.

Методика. Парацентез проводять в умовах суворої стерильності. Канюля повинна мати безліч бічних отворів, інакше її кінець блокується стінкою кишки. Точки проколів можуть бути по середній лінії між пупком і лобком, а також, що краще, у лівому або правому нижніх квадрантах (рис. 15*). Лівий нижній квадрант є найоптимальнішим місцем для пункції. Як анатомічний орієнтир пропонується використовувати контралатеральну точку McBurney, яка розташована на відстані однієї третини лінії між лівою передньою верхньою клубовою остю і пупком.

Необхідно уникати пошкодження нижніх надчеревних артерій (розташовуються на півдорозі між лобком і передньою верхньою остю

клубової кістки), видимих портокавальних колатералей (лапароскопічні дослідження показали частішу наявність колатералей по середній лінії, що становить ризик їх пошкодження при класичному доступі). За наявності у пацієнта ожиріння, рубців передньої черевної стінки, при повторних маніпуляціях лапароцентез бажано виконувати під контролем УЗД. Використовується Z-техніка: шкіра проколюється перпендикулярно, потім голка косо проникає в підшкірну тканину, після чого пунктується черевна порожнина з положенням голки перпендикулярно до черевної стінки. Це дозволяє отримати ламаний шлях каналу після вилучення голки. Асцитична рідина витягується повністю (до сухості) за одну процедуру, канюлею робляться обережні рухи або за необхідності пацієнта повертають на бік. На думку низки авторів, не слід залишати дренажну трубку на ніч. Якщо після парацентезу витікає залишкова рідина та/або навколо місця дренажу накладений шов, пацієнт повинен лежати на протилежному боці протягом двох годин.

Ускладнення. Основним ускладненням є кровотеча з місця проколу із розвитком гематом передньої черевної стінки. При цьому розвиток геморагічних ускладнень зафіксовано лише в 1 % пацієнтів, незважаючи на те, що більш ніж у 70 % з них було зниження протромбінового індексу. Деякі фахівці рекомендують хворим із цирозом та коагулопатією перед парацентезом введення препаратів крові (свіжозаморожена плазма та/або тромбоцити), проте необхідність цих призначень не підтверджена статистичними даними. Умови, що сприяють ризику розвитку кровотечі, зустрічаються менш ніж в 1 на 1000 пацієнтів, які потребують діагностичного лапароцентезу.

Аналіз асцитичної рідини. Для діагностичних цілей відбирають 10–20 мл асцитичної рідини. Алгоритм вивчення асцитичної рідини включає обов'язкове визначення кількості лейкоцитів з лейкоцитарною формулою, еритроцитів (1 мл), концентрації альбуміну та загального білка. Якщо результати цих тестів виявляться нехарактерними для цирозу печінки, проводять додаткові дослідження. Крім того, багато лабораторій зберігають певну кількість рідини протягом декількох днів. Ця рідина може бути використана за певних показань для специфічних досліджень.

При ЦП асцитична рідина прозора, блідо-жовтого або солом'яного кольору, вміст нейтрофілів в 1 мл становить менше ніж 250 клітин. Уміст еритроцитів зазвичай не перевищує 1 тис. клітин/мл.

Діагностичним критерієм вмісту загального білка в асцитичній рідині є рівень 25–30 г/л, на підставі чого раніше асцит розділяли на транссудативний та ексудативний при концентрації білка менш ніж

25 г/л або більше ніж 30 г/л відповідно. При ЦП асцитична рідина є трансудатом, для якого характерна концентрація загального білка не більше за 25,0–30,0 г/л. Збільшення вмісту білка в асцитичній рідині понад 25–30 г/л відзначається при інфікуванні, синдромі Бадда — Кіарі, кардіальному асциті, панкреатиті, наявності злоякісних новоутворень. При цьому майже у третини пацієнтів обох груп є, через різні причини, винятки в одну чи іншу сторону, що часто призводить до діагностичних помилок при встановленні причини асциту на підставі оцінки лише концентрації загального білка.

Визначення градієнта концентрації альбуміну між сироваткою та асцитичною рідиною — сироватково-асцитичного градієнта альбуміну (САГА) може бути якісною характеристикою асциту, більш значущою, ніж визначення концентрації загального білка. Вважається, що САГА прямо корелює з тиском у портальній вені. Обчислення САГА включає різницю концентрації сироваткового та асцитичного альбуміну, виміряну в один день. При ЦП, коли рівень загального білка менше за 25,0–30,0 г/л, різниця концентрації сироваткового та асцитичного альбуміну перевищує 11,0 г/л, що вказує на наявність портальної гіпертензії приблизно з 97% точністю. При постсинусоїдальному блоці (синдромі Бадда — Кіарі) концентрація загального білка асцитичної рідини може перевищувати 30,0 г/л, проте САГА залишається вищою за 11,0 г/л. Пацієнти з асцитом та низьким САГА (< 11,0 г/л) зазвичай не мають портальної гіпертензії. Однак необхідно відзначити, що майже у 15 % хворих на цироз печінки може визначатися низький, а у 20 % хворих з пухлинним асцитом — високий САГА. При цьому у пацієнтів з більш високим вмістом білка відзначаються кращі функціональні показники печінки. Однорічне виживання у них вище, навіть за наявності рефрактерного асциту, що пов'язують з більш високою фільтрацією білка через синусоїди, а це вказує на відносну їх збереженість.

Бактеріологічні дослідження необхідні при підозрі на інфікування асцитичної рідини (лихоманка, біль у животі, незрозуміла енцефалопатія, ацидоз, азотемія, гіпотензія чи гіпотермія). При цьому багаторазові проспективні дослідження показали, що бактеріальне зростання трапляється не більше ніж у 50 % випадків. Тому за відсутності клінічних ознак інфікування у бактеріологічних дослідженнях потреби немає.

Концентрація електролітів асцитичного вмісту аналогічна такій у позаклітинній рідині.

Приблизно в 15–25 % пацієнтів поява асциту не пов'язана з патологією печінки. Вирізняють перитонеальні причини, пов'язані з пошкодженням очеревини, і неперитонеальні — інтра- та екстрапечінкові.

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

Мутна рідина та наявність великої кількості нейтрофілів (понад 300–500 клітин/мл) вказує на інфікування та розвиток бактеріального асцит-перитоніту. Наявність крові (еритроцитів > 50 тис. клітин/мл) в асцитичній рідині зазвичай свідчить про пухлину, туберкульоз або нещодавно виконане інвазивне втручання (дослідження). У половини пацієнтів із геморагічним асцитом причину його встановити не вдається.

При підозрі на панкреатит визначається амілаза в асцитичній рідині; при вторинному перитоніті — ЛДГ та глюкоза; при підозрі на хілєзний асцит — тригліцериди (характерним для хілєзного асциту є перевищення концентрації асцитичного тригліцериду над сироватковим понад 110 мг/дл). Мікобактерії визначаються за підозри на туберкульоз. При цьому чутливість мазка на мікобактерії вкрай низька, а чутливість посіву для мікобактерій становить приблизно 50 %. Найбільш точним та швидким методом діагностики туберкульозного перитоніту є лапароскопія з прицільною біопсією та наступним посівом на мікобактерії.

Цитологія призначається за підозри на ракову причину асциту. Чутливість цитології у виявленні канцероматозу становить 96,7 % і підвищується при аналізі великої кількості (кілька сотень мілілітрів) асцитичної рідини із застосуванням техніки концентрації. Іноді нормальні ендотеліальні клітини при цитологічному дослідженні нагадують клітини злоякісної пухлини, що може призвести до гіпердіагностики раку [4, 5, 7, 86, 108, 109]. ■

Зазвичай при медикаментозній терапії асциту рекомендують постільний режим. Обґрунтуванням служать дані, що у пацієнтів з ЦП та асцитом перехід у вертикальне положення супроводжується активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної нервової системи, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та екскреції натрію, а також зниженою відповіддю на діуретики. Зазначені ефекти стають ще більш вираженими при помірному фізичному навантаженні. Відповідно, передбачалося, що лікування діуретиками ефективніше проводити при постільному режимі. Проте в клінічних дослідженнях не було показано поліпшення результатів сечогінної терапії при постільному режимі та скорочення термінів госпіталізації. З огляду на те, що строгий постільний режим може призводити до м'язової атрофії та інших ускладнень, пов'язаних з тривалою гіподинамією, він не рекомендується для ведення пацієнтів з неускладненим асцитом [7, 110, 111].

Низький вміст солі у раціоні пацієнтів сам по собі сприяє нормалізації балансу натрію. Обмеження солі супроводжується меншою потребою в діуретиках та швидшим припиненням асциту. Міжнародний асцитичний клуб рекомендує обмежувати сіль у раціоні приблизно до 88 ммоль/добу (5,2 г), чого можна досягти, не досолюючи їжу та не вживаючи готові продукти. У пацієнтів з асцитом рекомендується обмежити введення розчинів, що містять натрій, при інфузійній терапії. При цьому потрібно мати на увазі, що деякі лікарські препарати, особливо у формі шипучих таблеток, антибіотики для внутрішньовенного введення можуть мати високий вміст натрію.

На сьогодні немає досліджень, які б показали позитивний чи негативний вплив обмеження прийому рідини на перебіг асциту. У строгому обмеженні рідини потреби немає, оскільки вода слідує за натрієм пасивно. Обмеження рідини рекомендують пацієнтам з клінічною еуволемією та тяжкою гіпонатріємією, які мають знижений діурез, нормальний сироватковий креатинін і не отримують на даний момент діуретики. Однак немає підтриманого клінічними даними певного порога концентрації натрію сироватки для того, щоб рекомендувати обмеження прийому рідини. З погляду гемодинамічних розладів при ЦП,

обмеження прийому рідини є алогічним і може негативно позначитися на ефективному ОЦК, що додатково запустить секрецію АДГ, унаслідок чого можливе подальше зниження ниркової функції. Умовно обґрунтованим порогом для рекомендації обмеження прийому рідини вважається зниження вмісту натрію у сироватці до 120–125 ммоль/л. При вмісті натрію сироватки менше за 120 ммоль/л ведення таких пацієнтів не розроблено [5, 7, 8, 77, 111].

Сечогінна терапія з використанням діуретиків є основою лікування неускладненого асциту.

Критеріями ефективності сечогінної терапії є:

- *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.

Пацієнти з асцитом без периферичних набряків можуть безпечно втрачати до 300–500 г маси тіла на добу. Пацієнти з периферичними набряками можуть втрачати за добу від 1000 до 2000 г. Як тільки набряки зникають, навіть якщо асцит залишається, швидкість втрати маси не повинна перевищувати 500 г на добу, що є обґрунтованим максимумом. Слід уникати надлишкового діурезу, який супроводжується виснаженням внутрішньосудинного об'єму, що може призвести до ниркової недостатності.

Вміст електролітів та креатиніну в сечі та сироватці. Визначення добової екскреції натрію — корисніший показник, ніж величина втрати маси тіла. Вимірювання вмісту натрію в сечі протягом 24 годин допомагає кількісно визначити натрійурез і є цінним орієнтиром при терапії діуретиками. Метою має бути виділення натрію із сечею не менше за 78 ммоль/добу (88 ммоль — доза споживання натрію з їжею мінус 10 ммоль позаниркових втрат). Пацієнти з добовою екскрецією натрію більше за 78 ммоль діуретиків не потребують, обмежуючись дієтичними рекомендаціями. Визначення співвідношення натрій/калій (у нормі більше за 1) у сечі з 90% точністю корелює з показниками добової екскреції натрію і може замінити 24-годинний збір сечі. Якщо вміст натрію в сечі менше, ніж його споживання, або якщо співвідношення натрію і калію в разовій сечі менше за 1, можна обґрунтовано збільшити дозу діуретиків для посилення натрійурезу.

Також ефективним є визначення добового креатиніну сечі. У чоловіків з цирозом екскреція креатиніну за добу повинна становити більше ніж 15 мг на кілограм маси тіла, жінки з цирозом — більше ніж

10 мг/кг/добу. Уміст електролітів та креатиніну в сечі та сироватці слід вимірювати двічі на тиждень. При резистентному асциті, гострій нирковій недостатності — щодня.

Визначення сироватково-асцитичного градієнта альбуміну може бути корисним у прийнятті рішення щодо сечогінної терапії. Пацієнти з низьким градієнтом ($< 11,0$ г/л) зазвичай не мають портальної гіпертензії і, за винятком нефротичного синдрому, не відповідають збільшенням діурезу на обмеження вживання солі та прийому сечогінних засобів. Навпаки, пацієнти з високим САГА ($> 11,0$ г/л) мають синдром портальної гіпертензії та зазвичай чутливі до дії діуретиків [5, 7, 13, 34, 76, 77].

Основними групами сечогінних препаратів є антагоністи альдостерону (спіронолактон) та петльові діуретики (фуросемід, торасемід). Починається сечогінна терапія із призначення антагоністів альдостерону, які є калійзберігаючими. Найчастіше використовується спіронолактон як найбільш вивчений препарат. Початкова доза спіронолактону при асциті становить 100 мг на добу. Якщо після збільшення дози до 400 мг/добу протягом 4 днів ефект монотерапії відсутній, необхідно додавання петльових діуретиків — таблетованого фуросеміду по 40–160 мг/добу на 1–2 прийоми, починаючи зі 100 мг верошпірону та 40 мг фуросеміду — оптимальне співвідношення становить 100/40. Внутрішньовенне введення фуросеміду може спричинити гостре зниження ниркової перфузії та подальшої азотемії у хворих з цирозом та асцитом і не повинно призначатися. Дози обох препаратів слід поступово збільшувати кожні 3–5 днів, якщо зниження маси тіла та натрійурез неадекватні, до досягнення клінічного ефекту або максимальної переносимої дози (не більше за 160 мг фуросеміду та 400 мг спіронолактону). Після досягнення контролю над асцитом (не збільшується) дозу діуретиків слід знизити до мінімально можливої, виходячи з відповідного терапевтичним цілям діурезу та втрати маси. Дослідження на великій групі хворих показали, що початкове використання обох препаратів є більш ефективним у досягненні швидкого натрійурезу та підтриманні нормокаліємії. Для мінімізації побічних ефектів можна використовувати нижчі початкові дози — 50 мг спіронолактону та 20 мг фуросеміду. Фуросемід можна тимчасово відмінити за наявності гіпокаліємії, що часто має місце при алкогольній етіології ЦП. Дозування спіронолактону, навпаки, знижується при гіперкаліємії.

За відсутності ефекту, незважаючи на збільшення дози спіронолактону та фуросеміду, можливе додаткове призначення гідрохлортіазиду. Призначається у добовій дозі 25–100 мг (25 мг/день — стартова доза),

за наявності супутньої серцевої недостатності — до 200 мг/добу. Можливе щоденне застосування препарату, проте найчастіше його призначають через 1–2 дні. Протипоказанням до призначення гідрохлортіазиду є виражені порушення функції печінки та нирок.

Одним з найефективніших і найбезпечніших петльових діуретиків на сьогодні є *торасемід*. Торасемід має не тільки більш виражений, ніж фуросемід, сечогінний ефект, але й власну активність щодо рецепторів до альдостерону, і це забезпечує йому калійзберігаючий ефект. Перевагою є відсутність небажаних ефектів антагоністів альдостерону (гіперкаліємія, гірсутизм та інші) навіть за тривалого використання. Препарат має високу біодоступність (80 проти 50 % у фуросеміду), пролонгований ефект (період напіввиведення 3–5 годин проти 1 години у фуросеміду) та м'яку гіпотензивну дію. Фармакокінетика торасеміду мало залежить від функції нирок та стану кишечника, що забезпечує низький ризик кумуляції препарату та меншу, порівняно з фуросемідом, екскрецію калію, кальцію, неорганічних фосфатів та магнію. Його стартова доза становить 5–10 мг. За необхідності вона може бути збільшена до 20 мг на добу. Рекомендується використовувати ступінчастий підхід, починаючи з 5 мг на добу, збільшувати дозу на 5 мг кожні 2–3 дні до досягнення ефекту. Можливо використовувати торасемід як у монотерапії, так і в поєднанні з верошпіроном.

Побічні ефекти діуретиків. Якщо має місце гінекомастія, зниження лібідо, імпотенція у чоловіків або порушення менструального циклу у жінок, обумовлені антиандрогенною активністю тривалого прийому спіронолактону, використовуються альтернативні калійзберігаючі сечогінні засоби, що включають амілорид (2,5–20 мг/добу) або тріамтерен (0,05–0,2 мг на добу). Коротший проміжок напіврозпаду в організмі (приблизно 10 годин) амілориду та тріамтерену полегшує титрування їх дозування, на відміну від тривалішого періоду напіврозпаду спіронолактону (4–5 днів), проте ефективність цих препаратів нижча. Як альтернатива фуросеміду серед петльових діуретиків за наявності алергії на сульфаніламідні препарати можуть розглядатися етакринова кислота (25–50 мг/добу) та буметанід (0,5–10 мг/добу).

Використання сечогінних препаратів може супроводжуватись м'язовими спазмами. Точні механізми судомного синдрому залишаються незрозумілими. Спочатку проводиться корекція електролітних змін (наприклад, гіпокаліємії та гіпомагніємії). М'язові спазми можуть купуватися поєднанням прийому баклофену (міорелаксant центральної дії, ГАМК-b-стимулятор) — 10 мг/день, з щотижневим збільшенням дози на 10 мг/день до 30 мг/день, та альбуміну (20–40 г/тиждень).

Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл) та бензодіазепіни з протисудомною дією (гідазепам, діазепам) можуть бути корисними для припинення судом. Орфенадрин (м-холіноблокатор, міорелаксant) та метокарбамол (міорелаксant центральної дії із седативними властивостями) були запропоновані для лікування м'язових спазмів у пацієнтів з цирозом печінки. Хінідин у дозі 400 мг/день протягом 4 тижнів у пацієнтів з цирозом печінки був більш ефективним, ніж плацебо, при болісних м'язових спазмах, проте токсичність, зокрема діарея приблизно у третині випадків, що потребує відміни препарату, обмежує його використання.

Гіпокаліємія (калій у сироватці < 3,5 ммоль/л): частіше зустрічається при прийомі петльових діуретиків.

Гіперкаліємія (сироватковий калій > 5,5 ммоль/л): найчастіше зустрічається при застосуванні антагоністів альдостерону.

Печінкова енцефалопатія: частіше зустрічається у поєднанні з іншими побічними ефектами, спричиненими діуретиками (наприклад, гіпонатріємія, зменшення ОЦК).

Показання для відміни діуретичних препаратів у хворих з асцитом:

- енцефалопатія (у вигляді прекоми та тремору);
- гіпонатріємія (рівень Na у сироватці < 120 ммоль/л);
- прогресуюча уремія (креатинін сироватки > 2,0 мг/дл [180 ммоль/л]);
- гіпокаліємія (рівень калію в крові нижче за 3,1 ммоль/л);
- гіперкаліємія та метаболічний ацидоз (рівень калію в крові більше за 6 ммоль/л);
- артеріальна гіпотонія;
- розвиток інвалідизуючих м'язових судом;
- індивідуальна непереносимість;
- розвиток рефрактерного асциту [5, 8, 77, 111]. ■

ДІУРЕТИКОРЕЗИСТЕНТНИЙ АСЦИТ (НАПРУЖЕНИЙ, РЕФРАКТЕРНИЙ)

Діуретикорезистентний асцит визначається як перевантаження організму рідиною, яка не усувається дієтою з обмеженням прийому солі та терапією сечогінними препаратами у максимальних дозах або швидко рецидивує після лікувального лапароцентезу.

Виділяють два типи рефрактерного асциту:

— *асцит, резистентний до лікування діуретиками*: асцит, який не може бути усунений діуретиками, або виникає ранній рецидив на фоні дієти з обмеженням натрію та прийому діуретиків;

— *асцит, що не контролюється діуретиками*: асцит, який не може бути усунений, або його ранньому рецидиву неможливо запобігти внаслідок розвитку ускладнень, асоційованих із прийомом сечогінних препаратів.

Окремо виділяють рефрактерний асцит, при якому неможлива сечогінна терапія через наявність супутніх ускладнень (гіпонатріємія, дистрофія м'язів).

Критерії рефрактерного асциту. Європейське товариство з вивчення печінки сформулювало діагностичні критерії рефрактерного асциту при цирозі печінки.

1. *Тривалість терапії*: інтенсивна діуретична терапія (спіронолактон 400 мг на добу та фуросемід 160 мг на добу) при обмеженні солі в дієті (менше ніж 88 ммоль на добу, або 5,2 г на добу) протягом як мінімум одного тижня.

2. *Ефективність сечогінної терапії*: неадекватне терапії зниження маси (менше за 0,5–0,8 кг) з неадекватною (< 78 ммоль/добу) сечовою екскрецією натрію протягом більше ніж 4 дні.

3. *Ранній рецидив асциту*: поява напруженого асциту протягом 4 тижнів після повної мобілізації асциту.

4. *Ускладнення, індуковані прийомом діуретичної терапії*, що потребують відміни діуретичних препаратів у хворих з асцитом.

Внутрішньовенне одноразове введення 80 мг фуросеміду (може викликати гостре зниження ниркової перфузії) можна використовувати

вати як тест для виявлення діуретикорезистентних пацієнтів. Якщо протягом 8 годин виділяється більше ніж 50 мл натрію із сечею, то це чутливі до сечогінної терапії пацієнти, якщо менше ніж 50, то нечутливі — діуретикорезистентні.

Пацієнти, у яких співвідношення натрію й калію в сечі більше за одиницю, а виділення натрію на добу понад 78 ммоль, не повинні відноситися до діуретикорезистентних. Швидше за все, вони не дотримуються низькосольової дієти, можливо, вони отримують препарати з високим вмістом натрію, препарати, що інгібують екскрецію натрію та води (нестероїдні протизапальні препарати, блокатори ангіотензину), нефротоксичні препарати (аміноглікозиди). До стану рефрактерного асциту може призвести швидка втрата рідини при неадекватній сечогінній терапії, блюванні, діареї, кровотечі, спонтанний бактеріальний перитоніт, що підсилює системну вазодилатацію та ниркову вазоконстрикцію [7].

Патогенез рефрактерного асциту пов'язаний з декомпенсацією ЦП. Ключовими складовими є прогресування печінкової недостатності, ниркової та синусоїдальної дисфункцій внаслідок гемодинамічних розладів, порушення системи гемостазу.

5.1. Медикаментозна терапія

Діуретикорезистентний асцит є показанням для відміни сечогінних препаратів. Медикаментозна терапія при цьому спрямована в першу чергу на корекцію патогенетичних факторів, що визначають декомпенсацію ЦП та сприяють розвитку асциту [7, 77, 110, 111].

Виходячи з характеристик мікроциркуляторного русла печінки при ЦП, оптимальною метою лікування мала б стати нормалізація ворітно-артеріального співвідношення — тобто зниження артеріального припливу та збільшення ворітного, проте методів такої корекції на сьогодні не існує. Усі хірургічні методи спрямовані на корекцію позапечінкових проявів синдрому портальної гіпертензії при цирозі, не впливають на патологічні процеси у самій печінці та, відповідно, не усувають основні причини розвитку ускладнень ЦП. При цьому результати операцій здебільшого погіршують печінкову мікрогемодинаміку, негативно впливаючи на перебіг основного захворювання.

Виходячи з характеристик печінкової гемодинаміки, патогенетичної основою паліативних заходів, спрямованих на профілактику та лікування ускладнень цирозу печінки, зокрема асциту, має бути

посилення портальної перфузії печінки та/або зменшення обсягу вісцерального кровотоку (спланхнічного повнокров'я). І з цих позицій необхідна оцінка ефективності різних методів лікування, як хірургічних, так і консервативних [9, 10, 13, 77].

Для безпечного медикаментозного виведення рідини з організму теоретично необхідне дотримання трьох етапів:

1. Надлишкова рідина має бути переведена з позаклітинного простору в судинне русло.

Пропонувалося використання сечогінних засобів (діуретиків), гемодинамічно активних нейрогормональних модуляторів: бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину, засобів, що підвищують онкотичний тиск — альбуміну.

2. Надлишкова рідина має бути доставлена до нирок, де забезпечиться її фільтрація.

Пропонувалося використання серцевих глікозидів, критерієм призначення яких у хворих на цироз печінки є наявність нормальної або зниженої фракції серцевого викиду; препаратів, що надають метаболічну підтримку міокарда, препаратів, що поліпшують ниркову фільтрацію (допамін — при артеріальній гіпотензії, еуфілін — при рівні артеріального систолічного тиску вище за 100 мм рт.ст.).

3. При потраплянні первинної сечі в ниркові каналці повинна бути блокована реабсорбція, що забезпечить виведення надлишкової рідини з організму. Для цього застосовуються власне діуретики (переважно петльові діуретики та антагоністи альдостерону) [98].

Таким чином, запропоновано велику кількість препаратів різних груп для лікування асциту, проте ставлення до них зараз неоднозначне і потребує додаткових досліджень та перегляду показань до призначення.

Протягом десятиліть призначення неселективних бета-блокаторів є стандартом для первинної та вторинної профілактики ускладнень цирозу печінки — кровотечі, асциту та печінкової недостатності, з огляду на їхню здатність знижувати портоvenoзний градієнт тиску. Механізм обумовлений зменшенням серцевого викиду (знижує скоротливість міокарда та частоту серцевих скорочень шляхом блокування серцевих адренергічних β_1 -рецепторів) та спазмом вісцеральних артерій, що знижує об'єм крові, яка надходить у портальну систему. Також знижується кровотік по печінковій артерії (блокада β_1 - і β_2 -адренорецепторів). Це призводить до зниження

тиску не тільки в портальних венах, а й у портокавальних колаталях, зокрема у варикозно розширених венах стравоходу. Загалом наявні дані вказують на те, що тривала терапія НСББ може бути явно корисною у пацієнтів з компенсованим цирозом печінки. Найбільш ефективним на сьогодні препаратом цієї групи вважається карведилол, який до того ж є антагоністом $\alpha 1$ -адренорецепторів, у результаті чого посилюється внутрішньопечінкове вивільнення NO. Це додатково знижує ворітний тиск шляхом корекції синусоїдальної дисфункції.

Тим не менш, не вирішеними залишаються питання ефективності НСББ при виникненні асциту як прояву декомпенсації ЦП.

Виходячи з концепції гіпердинамічного стану кровотоку, при декомпенсації ЦП він більше не може компенсувати знижений ефективний ОЦК і підтримувати артеріальний тиск на нормальному рівні. Це призводить до активації (рефлекторної) ендогенних судинозвужувальних (вазоконстрикторних) систем, у першу чергу симпатичної, що призводить до збільшення систолічної функції лівого шлуночка як адаптивного механізму підтримки перфузії нирок. У цьому випадку β -блокада, пригнічуючи симпатичний вплив, ускладнює серцевий викид, може посилювати периферичну вазодилатацію та викликати артеріальну гіпотензію, що знижує перфузійний тиск нирок менше від критичного порога, погіршуючи їх функцію. Розширення вісцеральних (ворітних) венул, зниження швидкості ворітного кровотоку як прояв дії НСББ збільшує ризик венозного тромбозу в портальній системі (у 4,62 раза), що є одним із додаткових патогенетичних факторів збільшення портального тиску.

Результати низки клінічних досліджень показали, що використання β -блокаторів при рефрактерному асциті є незалежним фактором збільшення летальності і не повинно застосовуватись у цій групі пацієнтів. Об'єктивним критерієм для відміни НСББ у хворих з асцитом є зниження серцевої функції (вимірюваної за індексом ударного об'єму лівого шлуночка $< 64,1 \text{ г/м}^2$), артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск менш ніж 90 мм рт.ст.). НСББ слід відмінити під час гострих станів, як-от сепсис, спонтанний бактеріальний перитоніт або гостра ниркова недостатність, які незалежно від НСББ можуть ще більше погіршити серцево-судинну діяльність [5, 25, 34, 77, 88, 112–116].

Вважають, що позитивний ефект альбуміну при ЦП пов'язаний не тільки зі здатністю підвищувати ефективний ОЦК, але й з прямою вазоконстрикторною дією на вісцеральні судини та вазодилата-

ційною на ниркові, тобто з нормалізацією вісцеральної і центральної гемодинаміки, що усуває один з факторів розвитку асциту.

За наявності гіпоальбумінемії може знижуватися ефективність петльових діуретиків, зокрема фуросеміду, оскільки фуросемід транспортується в нирки у зв'язаному з альбуміном стані і тільки в проксимальних ниркових канальцях відокремлюється від нього, виконуючи свою функцію. До того ж наявність нормальної концентрації сироваткового альбуміну може створити ефект помилкового благополуччя, що не відображає функціональної неповноцінності циркулюючої молекули з позицій детоксикаційної, транспортної здатності та інших критично важливих властивостей, що дозволяє ставити показання до замісної терапії альбуміном у пацієнтів з ЦП за відсутності гіпоальбумінемії.

Лабораторним критерієм ефективності альбуміну є досягнення його рівня в сироватці більше за 40 г/л, і лише за цих показників відзначається позитивний вплив альбуміну на системну гемодинаміку та перебіг ниркової дисфункції.

Рекомендуються різні режими введення альбуміну у вигляді 10–20% розчину: від 10–20 до 20–40 г на добу щодня протягом 2–3 тижнів; по 50 г на добу тричі на тиждень; по 20 г на добу двічі на тиждень; 1 раз на тиждень тривалий час, проте чіткі рекомендації не вироблені. Порівняння дозування — 1,5 г/кг маси тіла або 1 г/кг/маси тіла кожні 10 днів — показало, що лише при вищих дозах досягається рівень сироваткового альбуміну 40 г/л.

Тривалість терапії. Проспективні дослідження хворих з цирозом печінки, нирковою дисфункцією та асцитом продемонстрували, що тривале призначення альбуміну збільшує виживання порівняно з контрольною групою пацієнтів, які не отримували альбумін, або порівняно з короточасним його застосуванням. З практичної точки зору, метою тривалого лікування має бути нівелювання розриву між вихідною концентрацією альбуміну в сироватці пацієнта і цільовою концентрацією альбуміну в сироватці під час лікування, що відповідає фізіологічним рівням, які спостерігаються у здорових людей. Низка досліджень продемонстрували, що щотижневий прийом альбуміну протягом 18 місяців (40 г двічі на тиждень протягом 2 тижнів з наступним прийомом 20–40 г щотижня) знижує частоту розвитку рецидиву асциту, печінкової енцефалопатії та, відповідно, смертність порівняно зі стандартною медикаментозною терапією. Тривала інфузія альбуміну вперше поліпшила 5-річне виживання без трансплантації (62 проти 26 %) [5, 7, 8, 29–32, 117–119].

Метою є посилення ниркової перфузії.

Використання вісцеральних вазоконстрикторів на сьогодні вважається найбільш патогенетично обґрунтованим методом лікування пацієнтів із НД та розглядається як базисна терапія. Фармакодинаміка вазоконстрикторів, до яких відносять синтетичні аналоги вазопресину, визначається звуженням вісцеральних артерій та розширенням периферичних, зокрема ниркових. Ниркові вазодилататори, що раніше застосовувалися, як-от допамін або простагландини, показали свою неефективність в корекції ниркової гемодинаміки. Встановлено, що при зниженні функціонального резерву нирок менше від 5 % застосування допаміну для корекції гіпотонії може призвести до погіршення функції нирок [13, 34, 76, 77].

Терліпресин є першим синтетичним аналогом вазопресину, який широко використовується в Європі. Є неселективним агоністом як рецепторів V1 (гладкі м'язи артеріальної судинної мережі в черевній порожнині), так і рецепторів V2 (збирають протоки ниркових каналців). У результаті вісцеральної вазоконстрикції відбувається зменшення портального припливу та внутрішньопечінкового опору, внаслідок чого знижується ворітний тиск. Внаслідок перерозподілу крові з черевної порожнини у велике коло кровообігу та збільшення системного судинного опору підвищується середній артеріальний тиск і, отже, нирковий перфузійний тиск. Період напіввиведення терліпресину становить 8 хвилин. Це призводить до максимальної концентрації у крові приблизно через 10 хвилин після внутрішньовенного введення. Терліпресин розщеплюється ендотеліальними пептидазами, що призводить до повільного вивільнення активної діючої речовини, лізин-вазопресину, протягом 4–6 годин. Відповідно для підтримки ефективної концентрації препарату його потрібно вводити кожні 4–6 годин при болюсному введенні.

Численні проспективні дослідження показали ефективність терліпресину за обох типів гепаторенального синдрому. Вводиться внутрішньовенно струминно (болюсно) по 0,5–1,0 мг кожні 4–6 годин або краплинно по 2 мг на добу. У хворих без реакції (зниження креатиніну менш ніж на 30 % протягом 3 днів) початкова доза препарату подвоюється. Максимальна доза терліпресину становить 2 мг 4–6 разів на добу при болюсному введенні або 12 мг на добу при безперервному краплинному. Ранній рецидив ГРС 1-го типу після відміни препарату зустрічається менш ніж у 15 % пацієнтів, при цьому відзначається ефективність повторного призначення терліпресину. Відсоток позитивної реакції на терліпресин при ГРС 2-го

типу був аналогічний 1-му типу, тоді як відсоток виживання був вищим (100 % протягом 3 місяців). При порівнянні струминного (2 мг кожні 4 години) і краплинного (4 мг протягом 24 годин) введення терліпресину перевага віддається краплинному. Швидкість відповіді на терліпресин була однаковою в обох групах. Але частота побічних ефектів була значно вищою у групі болюсного введення — 62 проти 35 % відповідно.

Критерій ефективності терліпресину (вазоконстрикторів). Показано, що у хворих, які відповіли на терапію, виживання вище, ніж у тих, хто не відповів на неї. Проте лише третина пацієнтів відповідають на лікування вісцеральними вазоконстрикторами (у 30–40 % лікування неефективно, у 15–20 % — відзначається часткова реакція на терапію). Причини цього невідомі. Передбачається недостатній вазоактивний ефект судинозвужувальних препаратів, асоціація ГРС з іншими факторами розвитку ниркової недостатності, прогресування НД від функціональних порушень до органічних (структурних) ушкоджень нирок. Незалежними прогностичними критеріями ефективності терліпресину при ГРС є вік хворих, відсутність ознак циротичної кардіоміопатії, показники білірубіну до початку лікування менше ніж 10 мг/дл (170 мкмоль/л), вихідний рівень креатиніну менше ніж 440 мкмоль/л (збільшення концентрації креатиніну після діагностичного поповнення ОЦК незалежно передбачало смерть), стійке збільшення систолічного тиску на 5–10 мм рт.ст. протягом 3 днів лікування. Смертність серед пацієнтів принаймні з двома негативними показниками становить 97 %. Відповідь на терліпресин обернено корелює зі ступенем гострої печінкової недостатності на тлі хронічного захворювання печінки — гостра на хронічну печінкову недостатність (ACLF — acute-on-chronic liver failure), що пов'язують з прямим пошкодженням ниркових каналців медіаторами цитолітичного та холестатичного синдромів при ACLF (трансамінази, білірубін, жовчні кислоти та ін.). Так само має значення часовий фактор — чим раніше розпочато лікування, тим ефективність його вища, причому перші 3–4 дні є критичними для оцінки ефективності терапії.

Тривалість терапії. У пацієнтів, які відповіли на терапію терліпресином клінічно та лабораторно, максимальна тривалість терапії може становити до 14 днів (5–15 днів). Якщо зниження рівня креатиніну відбувається, але дуже повільно, терапія може бути продовжена. За відсутності позитивних клінічних та лабораторних змін або при їх погіршенні на тлі максимальних дозувань протягом 3–4

діб лікування терліпресином має бути зупинено. Відсутність відповіді на терліпресин є негативним прогностичним фактором.

Побічні ефекти терліпресину, про які повідомляється в 10–12 % випадків, пов'язані з сильною вазоконстрикторною дією не лише на судини нирок, а й на судини шкіри, м'язів, серця. Найбільш часто відзначаються спастичні болі в животі, нудота, блювання, головний біль. Можливий розвиток набряку легень, оскільки терліпресин збільшує постнавантаження та кінцевий діастолічний об'єм з одночасним зниженням серцевого індексу, що може призвести до перевантаження ОЦК, особливо якщо одночасно вводиться велика кількість альбуміну. Повідомлялося про анафілаксію, бронхоспазм та мезентеріальну ішемію при терапії терліпресином. Однак побічні ефекти можуть бути мінімізовані стартовою терапією нижчими дозами, зниженням швидкості введення препарату та суворим наглядом за пацієнтом протягом лікування. Зважаючи, що у пацієнтів, які отримували терліпресин, спостерігалася більш висока частота дихальної недостатності порівняно з плацебо, хворим на гіпоксію рекомендується обережний прийом препарату, а протягом усього лікування терліпресином слід використовувати безперервну пульсоксиметрію з припиненням лікування, якщо розвивається значуща гіпоксія (тобто $SpO_2 < 90\%$) [40, 76, 86, 87, 116, 119, 120].

Інші вазоконстриктори включають альфа-адреноміметики, як-от мідодрин та норепінефрин (норадреналін). Низка досліджень повідомляють про їх ефективність та безпеку, але інформація щодо їх клінічного використання обмежена.

Норадреналін вводиться у дозі 0,1–0,7 мг/кг/хв внутрішньовенно краплинно з метою збільшення середнього артеріального тиску на 10 мм рт.ст. Тривалість лікування визначається зниженням рівня сироваткового креатиніну. Низка публікацій вказують, що норадреналін у комбінації з альбуміном був ефективний у 83–85 % пацієнтів з ГРС як 1-го, так і 2-го типів. Порівняно з терліпресином норадреналін має аналогічну ефективність, пов'язаний з меншою кількістю побічних ефектів. Однак у норадреналіну період напіввиведення становить 1–2 хвилини, інфузія потребує центрального венозного доступу, використання лінеомату (інфузомату) та регулярного спостереження у відділенні інтенсивної терапії, що є суттєвим його недоліком.

Мідодрин. Подібно до норадреналіну мідодрин стимулює головним чином альфа-адренорецептори, мало впливаючи на бета-адренорецептори. Справляючи ефект на вісцеральну гемодинаміку, по-

ліпшує системний та нирковий кровотік у пацієнтів з асцитом. При цьому несуттєво впливає на частоту серцевих скорочень, скоротність міокарда, а також на м'язи бронхів. Судинозвужувальна дія розвивається повільніше і рівномірніше, ніж при застосуванні норадrenalіну. Однак у хворих, у яких системна гемодинаміка не змінена, використання мідодрину не поліпшувало ниркову екскрецію. При порівнянні з терліпресином останній ефективніший, ніж мідодрин.

Позитивним є пероральне використання препарату та можливість тривалого прийому. Рекомендується застосовувати по 1 таблетці, що містить 2,5 мг, 3 рази на день або 7 крапель 1% розчину 3 рази на день. Одноразову дозу можна збільшувати до 7,5–12,5 мг. При досягненні клінічного ефекту та для тривалої терапії призначають по 1/2 таблетки (1,25 мг) або по 3 краплі 1% розчину 2–3 рази на день. Перша доза приймається вранці перед підйомом, друга доза — опівдні та третя доза — після обіду, але не пізніше шести годин. Клінічною метою є збільшення середнього артеріального тиску на 10–15 мм рт.ст. [34, 37, 76, 87, 121–123].

Пентоксифілін (похідне ксантину) є відомим супресором фактора некрозу пухлини (ФНП- α), який продукується при запаленні. Низка досліджень показала ефективність пентоксифіліну у профілактиці та лікуванні ниркової дисфункції. Тривалість та оптимальні дози чітко не визначені. Короткочасне (4 тижні) призначення пентоксифіліну по 400 мг перорально тричі на день показало свою ефективність у запобіганні розвитку ГРС у хворих на ЦП, зокрема алкогольного генезу. Тривалий прийом пентоксифіліну пов'язаний зі зниженням частоти ускладнень цирозу, однією з причин чого є профілактика розвитку НД [111, 124].

На сьогодні терапія гострої та хронічної гіпонатріємії часто не-ефективна. Спроба виправити гіпонатріємію введенням гіпертонічних сольових розчинів може призвести до більшої кількості ускладнень, ніж безпосередньо гіпонатріємія. При цьому короткострокове лікування гіпертонічним розчином може бути використане у пацієнтів з тяжкою гіпонатріємією або у пацієнтів, у яких неминуче відбудеться трансплантація печінки.

Обмеження прийому рідини також є малоефективним. Згідно з міжнародним консенсусом пацієнтам з асцитом та концентрацією натрію більше за 126 ммоль/л не рекомендується обмежувати вживання рідини. При помірній (120–125 мекв/л) та тяжкій (< 120 мекв/л) гіпонатріємії рекомендується обмеження рідини до 1000 мл/день.

Терапія діуретиками може бути безпечно продовжена при концентрації натрію понад 126 ммоль/л. Існує дві думки щодо ведення пацієнтів із помірною гіпонатріємією. Одні автори вважають, що призначення діуретиків має бути продовжено, інші рекомендують відмінити діуретики. При зниженні вмісту натрію менше за 120 ммоль/л усі експерти єдині у рекомендації щодо відміни діуретиків.

Внутрішньовенне введення альбуміну може бути використане для підвищення рівня натрію у сироватці крові, проте рандомізовані дослідження, що підтверджують його використання, відсутні.

Корекція гіпокаліємії сприяє корекції гіпонатріємії шляхом поліпшення клітинного обміну Na-K.

Лікування гіповолемічної гіпонатріємії полягає у відміні діуретиків та/або проносних засобів та проведенні інфузійної терапії, зазвичай за допомогою 5% внутрішньовенного розчину альбуміну або кристалоїдного (переважно лактатного) розчину Рінгера. Еуволемічну гіпонатріємію слід лікувати залежно від конкретної причини.

Антагоністи вазопресину. Нове сімейство препаратів, відомих як ваптани (ваптан, толваптан, сатаваптан), що є антагоністами аргініну вазопресину на рецепторах V2, розташованих у ниркових канальцях, здатні нормалізувати концентрацію натрію, підсилюючи екскрецію води нирками без електролітних втрат у хворих з цирозом, асцитом та гіпонатріємією на фоні прийому діуретиків. Європейська асоціація з вивчення захворювань печінки рекомендує використання толваптану у хворих на ЦП та тяжку гіперволемічну гіпонатріємію (< 125 ммоль/л). Лікування має бути розпочато з низьких доз (3,75 мг на добу). При цьому необхідний лабораторний контроль вмісту натрію у сироватці, щоб уникнути швидкого збільшення його концентрації (не більше за 8–10 ммоль/добу). Поступово доза зростає до нормалізації показників рівня натрію. Однак чи будуть ці засоби ефективні без побічних ефектів у пацієнтів з цирозом і зниженням вмісту натрію менше за 120 ммоль/л, не доведено. Зважаючи на наявність низки побічних ефектів ваптанів, як-от ортостатична гіпотензія, енцефалопатія, м'язові спазми та гіперкаліємія, використання цієї групи препаратів може спричинити більше проблем, ніж користі. Тим не менш у комбінації із сечогінними засобами ваптани можуть відігравати певну позитивну роль при лікуванні гіпонатріємії [7, 90].

Метою є зниження ворітного тиску шляхом збільшення портальної перфузії.

Соматостатин є циклічним 14-амінокислотним пептидом, який секретується нервовими, ендокринними та ентероендокринними клітинами в гіпоталамусі та системі травлення (у шлунку, кишечнику та δ -клітинах підшлункової залози). Точкою застосування соматостатину при ЦП є печінкові синусоїди. Механізм дії соматостатину при синусоїдальній дисфункції пов'язаний з редукцією печінкового судинного опору за рахунок пригнічення індукованого ендотеліном-1 скорочення зірчастих клітин печінки (через блокаду ЕТА-рецепторів, пов'язаних з G-білком) і розширення синусоїдів. Також вказується на зниження вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} при введенні соматостатину, що також зумовлює розширення синусоїдів. У хворих на ЦП соматостатин та його синтетичні аналоги здатні суттєво (приблизно на 50 %) знижувати ворітний тиск. За даними клінічних досліджень, ефект соматостатину після болюсного внутрішньовенного введення проявляється принаймні протягом 15 хвилин, що корелює зі зниженням портовенозного градієнта тиску. Однак у соматостатину дуже короткий період напіввиведення — 1–2 хвилини, що визначає необхідність пролонгованої інфузії препарату. Препаратом, який за своєю структурою та дією схожий із природним соматостатином, є «Стіламін» (Італія). Вводиться внутрішньовенно струминно, повільно у кількості 250 мкг, потім у вигляді безперервної інфузії, розведений в ізотонічному розчині хлориду натрію, зі швидкістю 250 мкг/год (3,5 мкг/кг/год). При перерві між двома введеннями препарату, що перевищує 3–5 хв, додатково проводиться повільна внутрішньовенна інфузія 250 мкг для забезпечення безперервності дії. Загальна тривалість терапії «Стіламіном» становить 4–5 діб.

Октреотид — октапептид, що є синтетичним аналогом соматостатину з довшим періодом напіврозпаду. У синтетичних аналогів соматостатину період напіввиведення збільшується до 1,5–2 годин та може досягати 4 годин у хворих на цироз печінки. Зазвичай призначають як початковий болюс 50 мкг (0,05 мг). Потім до 25–50 мкг/год у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом п'яти днів. Може призначатися підшкірно по 100 мкг тричі на день зі збільшенням дози до 200 мкг. Однак синтетичні аналоги не відтворюють всі ефекти соматостатину. Дані щодо впливу їх на печінкову гемодинаміку суперечливі. Викликає побоювання значне збільшення числа хворих з розвитком поліорганної недостатності, що пов'язується з використанням октреотиду. Однією з можливих причин відсутності ефекту октреотиду є структурні (морфологічні, необоротні) ушкодження синусоїдів — точки застосування препарату. Деякі автори не

рекомендують призначення октреотиду при значному підвищенні печінкових трансаміназ, що характеризує синдром цитолізу [30, 112].

Видалення перекисних радикалів у хворих на ЦП могло б стати новою терапевтичною стратегією поліпшення внутрішньопечінкового судинного тону. Однак дані про вплив препаратів, що мають антиоксидантну активність, на функцію ендотелію при асциті досить суперечливі.

Аскорбінова кислота (вітамін С). Дефіцит вітаміну С викликає збільшення продукції радикалів оксиду кисню (ROS), яке чинить окисне ушкодження печінки. Використання вітаміну С як потужного антиоксиданту показало незалежний ефект вазодилатації, відзначений при ендотеліальній дисфункції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, діабетом, гіперхолестеринемією та ішемічною хворобою серця. При цирозі печінки є значне зниження рівня аскорбінової кислоти на фоні збільшення рівнів малонового діальдегіду та ін. Призначення вітаміну С при цьому зменшувало рівень малонового діальдегіду, що корелювало зі зниженням портального тиску після їди.

N-ацетилцистеїн. Експериментально показано поліпшення печінкової мікроциркуляції, зниження ворітного тиску, зменшення фіброзу у щурів збіліарним цирозом при призначенні N-ацетилцистеїну. Це викликано головним чином його антиоксидантним ефектом — посилення активності глутатіон-S-трансферази, глутатіон-пероксидази, глутатіон-редуктази та низки інших ферментів, що беруть участь у підтримці балансу в системі «оксиданти — антиоксиданти». На вісцеральному рівні N-ацетилцистеїн послаблює оксидантний стрес у брижі тонкої кишки, зменшує рівень циркулюючих запальних цитокінів і, внаслідок зниження експресії ангіогенних маркерів (VEGF, VEGFR2, Ang1 та CD31), інгібує брижовий ангіогенез, що в результаті сприяє поліпшенню спланхнічної та системної гемодинаміки. Доведено ефективність N-ацетилцистеїну у хворих на гостру печінкову недостатність на ранніх стадіях печінкової енцефалопатії. Однак даних про клінічне використання ацетилцистеїну у хворих з декомпенсованим ЦП недостатньо для практичних рекомендацій [16, 21, 27, 71, 125].

Деякі автори пропонують коригувати синдром синусоїдальної дисфункції призначенням препаратів групи діосміну. Так, вивчення ефективності діосміну в лікуванні портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки показало збільшення середньої швидкості кровотоку у ворітній вені та зниження індексу застою в ній,

що пов'язано, зокрема, з корекцією ендотеліальної дисфункції [45, 126–128].

Гепарин збільшує продукцію eNOS, що може зменшити внутрішньопечінковий судинний опір. Експериментально показано, що еноксапарин знижує портальний тиск у циротичних щурів, впливаючи на печінкове мікроциркуляторне русло, зокрема на синусоїди.

Глікозаміноглікани (сулодексид). Позитивний ефект глікозаміногліканів при синусоїдальній дисфункції обумовлений їх ендотеліопротекторною дією. Ендотеліопротекція обумовлена здатністю підвищувати негативний заряд синусоїдальних клітин та їх резистентність до шкідливої дії багатьох екзо- та ендотоксинів, а також інших біоактивних речовин. Крім цього, глікозаміноглікани мають антикоагулянтні, антитромботичні, фібринолітичні, антиадгезивні та гіполіпідемічні властивості. Найбільш вивченим із цієї групи є препарат сулодексид. Його відмінною рисою є висока тропність до ендотелію. На тлі його прийому відзначається значне поліпшення гемодинамічних показників, однією зі складових чого є поліпшення синусоїдальної перфузії. Уведення сулодексиду до складу печінкових перфузатів здоровим щурам, щурам з ліпідемією та гіпертригліцеридемією призводило до значного зниження вмісту ліпопротеїнів низької щільності. Використання сулодексиду не потребує динамічного контролю згортання крові, що дозволяє призначати препарат амбулаторно протягом тривалого часу.

Препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), обетихолевої кислоти. У пацієнтів з ЦП підвищено вміст жовчних кислот у крові через порушення їхньої ентерогепатичної циркуляції. Пероральне введення кон'югованих жовчних кислот, нормалізуючи ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот, зменшує функціональне навантаження на гепатоцити. При цьому поліпшується системна та печінкова гемодинаміка, знижуючи ймовірність розвитку синусоїдальної дисфункції. Додаткове значення має позитивний вплив жовчних кислот на перекисне окиснення. Призначення жовчних кислот веде до оборотності надлишкового зростання бактерій у кишечнику, зниження частоти бактеріальної транслокації, сприяє зміцненню епітеліального бар'єра.

S-аденозил-L-метіонін (Гептрал®). Для швидкого поліпшення функціональної здатності гепатоцитів застосовують S-аденозил-L-метіонін (SAME) або адеметіонін. На фармацевтичному ринку України оригінальний препарат адеметіоніну представлений під назвою Гептрал® — у вигляді кишковорозчинних таблеток та ін'єкційної

форми для в/м або в/в застосування в дозі 500 мг. Результати численних експериментальних та клінічних досліджень свідчать, що адеметіонін активує синтез ендogenous антиоксиданту глутатіону, забезпечуючи захист від вільних радикалів, які відіграють важливу роль у пошкодженні ендотелію, а також у патогенезі станів, які становлять левову частку серед причин ЦП — алкогольної хвороби та неалкогольної стеатозної хвороби печінки. Посилення синтезу фосфатидилхоліну на тлі застосування Гептрал® призводить до відновлення структури та функцій гепатоцитів, супроводжується поліпшенням показників вуглеводного та ліпідного обмінів, посиленням елімінації тригліцеридів та холестерину ЛПНЩ з печінки та поліпшенням регуляції глюконеогенезу в печінці. Терапія препаратом Гептрал® асоціюється зі зменшенням активності запалення, рівня прозапальних цитокінів, гальмуванням синтезу колагену та швидкості фіброзування. Гептрал® показаний при внутрішньопечінковому холестазі (ВПХ), що притаманний багатьом пацієнтам із ЦП, незалежно від етіології. За даними клінічних досліджень, прийом Гептрал® впродовж 1–2 тижнів асоціюється з поліпшенням функціональної активності гепатоцитів та зменшенням гепатогенної втоми як одного із симптомів ВПХ. Рекомендована доза Гептрал® становить 10–25 мг/кг маси тіла на добу, зазвичай 800–1600 мг/добу, залежно від маси тіла та тяжкості захворювання.

Емрикасан (на сьогодні не зареєстрований в Україні) є зворотним інгібітором панкаспазі і на сьогодні досліджується у клінічних випробуваннях при хронічних захворюваннях печінки та портальній гіпертензії. Тижневий прийом емрикасану при експериментальному цирозі, викликаному введенням CCl₄, призводить до зниження портальної гіпертензії у щурів. При цьому зниження портального тиску не пов'язане зі змінами загального портального кровотоку, що вказує на зниження опору судин печінки на рівні мікроциркуляторного русла. Поліпшення печінкової гемодинаміки відбувається на фоні зниження експресії синусоїдального фактора Віллебранда, прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, фактора некрозу пухлини α) та підвищення рівня доступності NO в печінці (відзначалися більш висока експресія фосфоендотеліальної синтези та більш високий вміст цГМФ). Відзначено позитивний ефект емрикасану на доклінічній стадії дослідження у пацієнтів при хронічних захворюваннях печінки та ЦП. Важливо відзначити, що при прийомі емрикасану не відмічено явних побічних ефектів з боку печінки або організму в цілому [1, 17, 18, 21, 45, 50].

Лактулоза (Дуфалак® , Abbott) — це синтетичний дисахарид, який не гідролізується в організмі людини, тому досягає товстої кишки у майже незміненому вигляді. У товстій кишці лактулоза служить поживним середовищем для бактерій. Утворені внаслідок мікробного розщеплення моносахариди сприяють росту нормальної мікрофлори. Крім того, в процесі метаболізму моносахаридів утворюються низькомолекулярні органічні кислоти, які знижують рН. Кисле середовище сприяє розвитку сапрофітних мікробів та пригніченню патогенної мікрофлори. Унаслідок розщеплення лактулози підвищується осмотичний тиск у товстій кишці, зменшується абсорбція води, що збільшує об'єм калових мас, створює м'яку консистенцію фекалій та скорочує час їх транзиту кишкою. Крім послаблюючого ефекту, Дуфалак® має ще низку цінних клініко-фармакологічних властивостей: знижує концентрацію аміаку, фенолів і ендотоксинів у товстій кишці внаслідок зменшення розщеплення жирів і білків, сприяє нормалізації кишкового середовища, перешкоджає росту патогенних грибів. Отже, Дуфалак® забезпечує не лише послаблюючий ефект, а й відновлення природної кишкової екосистеми, а також виведення аміаку і детоксикацію, що пояснює доцільність застосування Дуфалак® хворим на печінкову енцефалопатію. Результати кокранівського огляду, який включав 38 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1828 пацієнтів, свідчать, що застосування лактулози порівняно з плацебо забезпечує зменшення смертності, дворазове зниження частоти печінкової енцефалопатії та низки інших ускладнень захворювань печінки: печінкової недостатності, гепаторенального синдрому, кровотечі з варикозно розширених вен. Крім того, відзначено сприятливий вплив лактулози на якість життя та малу кількість побічних явищ незначної тяжкості.

При пероральному введенні *ентеросорбенти* призначені для адсорбції та видалення ліпополісахаридів та інших токсинів з кишечника, що запобігає їх переміщенню в кров та печінку, де вони можуть запускати каскад реакцій, які ведуть до запалення та імунної дисфункції. Повідомляється про позитивні попередні результати контрольованого подвійного сліпого дослідження, присвяченого вивченню безпеки та переносимості карбаліву порівняно з плацебо протягом 3-місячного періоду лікування у пацієнтів з декомпенсованим перебігом ЦП [1].

Замісна ферментна терапія. Циркуляторні розлади, пов'язані з ЦП та портальною гіпертензією, спричиняють виникнення функціональної недостатності практично усіх органів травлення, що зрештою призводить до мальабсорбції. Так, у пацієнтів з ЦП часто спостерігаються вторинні ураження підшлункової залози. Притаманна ЦП білкова не-

Дуфалак®

оригінальний препарат лактулози



Дуфалак® – правильне* лікування закрепу 2 в 1:¹

- 1 усуває закрп
- 2 відновлює мікрофлору кишківника

* Під «правильним» мається на увазі «фізіологічне».

** Під «дуо-ефектом» мається на увазі пом'якшення випорожнень та протієтичний ефект.

1. Інструкція для медичного застосування Дуфалак®.

Коротка інформація про препарат Дуфалак®

Ресстрація посвідчення МОЗ України Мо А/3255/01/01, дійсно безстроково. **Склад:** 1 мл сиропу містить 667 мг лактулози. **Лікарська форма.** Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Осмотичні проносні засоби. Код АТХ: A06A D11. **Показання.** Запор: регулювання фізіологічного ритму кишечника. Стани, що вимагають полегшення дефекації (геморой, після операцій на товстому кишечнику та аноректальній зоні). Печінкова енцефалопатія: лікування та профілактика печінкової коми та прекоми. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, галактоземія, шлунково-кишкова непрохідність, перфорація травного тракту або ризик перфорації травного тракту. **Спосіб застосування та дози.** Під час терапії проносними засобами рекомендується вживати достатню кількість рідини (1,5-2 літра, що відповідає 6-8 склянкам) протягом доби. Дозування при запорі або розм'якшення випорожнень з медичною метою. Дорослі та діти старше 14 років: початкова доза, на добу – 15-45 мл; підтримуюча доза, на добу – 15-30 мл. Діти 7-14 років: початкова доза, на добу – 15 мл; підтримуюча доза, на добу – 10-15 мл. Діти віком 1-6 років: початкова доза, на добу – 5-10 мл; підтримуюча доза, на добу – 5-10 мл. Діти віком до 1 року: початкова доза, на добу – до 5 мл; підтримуюча доза, на добу – до 5 мл. Якщо підтримуюча доза становить менше 15 мл, а також для точного дозування новонародженим та дітям до 7 років необхідно застосовувати Дуфалак® тільки у флаконах. Дозування при печінковій енцефалопатії (тільки для дорослих). Початкова доза: 3-4 рази на добу по 30-45 мл. Підтримуюча доза підбирається таким чином, щоб досягти 2-3 м'яких випорожнень на добу. Діти. Застосування проносних засобів у дітей має відбуватися у виняткових випадках та потребує медичного спостереження. **Побічні реакції.** Дуже часто – діарея. Часто – метеоризм, біль у животі, нудота та блювання. Нечасто – електrolітний дисбаланс, дисбаланс дуфалак® сліз з обмеження. З невідомою частотою – реакція гіперчутливості, висипання, свербіж, кропив'янка, еритема. **Особливості застосування.** Хворим з непереносимістю лактози застосовувати Дуфалак® слід з обережністю. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози або фруктози, лактазною недостатністю або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей препарат. Доза препарату, що зазвичай застосовується для лікування запорів, як правило, не викликає проблем у хворих на цукровий діабет. Однак доза для лікування печінкової енцефалопатії зазвичай набагато вища, тому це слід враховувати при лікуванні хворих на цукровий діабет. Цей препарат містить сульфіти, що пов'язані із процесом виробництва. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дуфалак® може застосовуватися під час вагітності та годування груддю. **Передозування.** Якщо дози занадто високі, може виникнути біль у животі та діарея. Лікування, що рекомендується, включає припинення прийому препарату або зменшення дози, корекцію електrolітного дисбалансу при надмірній втраті рідини, обумовленої діареєю або блюванням. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодії не проводили. Лактулоза може підвищувати втрату калію, відновлену іншими лікарськими засобами (наприклад, тiazидними діуретиками, кортикостероїдами та амфотерицином В). Дефіцит калію може посилювати ефект серцевих глікозидів.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Біолоджікал Б.В., Нідерланди.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфалак® від 02.06.2021 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією ви можете звернутися до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князя Острозьких, 32/2. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UMB2288824



достатність призводить до зниження продукції гормонів та ферментів підшлункової залози, що поглиблює мальдигестію. Особливо вразливими є пацієнти з алкогольним ураженням печінки, адже етанол має не лише гепатотоксичний вплив, а й пряму панкреатотоксичну дію, що призводить до ліпонекрозу, ліпофіброзу та раку підшлункової залози. Дефіцит жовчних кислот внаслідок гепатоцелюлярної недостатності та холестазу порушує емульгацію жирів, поглиблюючи панкреатичну недостатність. Крім того, портальна гіпертензія може викликати портальну гіпертензивну ентеропатію, яка характеризується атрофією та набряком слизової оболонки, втратою ворсинок тонкої кишки, що, у свою чергу, викликає мальабсорбцію. У кишечнику недорозщеплені нутрієнти піддаються гниттю та бродінню, викликаючи метеоризм, здуття та надмірний ріст бактерій, що на тлі портальної гіпертензивної ентеропатії зумовлює транслокацію кишкової мікрофлори за межі кишки та відіграє важливу роль у прогресуванні ЦП. Універсальним засобом нормалізації травлення у травному тракті є препарати панкреатину. Першим ферментним препаратом, схваленим FDA ще у 2009 р. і представленим в Україні, є Креон®. Препарат призначається під час або відразу після прийому їжі. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах пацієнта залежно від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. У шлунку капсули швидко розчиняються, вивільняючи велику кількість Креон мінімікросфери® за мультидозовим принципом, що забезпечує добре перемішування із вмістом шлунка. Коли Креон мінімікросфери® потрапляють до тонкої кишки, їх оболонка швидко розчиняється при $\text{pH} > 5,5$, вивільняючи ферменти з ліполітичною, амілолітичною та протеолітичною активністю, що забезпечує розщеплення жирів, вуглеводів та білків. Продукти панкреатичного травлення після цього всмоктуються або одразу, або після подальшого гідролізу кишковими ферментами. Клінічна ефективність препарату Креон® підтверджена 30 дослідженнями, 10 досліджень були плацебо-контрольованими. У плацебо-контрольованих дослідженнях середнє значення коефіцієнта всмоктування жиру було вищим у пацієнтів, які приймали Креон® (83,0 проти 62,6 % у групі плацебо). Лікування значно зменшує симптоми, спричинені порушенням екзокринної функції підшлункової залози, зокрема абдомінальний біль, метеоризм та частоту випорожнень, нормалізує консистенцію випорожнень, незалежно від первинного захворювання.

Показаннями для проведення *антибактеріальної деконтамінації* кишечника є: а) надлишковий бактеріальний ріст у тонкій кишці; б) транслокація кишкових бактерій за межі кишки; в) запальні процеси

в кишечнику; г) виявлення умовно-патогенної флори у вмісті кишечника. Вважається, що використання антибіотиків при цирозі печінки значно зменшує рівень ендотоксину та знижує системний судинний опір. На сьогодні найбільш досліджені пероральні фторхінолони (ципрофлоксацин по 750 мг 2 рази на день, норфлоксацин по 400 мг на день), цефотаксим (2 мг 2—4 рази на день) та амоксицилін/клавуланат (1000/200 мг 3 рази на день), які призводять до селективної кишкової дезактивації, зниження бактеріальної транслокації, не викликаючи гемодинамічних відхилень у пацієнтів із ЦП. Тривалість антибіотикотерапії становить 5—10 днів, причому ефективність п'яти- та десятиденного лікування однакова.

Проте низка незалежних досліджень критично оцінюють клінічну ефективність антибактеріальних препаратів, особливо у профілактичних цілях. Було показано, що антибактеріальна деконтамінація кишечника не впливає на рівень ендотоксину в крові, а отже, не сприяє нормалізації гемодинамічних розладів та зниженню портального тиску як в експерименті, так і у хворих на ЦП. Існує думка, що при захворюваннях, що супроводжуються дисбактеріозом товстої кишки, антибактеріальні препарати не показані, а хворим із безсимптомним дисбактеріозом взагалі ніяке спеціальне лікування не потрібне. Слід враховувати також і пряму або ідіосинкразивну гепатотоксичну дію антибактеріальних препаратів, що може погіршити клінічний перебіг асциту при ЦП. Ще однією особливістю є зростання даних про збільшення стійкості умовно-патогенної мікрофлори до багатьох антибактеріальних препаратів. При цьому стійкі бактеріальні інфекції становлять більш високу ймовірність септичних ускладнень. Тому рекомендується, за необхідності, розробка 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 одного з одним [1, 50, 56, 60, 58, 129, 130].

Рифаксимін являє собою пероральний антибіотик, який мінімально всмоктується та має активність щодо грамнегативних та грампозитивних бактерій. Рифаксимін нормалізує гомеостаз епітеліального шару кишечника, порушуючи прикріплення бактерій до ентероцитів та модулюючи мікробіом кишечника. Такий механізм не викликає стійкості до антибіотиків. Експериментально та клінічно продемонстровано здатність рифаксими́ну зменшувати вираженість фіброзу та ангіогенезу в печінці, що позитивно відбивається на портальній гемодинаміці. Комбінація лактулози та рифаксими́ну є більш ефективною, ніж одна лактулоза чи один рифаксимін при декомпенсації ЦП [50, 56, 130, 131].

Пробіотики є препаратами або продуктами харчування, що містять живі штами нормальної кишкової мікрофлори. Важливим механізмом дії пробіотиків є антагоністичний ефект щодо патогенних штамів, обумовлений дією метаболітів нормальних бактерій, основними з яких є коротколанцюгові жирні кислоти та молочна кислота. Молочна кислота пригнічує ріст і колонізацію слизової патологічною мікрофлорою, перешкоджаючи адгезії ненормальної мікрофлори до кишкового епітелію, сприяє відновленню нормального складу кишкової мікрофлори. Коротколанцюгові жирні кислоти є основним джерелом живлення епітелію слизової кишки, сприяючи її регенерації, зростанню та нормалізації функцій. Пробіотики не тільки запобігають колонізації слизової патогенами, але й сприяють стабілізації епітеліального бар'єра, запобігаючи транслокації бактерій у внутрішнє середовище та пошкодженню печінки. Використання пробіотиків протягом 2 місяців вірогідно знижує рівень прозапальних агентів, що клінічно проявляється поліпшенням функціонального стану печінки (підвищення рівня альбуміну, зниження активності лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази у сироватці) та зниженням ступеня печінкової енцефалопатії. Показано ефективність пробіотиків у корекції системного гемодинамічного дисбалансу, у зниженні ворітного тиску та пов'язаних з ними ускладнень цирозу печінки.

При дисбіозі тонкої кишки призначаються пробіотики, що містять аеробну мікрофлору (лактобактерії, ентерококи), при дисбіозі товстої — анаеробну (біфідобактерії). Однак автофлора є складною асоціацією мікробів, що впливають на життєдіяльність один одного. Тому найбільший ефект мають комплексні препарати, що включають асоціацію різних штамів бактерій. Дози пробіотиків залежать від препаратів, що використовуються, тривалість терапії становить 2 тижні та більше [50, 56, 57, 60, 132, 133].

Пребіотики є натуральними або синтетичними засобами немікробного походження, що селективно стимулюють ріст та/або метаболічну (ферментативну) активність нормальної кишкової мікрофлори та відновлюють захисний кишковий бар'єр. Експериментально та клінічно показано здатність пребіотиків перешкоджати розмноженню бактерій, нормалізувати дисбаланс кишкової мікрофлори, надаючи позитивний вплив на перебіг хронічних дифузних захворювань печінки (стеатоз, стеатогепатит, фіброз), зокрема цирозу [2].

Трансплантація фекальної мікробіоти. Трансплантація фекальної мікробіоти від здорових донорів є новим напрямом корекції кишкової мікрофлори при дисбактеріозі. Трансплантація фекальної мікробіоти

розглядається в комплексі лікування багатьох хронічних захворювань, коли є зв'язок із дисбіозом, зокрема ЦП. Показано прямий ефект фекальної мікробіоти незалежно від активності запалення або ступеня пошкодження печінки. Однак необхідно накопичити досвід, щоб оптимізувати протоколи лікування з використанням трансплантації фекальної мікробіоти [2, 50, 57, 58, 134].

При цирозі печінки невирішеним залишається питання, чи є тромбоз причиною розвитку декомпенсації, чи ускладненням декомпенсації. При цьому *антикоагулянтна терапія*, ймовірно, могла бути ефективною як у плані профілактики декомпенсації цирозу, так і лікування його ускладнень. Було показано, що антикоагулянти позитивно впливають на рівень портальної гіпертензії при різних експериментальних моделях цирозу, а також в епідеміологічних дослідженнях великої групи пацієнтів з цирозом, які отримували антикоагулянти для лікування фібриляції передсердь. Тобто не можна виключати прямий позитивний ефект прийому антикоагулянтів на природний перебіг цирозу незалежно від наявності або відсутності тромбозу. Хоча цей ефект, на думку низки дослідників, міг бути результатом зменшення мікрovasкулярного тромбозу, пов'язаного, зокрема, з дисфункцією синусоїдального ендотелію.

Важливим є те, що антикоагулянтна терапія не має значного впливу на кровоточивість. Показники рецидиву кровотечі, як і у хворих без ЦП, не відрізнялися у тих, хто отримував або не отримував антикоагулянтів. Антикоагулянтна терапія не збільшує ризик портальної кровотечі навіть у більшості пацієнтів із декомпенсованим ЦП. Але летальність була значно нижчою у хворих, які отримували антикоагулянти [59, 64, 71, 72, 98, 135–138].

Клінічний випадок 1

Хворий М., 59 років, військовий, був доставлений в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» бригадою швидкої допомоги з Чернігівського військового шпиталю у тяжкому стані в серпні 2023 року.

При надходженні скарги на жовтяницю, збільшення розмірів живота через асцит, виражену загальну слабкість, сухий кашель, погіршення свідомості.

Із анамнезу відомо, що протягом тривалого часу хворіє на кардіологічну патологію (ІХС, гіпертонічна хвороба, фібриляція передсердь). Приймав періодично нестероїдні протизапальні препарати.

У травні 2023 р. виявлений цироз печінки, асоційований з вірусом В та С, лікувався в інфекційній лікарні, з тимчасовим поліпшенням. Погіршення з липня 2023 р., коли суттєво збільшилися набряковий син-

дром, задишка. Лікувався за місцем проживання без значного ефекту. З огляду на декомпенсацію цирозу печінки направлений в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» для дообстеження та лікування.

Стан хворого вкрай тяжкий. Свідомість порушена: хворий загальмований, не орієнтується в просторі та часі. Температура тіла 37,8 °С. Гіперстенічний конституціональний тип. Підшкірна клітковина розвинута надмірно. Шкірні покрови та склери жовтушні. Периферичних набряків немає. В легенях дихання жорстке, послаблене в нижніх відділах. ЧД 26 за хвилину. Межі серцевої тупості в нормі. Тони серця аритмічні (миготлива аритмія), приглушені. АТ 120/80 мм рт.ст. ЧСС 96 ударів за хвилину. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт збільшений через асцит, безболісний. Печінка та селезінка недоступні пальпації внаслідок асциту. Симптоми подразнення очеревини відсутні. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Ділянка нирок без особливостей. Кістково-суглобова система без видимих змін.

Хворий був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії, де в його лікуванні брали участь досвідчені лікарі-гепатологи, реаніматологи та хірурги. Процес лікування був під постійним контролем адміністрації інституту.

Обстеження при надходженні

Загальний аналіз крові: гемоглобін 145 г/л, еритроцити $4,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити $236,0 \times 10^9$ /л, гематокрит 43 %, лейкоцити $6,6 \times 10^9$ /л (п 6, с 63, е 1, л 20, м 10), ШОЕ 10 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок 70 г/л, альбумін 26,0 г/л, білірубін загальний 124,8 мкмоль/л (прямої 61,8 мкмоль/л), АЛТ 54,8 од/л, АСТ 69,3 од/л, лужна фосфатаза 128,0 од/л, ГГТ 144,0 од/л, альфа-амілаза 75,0 од/л, глюкоза 7,3 ммоль/л, сечовина 9,3 ммоль/л, креатинин 125,0 ммоль/л, калій 4,4 ммоль/л, натрій 134 ммоль/л, хлор 108 мкмоль/л, С-реактивний білок 12,0 мг/л.

Коагулограма: протромбіновий час 21,6 с, протромбіновий індекс 59,3 %, ІНР 1,86, АЧТЧ 38,0 с, тромбіновий час 31,7 с, фібриноген 1,2 г/л.

Загальний аналіз сечі: питома вага 1015, білок 0,01 г/л, еритроцити 3–5 у п/з, лейкоцити 8–12 у п/з; діастаза 68,6.

Рентген органів грудної порожнини: справа — купол діафрагми на рівні 5-го ребра, інфільтрація легеневої тканини, купол чіткий, реберно-діафрагмальний синус вільний, зліва — без особливостей, серце — без особливостей. Висновок: правобічна пневмонія.

Рентген органів черевної порожнини: вільного газу, рівнів рідини не виявлено, пневматоз петель кишечника.

УЗД черевної порожнини, заочеревинного простору і лімфовузлів. Печінка: розміри: товщина лівої частки 96 мм, правої частки 210 мм,

хвостатої частки 45 мм — збільшені. Контури нерівні. Паренхіма дифузно неоднорідна, грубозерниста. Ехогенність підвищена. Ефект поглинання позитивний. Жовчні ходи не ущільнені. Холедох 6 мм, не розширений. Портальна вена 14 мм у діаметрі, розширена. Печінкові судини: стінки судин ущільнені, з перифіброзом, нижня порожниста вена 21 мм — не розширена. Лімфовузли в воротах печінки не візуалізуються. Вогнищевих змін немає. Жовчний міхур: розміри: 100 × 38 мм — збільшені. Деформований. Перегин в ділянці шийки. Стінка ущільнена, стовщена до 6 мм. У просвіті густа жовч, гіперехогенна завись, візуалізуються декілька каменів розмірами 2–3 мм, що дають слабку акустичну тінь. Підшлункова залоза: розміри 31 × 22 × 34 мм — збільшені. Контури нечіткі, нерівні. Структура дифузно неоднорідна, грубозерниста, ехогенність підвищена. Вірсунгова протока не розширена. Вогнищеві зміни не візуалізуються. Парааортальні л/вузли не візуалізуються. Селезінка: розміри 125 × 50 мм — дещо збільшені. Контури рівні, чіткі. Має форму серпа. Дихальна рухливість збережена. Паренхіма однорідна, зерниста, ехогенність звичайна. Селезінкова вена 7 мм у діаметрі, дещо розширена. Вогнищевих змін немає. Л/вузли в воротах селезінки не візуалізуються. Асцит визначається, значна кількість. У лівій плевральній порожнині візуалізується невелика кількість вільної рідини. Висновок: УЗД-ознаки цирозу печінки, портальної гіпертензії, хронічного кам'яного холециститу, реактивного панкреатиту, спленомегалії, асциту, лівобічного плевриту.

Діагноз: цироз печінки, змішаної етіології, в стадії декомпенсації, з мінімальною активністю, ускладнений портальною гіпертензією, печінково-клітинною недостатністю, печінковою енцефалопатією. Хронічний панкреатит, фаза загострення. Жовчнокам'яна хвороба. Правобічна пневмонія.

Лікування: L-орнітин-L-аспартат, електролітні перфузійні розчини (плазмовен, глюкоза 5% + інсулін + калію хлорид, натрію хлорид 0,9%, розчин Рінгера, розчин для інфузій ксилат), альбумін людський, аргініну глутамат, амінокислоти для парентерального харчування, омепразол, тіазотна кислота, S-аденозил-L-метіонін (Гептрал®), аскорбінова кислота, глюкоза 40%, кокарбоксілази гідрохлорид, спіронолактон, лактулоза (Дуфалак®), панкреатин (Креон® 25000), рифаксимін, бісопролол, фенілефрину гідрохлорид, торасемід, левофлоксацин, цефепім, пантопразол, мельдоній, октреотид.

Обстеження перед випискою

Загальний аналіз крові: гемоглобін 135 г/л, еритроцити $4,6 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити $89,0 \times 10^9$ /л, гематокрит 43 %, лейкоцити $4,4 \times 10^9$ /л (п 3, с 58, е 2, л 28, м 9), ШОЕ 25 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок 74 г/л, альбумін 31,6 г/л, білірубін загальний 112,2 мкмоль/л (прямий 44,9 мкмоль/л), АЛТ 33,5 од/л, АСТ 54,8 од/л, лужна фосфатаза 158,4 од/л, ГГТ 45,4 од/л, альфа-амілаза 53,0 од/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, сечовина 8,0 ммоль/л, креатинін 99,9 ммоль/л, калій 5,2 ммоль/л, натрій 137 ммоль/л, хлор 106 мкмоль/л, С-реактивний білок негативний.

Коагулограма: протромбіновий час 25,6 с, протромбіновий індекс 50,0 %, ІНР 2,28, АЧТЧ 39,4 с, тромбіновий час 28,0 с, фібриноген 1,0 г/л.

Загальний аналіз сечі: питома вага 1010, білок не виявлений, еритроцити не виявлені, лейкоцити 0–2 у п/з; діастаза 65,7.

Рентген органів грудної порожнини: справа — від 5-го ребра затемнення, у 9–10-му сегментах інфільтрація легеневої тканини, корінь інфільтрований, купол нечіткий, зліва — без особливостей, серце — без особливостей. Висновок: правобічна пневмонія.

Рентген органів черевної порожнини: вільного газу, рівнів рідини не виявлено.

УЗД черевної порожнини, заочеревинного простору і лімфовузлів. Печінка: розміри: товщина лівої частки 89 мм, правої частки 197 мм, хвостатої частки 52 мм — збільшені. Контури нерівні, паренхіма дифузно неоднорідна, грубозерниста. Ехогенність підвищена. Ефект поглинання позитивний. Жовчні ходи не ущільнені. Хоledох 5 мм, не розширений. Портальна вена 15 мм у діаметрі, розширена. Печінкові судини: стінки судин ущільнені, з перифіброзом, нижня порожниста вена 22 мм — дещо розширена. Лімфовузли в воротах печінки не візуалізуються. Вогнищевих змін немає. Жовчний міхур: розміри 87 × 36 мм — не збільшені. Деформований. Перегин в ділянці шийки, в тілі. Стінка ущільнена, стовщена до 4 мм. У просвіті густа жовч, гіперехогенна завись, візуалізуються декілька каменів розміром 2–3 мм, що дають слабку акустичну тінь. Підшлункова залоза: розміри 32 × 25 × 31 мм — збільшені. Контури нечіткі, нерівні. Структура неоднорідна, грубозерниста, ехогенність підвищена. Вірсунгова протока не розширена. Вогнищевих змін немає. Парааортальні л/вузли не візуалізуються. Селезінка: розміри 125 × 54 мм — збільшені. Контури рівні, чіткі. Має форму серпа. Дихальна рухливість збережена. Паренхіма однорідна, зерниста, ехогенність звичайна. Селезінкова вена 7 мм у діаметрі, дещо розширена. Вогнищевих змін немає. Л/вузли в воротах селезінки не візуалізуються. Асцит визначається, помірна кількість. Висновок: УЗД-ознаки цирозу печінки, портальної гіпертензії, хронічного кам'яного холециститу, хронічного панкреатиту в стадії загострення, спленомегалії, асциту.

Стан хворого поліпшився: нормалізувалася свідомість, зменшилася інтенсивність асциту, поліпшилися лабораторні показники, загальний стан.

Завдяки злагодженій та професійній роботі колективу вже через 10 днів лікування хворого було переведено до відділення захворювань печінки та підшлункової залози у загальну палату, а ще через тиждень виписано у відносно задовільному стані для подальшого лікування у військовому шпиталі.

Обговорення клінічного випадку

Хворий надійшов у клініку у вкрай тяжкому стані. Тяжкість стану хворого насамперед була обумовлена тяжкою печінковою енцефалопатією зі значним погіршенням свідомості. Також спостерігався виражений асцит.

На цьому фоні спостерігалися тахікардія, тахіпное, субфебрилітет, що були, вочевидь, обумовлені пневмонією. Наявність будь-якої інфекції при цирозі (зокрема, пневмонії) є додатковим фактором ризику, тому потребує швидкого лікування.

Мала місце жовтяниця (рівень білірубіну при надходженні 124,8 мкмоль/л).

У лабораторному аналізі — явища печінково-клітинної недостатності (альбумін 26,0 г/л, протромбіновий час 21,6 с, протромбіновий індекс 59,3 %, фібриноген 1,2 г/л). Тому незначний прояв цитолізу (АЛТ 54,8 од/л, АСТ 69,3 од/л) не міг вважатися об'єктивною ознакою на фоні зменшення синтетичної функції печінки. Наявний також синдром холестазу (лужна фосфатаза 158,4 од/л, ГГТ 45,4 од/л).

Слід звернути увагу на певне порушення функції нирок у пацієнта: креатинін 125,0 ммоль/л, сечовина 9,3 ммоль/л. Швидкість клубочкової фільтрації становила 57 мл/хв/1,73 м² (за СКД-EPI). Проте явних ознак гепаторенального синдрому виявлено не було.

При такому тяжкому загальному стані, погіршенні біохімічних показників спостерігалися відносно сприятливі показники загального аналізу крові, проте нормальна кількість лейкоцитів ($6,6 \times 10^9$ /л) у даному випадку може бути оманливою. До розвитку інтоксикації та пневмонії у пацієнта могли бути зниженими лейкоцити та тромбоцити внаслідок звичайного для перебігу цирозу гіперспленізму.

Інтенсивна терапія спочатку у відділенні інтенсивної терапії, а потім у відділенні захворювань печінки Інституту гастроентерології привела до значного клінічного поліпшення (насамперед редукції печінкової енцефалопатії та асциту). Можна відзначити позитивну лабораторну динаміку: підвищився альбумін (що є дуже важливим в плані корекції

асцитичного синдрому), зменшилися показники цитолізу та холестеразу, поліпшився функціональний стан нирок (що також дуже важливо в плані корекції асцитичного синдрому), нормалізувався С-реактивний протеїн. Проте досить високим залишався білірубін, істотно не поліпшилися показники коагулограми.

Хворому необхідно далі продовжувати терапію. Насамперед слід не допускати повернення тяжкого ступеня печінкової енцефалопатії (необхідно продовжувати прийом лактулози, L-орнітин-L-аспартату; важливо не допускати факторів, що провокують печінкову енцефалопатію, зокрема надлишкового прийому сечогінних). Треба продовжити пероральну діуретичну терапію в найнижчих, але ефективних для потрібного діурезу дозах. І найголовніше, необхідна терапія, що впливає на етіологічний чинник — лікування вірусів В та С.

Клінічний випадок 2

Хворий Б., 47 років, госпіталізований в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у тяжкому стані у березні 2024 року.

При надходженні скарги на загальну слабкість, сонливість, поганий сон, відчуття оніміння ніг та рук, періодичні судоми рук.

Із анамнезу відомо, що тривалий час періодично зловживав алкоголем. Стан погіршився 3 місяці тому, коли пацієнт пожовтів, з'явилися набряки, асцит, проходив тривале стаціонарне лікування, зокрема у відділенні інтенсивної терапії. Стан поліпшився, але залишаються вищенаведені симптоми. Тому хворий направлений в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» для дообстеження та лікування.

Стан хворого тяжкий. Свідомість ясна. Нормостенічний конституціональний тип. Підшкірна клітковина розвинута нормально. Шкірні покрови та склери жовтушні. Периферичних набряків немає. У легенях дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Межі серцевої тупості в нормі. Тони серця ритмічні, приглушені. АТ 120/70 мм рт.ст. ЧСС 76 ударів за хвилину. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт збільшений через асцит, болючий в епігастральній ділянці, правому підребер'ї. Печінка збільшена, на 2,5 см виступає з-під краю реберної дуги, край печінки болючий при пальпації. Селезінка не збільшена. Симптоми подразнення очеревини відсутні. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Ділянка нирок без особливостей. Кістково-суглобова система без видимих змін.

Обстеження при надходженні

Загальний аналіз крові: гемоглобін 134 г/л, еритроцити $3,6 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити $108,0 \times 10^9$ /л, гематокрит 36 %, лейкоцити $7,8 \times 10^9$ /л (п 5, с 67, е 3, л 20, м 5), ШОЕ 14 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок 52 г/л, альбумін 24,6 г/л, білірубін загальний 217,1 мкмоль/л (прямий 139,2 мкмоль/л), АЛТ 51,3 од/л, АСТ 69,7 од/л, лужна фосфатаза 273,2 од/л, ГГТ 173,2 од/л, альфа-амілаза 72,8 од/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, сечовина 3,8 ммоль/л, креатинин 66,9 ммоль/л, холестерин загальний 3,1 ммоль/л, бета-ліпопротеїни 44 од., залізо 11,7 мкмоль/л, калій 4,8 ммоль/л, натрій 130 ммоль/л, хлор 100 мкмоль/л.

Коагулограма: протромбіновий час 18,4 с, протромбіновий індекс 69,6 %, ІНР 1,54, АЧТЧ 44,0 с, фібриноген 2,5 г/л.

Загальний аналіз сечі: питома вага 1006, білок 0,01 г/л, еритроцити поодинокі у п/з, лейкоцити 15–18 у п/з (скупчення до 30 у п/з); діастаза 108,6.

УЗД черевної порожнини, заочеревинного простору і лімфовузлів. Печінка: розміри: товщина лівої частки 88 мм, правої частки 192 мм, хвостатої частки 52 мм — збільшені. Контури нерівні. Паренхіма дифузно неоднорідна, грубозерниста. Ехогенність підвищена. Жовчні ходи не ущільнені. Холедох 6 мм, не розширений. Портальна вена 14 мм у діаметрі, розширена. Печінкові судини: стінки судин ущільнені, вени покручені, з перифіброзом, нижня порожниста вена 21 мм — не розширена. Лімфовузли в воротах печінки не візуалізуються. Вогнищевих змін немає. Жовчний міхур: розміри 100 × 40 мм — не збільшені. Деформований. Перегин у ділянці шийки, у тілі. Стінка ущільнена, стовщена до 3 мм. У просвіті гіперехогенна завись, рівень густої жовчі, сладж. Камінці не візуалізуються. Підшлункова залоза: розміри 30 × 21 × 28 мм — не збільшені. Контури нечіткі, нерівні. Структура дифузно неоднорідна, грубозерниста, ехогенність підвищена. Вірсунгова протока не розширена. Вогнищевих змін немає. Парааортальні л/вузли не візуалізуються. Селезінка: розміри 160 × 67 мм — збільшені. Контури рівні, чіткі. Має форму серпа. Дихальна рухливість збережена. Паренхіма однорідна, зерниста, ехогенність звичайна. Селезінкова вена 10 мм у діаметрі, розширена. Вогнищевих змін немає. Л/вузли в воротах селезінки не візуалізуються. Візуалізується додаткова частка селезінки розміром 15 мм. Асцит визначається. Висновок: УЗД-ознаки цирозу печінки, портальної гіпертензії, хронічного холециститу, хронічного панкреатиту, спленомегалії, асциту.

Гастродуоденоскопія: стравохід вільно прохідний, хіатус розташований на 40 см від різців, стравохідно-шлунковий перехід на 40 см, Z-лінія на 41 см. Слизова стравоходу блідо-рожева, у дистальному відділі дещо потовщена. Шлунок — просвіт звичайний, невелика кількість секреторної рідини, складки потовщені, перистальтика підвищеної

активності, слизова рожева, мармурова, дещо потовщена, контактної раними. Воротар спазмований, вільно прохідний при інсуфляції повітрям. Цибулина ДПК помірно деформована, роздувається повітрям, для апарата прохідна вільно, слизова рожева, вогнищево гіперемована. Позацибулинний відділ — слизова рожева, ВДС не візуалізується. Висновок: дифузна портальна гастропатія, рубцева деформація цибулини ДПК, еритематозна бульбопатія.

Діагноз: цироз печінки, алкогольний, в стадії субкомпенсації, з явищами портальної гіпертензії, печінково-клітинної недостатності, асцит, печінкової енцефалопатії 0–1-го ст., стан після гострої декомпенсації.

Лікування: преднізолон, комплекс холекальциферолу та мікроелементів (кальцій, магній, цинк, мідь, марганець, бор), лактулоза (Дуфалак®), омепразол, L-орнітин-L-аспартат, глюкоза 5%, вітаміни групи В (тіаміну гідрохлорид, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін), пентоксифілін, мексидол, альбумін людський, мельдонію дигідрат, фуросемід.

Обстеження перед випискою

Загальний аналіз крові: гемоглобін 141 г/л, еритроцити $3,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити $121,0 \times 10^9$ /л, гематокрит 40 %, лейкоцити $10,2 \times 10^9$ /л (п 17, с 53, е 1, л 22, м 7), ШОЕ 9 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок 65 г/л, альбумін 32,8 г/л, білірубін загальний 151,4 мкмоль/л (прямої 90,2 мкмоль/л), АЛТ 65,0 од/л, АСТ 99,9 од/л, лужна фосфатаза 254,3 од/л, ГГТ 228,0 од/л, альфа-амілаза 36,5 од/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, сечовина 5,1 ммоль/л, креатинин 90,6 ммоль/л, калій 5,0 ммоль/л, натрій 134 ммоль/л, хлор 100 ммоль/л, С-реактивний білок 6,0 мг/л.

Коагулограма: протромбіновий час 12,7 с, протромбіновий індекс 100,8 %, ІНР 0,99, АЧТЧ 29,5 с, тромбіновий час 22,3 с, фібриноген 3,2 г/л.

Стан хворого поліпшився: зменшилася інтенсивність жовтяниці та асцит, поліпшилися лабораторні показники та загальний стан.

Обговорення клінічного випадку

Хворий був госпіталізований у тяжкому стані. Тяжкість стану хворого насамперед була обумовлена значною жовтяницею та асцитичним синдромом.

Причиною ураження печінки у хворого було зловживання алкоголем. Тому в клінічній симптоматиці, окрім суто печінкових проявів, були також ознаки порушень, обумовлених алкоголем (відчуття оніміння ніг та рук, періодичні судоми рук, поганий сон).

Серед лабораторних проявів також домінував синдром печінково-клітинної недостатності (зниження загального білка — 52 г/л та альбуміну — 24,6 г/л, підвищення протромбінового часу — 18,4 с, зниження протромбінового індексу — 69,6 %). Значним було підвищення сироваткового білірубіну (217,1 мкмоль/л) за рахунок прямого.

Підвищення лужної фосфатази та ГГТ свідчить про синдром холестазу. Підвищення ГГТ додатково вказує на алкогольний генез зазначених порушень.

Наявний цитолітичний синдром. Переважання АСТ над АЛТ (коефіцієнт де Рітиса понад 1) є властивим, з одного боку, для алкогольної причини ураження печінки, з іншого — для циротичних змін у печінці.

Підвищення білірубіну у цього пацієнта може бути обумовлене як синдромом цитолізу, так і синдромом холестазу, а також, можливо, викликане синдромом печінково-клітинної недостатності.

З огляду на алкогольне ураження печінки в комбінації з високим білірубіном та порушеннями в коагулограмі (підвищення протромбінового часу) хворому в лікування були включені глюкокортикоїди.

На фоні терапії суттєво зменшився білірубін (з 217,1 до 151,4 мкмоль/л), практично нормалізувалися показники білково-синтетичної функції печінки (загальний білок 65 г/л, альбумін 32,8 г/л) та коагулограми (протромбіновий час 12,7 с, протромбіновий індекс 100,8 %).

На момент виписки залишалися явища холестазу та цитолізу. Але дуже добрим результатом терапії була саме корекція печінково-клітинної недостатності.

На фоні лікування зменшилася інтенсивність асциту. Поліпшився загальний стан.

Дуже важливим завданням подальшого лікування пацієнта є повне усунення алкоголю як ключового фактора ураження печінки.

Клінічний випадок 3

Хворий Н., 61 рік, учасник бойових дій, госпіталізований в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у тяжкому стані у березні 2024 року.

При надходженні скарги на здуття та переповнення живота, біль у животі, переважно в правій частині після їжі та в нічний час, сухість у роті, носові кровотечі, загальну слабкість, задишку, нестійкі випорожнення, відрижку гірким та кислим.

Із анамнезу відомо, що хворий з дитинства страждав на виразкову хворобу, у 1985 р. на фоні стенозу дванадцятипалої кишки була проведена резекція шлунка за Більрот-1. З 2022 р. перебував на службі

в ЗСУ. У квітні 2023 р. під час проходження ВЛК за станом здоров'я та віком був виявлений цироз печінки, асоційований з вірусом В, жовчнокам'яна хвороба. У січні 2024 р. хворий відчув погіршення. Направлений в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» для дообстеження та лікування.

Стан хворого середньої тяжкості. Свідомість ясна. Нормостенічний конституціональний тип. Підшкірна клітковина розвинута нормально. Шкірні покрови та склери жовтушні. Пастозність гомілок, варикозно розширені вени на обох кінцівках. У легенях дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються, ЧД 18 за хвилину. Межі серцевої тупості в нормі. Тони серця ритмічні, приглушені. АТ 140/90 мм рт.ст. ЧСС 68 ударів за хвилину. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Живіт збільшений через асцит, болючий в епігастральній ділянці, правому та лівому підребер'ях, лівій та правій здухвинних ділянках; у ділянці післяопераційного рубця грижове випинання 2 см. Печінка збільшена, на 4 см виступає з-під краю реберної дуги, край печінки болючий при пальпації. Селезінка не збільшена. Симптоми подразнення очеревини відсутні. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Ділянка нирок без особливостей. Кістково-суглобова система без видимих змін.

Обстеження при надходженні

Загальний аналіз крові: гемоглобін 138 г/л, еритроцити $4,4 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити $242,0 \times 10^9$ /л, гематокрит 36 %, лейкоцити $7,0 \times 10^9$ /л (п 3, с 71, е 1, л 20, м 5), ШОЕ 5 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок 77 г/л, альбумін 30,9 г/л, білірубін загальний 49,4 мкмоль/л (прямий 26,7 мкмоль/л), АЛТ 88,2 од/л, АСТ 201,1 од/л, лужна фосфатаза 531,8 од/л, ГГТ 732,8 од/л, альфа-амілаза 56,6 од/л, глюкоза 5,4 ммоль/л, сечовина 5,6 ммоль/л, креатинин 104,6 ммоль/л, холестерин загальний 4,8 ммоль/л, бета-ліпопротеїни 54 од., залізо 12,5 мкмоль/л, С-реактивний білок 6,0 мг/л.

Коагулограма: протромбіновий час 14,1 с, протромбіновий індекс 90,8 %, ІНР 1,12, АЧТЧ 29,4 с, тромбіновий час 25,1 с, фібриноген 3,1 г/л.

Загальний аналіз сечі — питома вага 1023, білок — сліди, еритроцити поодинокі у п/з, лейкоцити 4—8 у п/з; діастаза 282,9.

УЗД черевної порожнини, заочеревинного простору і лімфовузлів. Печінка: розміри: товщина лівої частки 85 мм, правої частки 164 мм — збільшені. Контури нерівні. Паренхіма дифузно неоднорідна, грубозерниста. Ехогенність підвищена. Жовчні ходи не ущільнені. Холедох 5 мм, не розширений. Портальна вена 15 мм у діаметрі, розширена. Печінкові судини: стінки судин ущільнені, вени покручені, з перифі-

брозом, розширені в системі портальної вени, нижня порожниста вена 19 мм — не розширена. Лімфовузли в воротах печінки не візуалізуються. Вогнищевих змін немає. Жовчний міхур: розміри 114×36 мм — збільшені. Деформований. Форма S-подібна. Перегин в ділянці шийки, в тілі, в ділянці дна. Стінка ущільнена, стовщена до 5 мм. У просвіті густа жовч, сладж, в пришийковій ділянці камінь 11 мм. Підшлункова залоза: розміри $25 \times 18 \times 27$ мм — не збільшені. Контури нечіткі, нерівні. Структура дифузно неоднорідна, грубозерниста, ехогенність підвищена. Вірсунгова протока не розширена. Вогнищевих змін немає. Парааортальні л/вузли не візуалізуються. Селезінка: розміри 125×57 мм — збільшені. Контури рівні, чіткі. Має форму серпа. Дихальна рухливість збережена. Паренхіма однорідна, зерниста, ехогенність звичайна. Селезінкова вена 8 мм у діаметрі, розширена. Вогнищевих змін немає. Л/вузли в воротах селезінки не візуалізуються. Асцит — велика кількість. У плевральній порожнині зліва візуалізується вільна рідина. Зсувнохвильова еластографія печінки: медіана Eср; $-27,09; 25,64; 23,21; 20,71; 21,29; 24,51; 24,98; 26,07-25,44$ кПа — параметри відповідають F4 за шкалою METAVIR. Висновок: ознаки цирозу печінки, F4, портальної гіпертензії, хронічного холециститу, хронічного панкреатиту, спленомегалії, асциту, лівобічного плевриту.

Гастродуоденоскопія: стравохід вільно прохідний, Z-лінія на 1 см вище від хіатуса. Слизова стравоходу: у середній та нижній третинах вени 0,7–1,2 см в діаметрі, звиті. Шлунок — невелика кількість жовтої секреторної рідини, складки потовщені, перистальтика нормальна, в антральному відділі слизова грубоскладчаста, в кардіальному відділі та тілі вени більше ніж 1,0 см, конгломерат вен. Воротар спазмований, вільно прохідний при інсуфляції повітрям. Цибулина ДПК помірно деформована, роздувається повітрям задовільно, для апарата прохідна вільно, слизова набрякла. Позацибулинний відділ без особливостей. Висновок: варикозне розширення вен стравоходу та шлунка 2–3-го ст., портальна гастропатія, дуоденогастральний рефлюкс.

Діагноз: цироз печінки, асоційований з вірусом В, HBe-позитивна форма (ДНК HBV+, HBeAg+, HBsAg+), токсичний, з помірною активністю, з вираженим синдромом холестазу, в стадії субкомпенсації, з портальною гіпертензією 2-го ст. (асцит, варикозно розширені вени 2–3-го ст.), явищами носової кровотечі (лютий 2024 р.), печінково-клітинною недостатністю (анемія, тромбоцитопенія, гіпоальбумінемія), фіброз F4, вузлове утворення печінки (вузол регенерації? гемангіома? ГЦК?). Калькульозний холецистит із хронічним запаленням. Хронічний панкреатит, фаза загострення. Хронічний гастрит культі шлунка.

Стан після резекції шлунка за Більрот-1 (1985) з приводу виразкової хвороби. Вправима післяопераційна вентральна грижа. Гіпертонічна хвороба 3-го ст.

Лікування: урсодезоксихолева кислота, мебеверину гідрохлорид, лактулоза (Дуфалак®), пантопразол, спіронолактон, пропранолол, дротаверин, фуросемід, диклофенак натрію (гель), S-аденозил-L-метіонін (Гептрал®), інфузійні розчини (натрію хлорид 0,9%, реодар), альбумін людський, аргініну глутамат, коргліконт.

Обстеження перед випискою

Загальний аналіз крові: гемоглобін 140 г/л, еритроцити $4,4 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити $206,0 \times 10^9$ /л, гематокрит 40 %, лейкоцити $7,3 \times 10^9$ /л (п 6, с 49, е 2, л 34, м 9), ШОЕ 5 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок 65 г/л, альбумін 31,7 г/л, білірубін загальний 58,5 мкмоль/л (прямий 32,8 мкмоль/л), АЛТ 79,4 од/л, АСТ 138,5 од/л, лужна фосфатаза 406,4 од/л, ГГТ 435,7 од/л, альфа-амілаза 18,6 од/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, сечовина 7,8 ммоль/л, креатинін 104,0 ммоль/л, калій 4,1 ммоль/л, натрій 140 ммоль/л, хлор 106 ммоль/л, С-реактивний білок 48,0 мг/л.

Коагулограма: протромбіновий час 13,1 с, протромбіновий індекс 97,7 %, ІНР 1,03, АЧТЧ 29,3 с, тромбіновий час 21,0 с, фібриноген 2,4 г/л.

УЗД черевної порожнини, заочеревинного простору і лімфовузлів. Печінка: розміри: товщина лівої частки 84 мм, правої частки 160 мм — збільшені. Контури нерівні. Паренхіма неоднорідна, грубозерниста. Ехогенність підвищена. Жовчні ходи не ущільнені. Холедох 6 мм, не розширений. Портальна вена 15 мм у діаметрі, розширена. Печінкові судини: стінки судин ущільнені, вени покручені, з перифіброзом, розширені в системі портальної вени, нижня порожниста вена 20 мм — не розширена. Лімфовузли в воротах печінки не візуалізуються. У 8—7 візуалізується гіперехогенне утворення з нечіткими контурами, розміром 50 мм у діаметрі, аваскулярне. Жовчний міхур: розміри 90 × 30 мм — збільшені. Деформований. Форма 8-подібна. Перегин в ділянці шийки, в тілі, в ділянці дна. Стінка ущільнена, стовщена до 6 мм. У просвіті густа жовч, сладж, в пришийковій ділянці візуалізується камінь розміром 11 мм, що не переміщується. Підшлункова залоза: розміри 25 × 21 × 27 мм — не збільшені. Контури нечіткі, нерівні. Структура дифузно неоднорідна, грубозерниста, ехогенність підвищена. Вірсунгова протока не розширена. Вогнищевих змін немає. Парааортальні л/вузли не візуалізуються. Селезінка: розміри 125 × 54 мм — збільшені. Контури рівні, чіткі. Має форму серпа. Дихальна рухливість збережена. Паренхіма однорідна, зерниста, ехо-

генність звичайна. Селезінкова вена 8 мм у діаметрі, розширена. Вогнищевих змін немає. Л/вузли в воротах селезінки не візуалізуються. Асцит — помірна кількість (менша кількість порівняно з попередніми даними). У ділянці лівого передпліччя анехогенне утворення неправильної форми, неоднорідної структури, негомогенне, аваскулярне, розмірами 28 × 12 мм (гематома). Висновок: УЗД-ознаки цирозу печінки, портальної гіпертензії, вогнищевого утворення правої частки печінки (кавернозна гемангіома? вузол регенерації?), хронічного кам'яного холециститу, хронічного панкреатиту, спленомегалії, асциту, гематоми лівого передпліччя.

Стан хворого поліпшився: суттєво зменшився больовий, диспептичний та астенічний синдром, зменшилася вираженість асциту, поліпшилися лабораторні показники, загальний стан.

Обговорення клінічного випадку

При госпіталізації основні скарги хворого були на больовий синдром та збільшення живота через асцит. Окрім наявного цирозу печінки, асоційованого з вірусом В, у хворого є жовчнокам'яна хвороба, яка, вочевидь, і обумовлювала больовий синдром. Окрім того, привертає увагу наявність у хворого в анамнезі резекції шлунка (за Більрот-1).

У лабораторних аналізах на перший план виходить виражений синдром цитолізу (АЛТ 88,2 од/л, АСТ 201,1 од/л) та холестазу (лужна фосфатаза 531,8 од/л, ГГТ 732,8 од/л).

Натомість значної печінково-клітинної недостатності не було виявлено (альбумін незначно знижений, коагулограма майже в нормі).

Пацієнт робив акцент на перенесеній в недавньому минулому значній носовій кровотечі, але чіткого причинного зв'язку її саме з патологією печінки не простежується (значних порушень в коагулограмі та гіперспленізму не визначено).

На фоні проведеного лікування суттєво зменшилися явища цитолізу (АЛТ 79,4 од/л, АСТ 138,5 од/л) та холестазу (лужна фосфатаза 406,4 од/л, ГГТ 435,7 од/л).

Залишається незначна гіпербілірубінемія.

Інтенсивність асциту на фоні лікування зменшилася, необхідно далі продовжувати пероральну діуретичну терапію. З огляду на розширені варикозні вени важливо постійно приймати неселективні бета-блокатори.

І, безумовно, важлива етіотропна терапія: необхідно надалі регулярно приймати препарат для лікування вірусу В.

5.2. Хірургічне лікування

Історія лапароцентезу. Про парацентез для лікування асциту відомо з часів Гіппократа (Hippocrates, 460–370 pp. до н.е.). Перший детальний опис процедури було зроблено Цельсусом (Celsus, 30 р. до н.е.). Техніка полягала у невеликому розсіченні черевної стінки та вставлянні канюлі. Санторіус Санторіо (Sanctorious Sanctorio, 1561–1636), хірург з університету Padova, спроектував перший троакар для парацентезу — кругла голка (стилеть), розташована в межах канюлі, через яку асцитична рідина була в змозі текти після вилучення голки. Було багато спроб запобігти ускладненням, пов'язаним з парацентезом. Пол Егіна (Egina, 625–690), візантійський лікар, підозрював, що частина ускладнень була з альтераціями кровообігу. Він рекомендував постійний контроль показників життєво важливих функцій, припиняти процедуру після виявлення послаблення пульсу. П'єр Діоніс (Pierre Dionis, 1643–1718), професор хірургії з Парижа, вказував на сприятливі впливи стиснення черевної стінки після парацентезу, щоб зменшити швидкість відновлення асциту. Олександр Монро, шотландський хірург Единбурзької військово-медичної школи, спроектував спеціальний пояс (бандаж) для пацієнтів з асцитом, які лікувалися парацентезом. Інтраперитонеальна інстиляція вина також використовувалася для цього до кінця XVIII століття. Інтраперитонеальне введення адреналіну рекомендувалося до 1930-х років. Парацентез перестав бути основним методом лікування у 1950-х роках, коли з'явилися сучасні сечогінні засоби. Дві статті від Барселонського гепатологічного відділення, видані в 1980-х, продемонстрували, що парацентез, виконаний троакаром маленького діаметра, в сукупності з призначенням білкових препаратів, зокрема альбуміну, був більш ефективним в управлінні асцитом і з нижчим рівнем ускладнень, ніж тільки сечогінні засоби [7, 35].

Лапароцентез є загальноприйнятим безпечним методом лікування асциту. Доведено, що видалення великого об'єму асцитичного вмісту, більше за 5 л (великий парацентез), ефективніше та безпечніше для лікування асциту, ніж використання великих доз діуретиків.

Показаннями до лапароцентезу є:

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

Умовою успішної маніпуляції є показник протромбінового індексу вище за 40 %, добової екскреції натрію — більше за 10 ммоль, вміст альбуміну в межах 35–40 г/л, білірубину не вище за 170 мкмоль/л, кре-

атиніну не вище за 300 мкмоль/л, тромбоцитів не нижче за 40 тис/мл. З метою профілактики ятрогенних ушкоджень (за наявності спайкової хвороби, рубців передньої черевної стінки, роздутого сечового міхура) виконувати маніпуляцію необхідно під контролем ультразвуку [7, 8, 75].

Протипоказанням до лапароцентезу є термінальна стадія ЦП, ниркова недостатність, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Ускладнення великого лапароцентезу. Парацентез викликає механічну декомпресію кровоносного судинного русла, що веде до гострої вісцеральної вазодилатації, зниження артеріального тиску, ефективного ОЦК, активації нейрогормональних систем. Ці гемодинамічні зміни сприяють загостренню циркуляторної дисфункції, так званої парацентез-індукованої (ПІЦД), з розвитком поліорганних порушень, насамперед ниркової недостатності. Провокуючими факторами розвитку ПІЦД вважаються об'єм видаленої рідини, швидкість видалення рідини, частота парацентезів. Важливо відзначити, що ПІЦД може зберігатися протягом багатьох місяців і бути пов'язаною з розвитком гепаторенального синдрому, гіпонатріємії, рецидиву асцити та летальним результатом.

Для профілактики циркуляторної дисфункції після парацентезу рекомендовано використання плазмозамінників. При цьому точиться дискусія про те, чим необхідно заповнювати об'єм плазми — розчинами альбуміну або синтетичними плазмозамінниками. При клінічному порівнянні результатів використання декстрану, гемацелю, гелофузину та фізіологічного розчину з альбуміном зазначено, що всі плазмозамінники з різним ступенем ефективності запобігають гіпонатріємії та нирковій недостатності. Проте застосування альбуміну найефективніше. При великому парацентезі альбумін (у вигляді 20% або 25% розчину) призначається після закінчення маніпуляції в дозі 6–8 г (сухого залишку) на літр витягнутої асцитичної рідини (відповідно до рекомендацій EASL та AASLD) або 8–10 г/л (відповідно до рекомендацій Японської асоціації гепатологів). Альбумін слід вводити повільно, переважно протягом не менше ніж 4 години. Одноразовий у кількості до 5 л парацентез може бути виконаний благополучно без введення білкових препаратів.

Оскільки у розвитку ПІЦД критичну роль відіграє вісцеральна вазодилатація та периферична вазоконстрикція, у профілактичних цілях виправдано призначення вазоконстрикторів (терліпресин), що підтверджено експериментально та клінічно. Введення терліпресину безпосередньо перед видаленням асцити запобігає спричиненій парацентезом циркуляторній дисфункції. Призначається внутрішньовенно у вигляді болюса 1 мг і через 8 та 16 годин після першого введення. Комбіно-

ване використання альбуміну та периферичних вазоконстрикторів підвищує ефективність профілактики ускладнень великого лапароцентезу.

Частота лапароцентезів повинна зіставлятися з кількістю солі (натрію), що приймається, і втратами натрію з асцитичною рідиною. Концентрація натрію в асцитичній рідині приблизно еквівалентна такій у плазмі (в середньому 130 ммоль/л); при видаленні 6 літрів асцитичної рідини втрачається близько 780 ммоль натрію ($130 \text{ ммоль/л} \times 6 \text{ л} = 780 \text{ ммоль}$). При видаленні 10 літрів втрачається відповідно 1300 ммоль натрію. Видалення 10 л асцитичної рідини за дотримання низькосольової дієти має вистачати щонайменше на 2 тижні. Пацієнти, які потребують проколів з видаленням 10 л частіше, ніж через 2 тижні, явно не дотримуються дієтичних рекомендацій.

Після лапароцентезу необхідно продовжувати прийом діуретиків у мінімально можливій дозі. Без відновлення діуретичної терапії асцит рецидивує у більшості (93 %) пацієнтів, при призначенні — лише у 18 % [4, 5, 7, 8, 76, 139].

Перитонеовенозне шунтування є методом відведення асцитичної рідини з черевної порожнини в судинне (венозне) русло за допомогою спеціального шунта з клапанним апаратом — Ле Віна (Le Veen) і Денвера (Denver). Клапан Ле Віна пропускає рідину лише в одному напрямку, односпрямований, що дозволяє асцитичній рідині текти з черевної порожнини до венозної системи (рис. 16). Клапан Денвера додатково має камерний насос, який допомагає пересуватися потоку рідини в одному напрямку.

Операція виконується під загальним знеболюванням. Черевну порожнину дрениують за допомогою довгої перфорованої пластикової (поліхлорвінілової) трубки, що досягає ділянки таза. Трубку з'єднують з реагуючим на зміну тиску клапаном, який розташовують екстрапе-

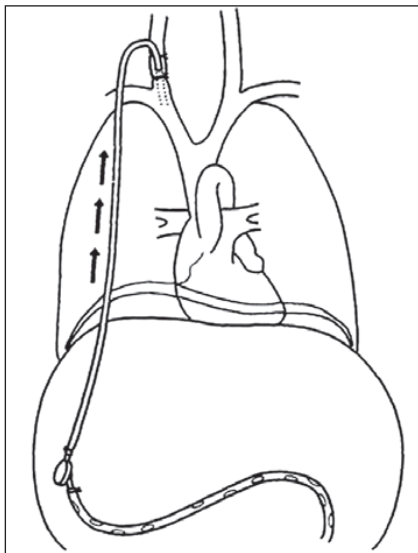


Рисунок 16. Схема перитонеовенозного шунтування

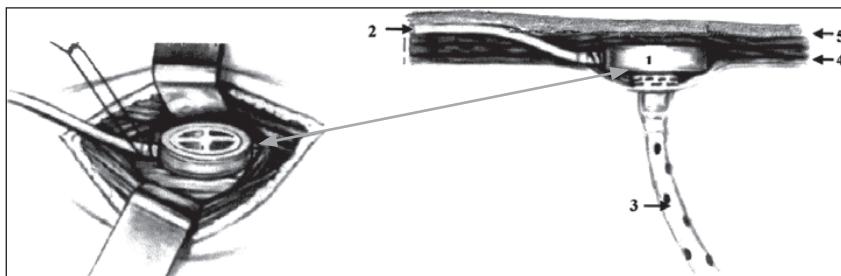


Рисунок 17. Схема поперечного розрізу черевної стінки на місці розташування клапана Ле Віна. Клапан (1) з венозною (2) й абдоминальною (3) трубками, що відходять від нього. Розташований поза червовою порожниною, між глибоким шаром, утвореним очеревиною, поперечною фасцією та поперечним м'язом живота (4), і більш поверхневим шаром, що складається із зовнішнього та внутрішнього косих м'язів живота, підшкірних тканин та шкіри (5)

ритонеально. Клапан влаштований таким чином, що відкривається при внутрішньочеревному тиску, що перевищує внутрішньогрудний та центральний венозний тиск (3 см вод.ст.). У разі підвищення центрального венозного тиску клапан закривається. Він, у свою чергу, з'єднаний із силіконовою трубкою, яка проходить у підшкірному каналі від черевної стінки до шиї (рис. 17).

На шиї трубку проводять через внутрішню яремну вену у верхню порожнисту вену (рис. 18).

При зміщенні вниз діафрагми під час вдиху тиск внутрішньочеревної рідини наростає, тоді як тиск у верхній порожнистій вені і грудній порожнині падає. Таким чином виникає сила, що відкриває клапан і засмоктує рідину у верхню порожнисту вену.

Перитонеовенозне шунтування усуває асцит на тривалий час. Однак число ускладнень велике. Періопераційна летальність становить близько 18 %, а за деякими даними, досягає 52 %. До ранніх ускладнень належать підтікання асцитичної рідини з операційної



Рисунок 18. Схема введення венозної трубки у яремну вену

рани, кровотеча з варикозно розширених вен і набряк легень. Пізніше можливий розвиток інфекційних ускладнень, найчастішим з яких є ендокардит правих відділів серця, серцево-судинної декомпенсації, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Як раніше вказувалося, при дослідженні асцитичної рідини у декомпенсованих пацієнтів визначаються мономери фібрину, продукти його розпаду та невелика кількість фібриногену, що говорить про активний внутрішньочеревний процес згортання. Відповідно при перитонеовенозному шунтуванні, внутрішньовенній реінфузії асцитичної рідини фібриноліз, спричинений наявністю активаторів плазміногену, зумовлює системну коагулопатію. Також відзначається високий рівень оклюзії шунта. У багатоцентровому дослідженні не виявлено переваг шунтування порівняно з парацентезом незалежно від застосування діуретиків. Ефект контролю асциту через місяць після шунтування був дещо кращим, але показник виживання виявився нижчим. Через рік ефективність лікування та показник виживання були приблизно однаковими в обох групах хворих.

Усі ці дані суттєво обмежують показання до перитонеовенозного шунтування, яке багатьма дослідниками не рекомендується взагалі. На сьогодні воно умовно показано хворим з рефрактерним асцитом, які через різні причини не є кандидатами на трансплантацію або більш радикальні хірургічні втручання і яким немає можливості проводити повторні лапароцентези — рубці передньої черевної стінки, спайкова хвороба, віддалене проживання від лікувального закладу та ін. [5, 8, 71, 140, 141].

Перитонео-сечоміхурове шунтування. Система *alfarump* (автоматична низькопоточна асцитична помпа) являє собою повністю імплантовану насосну систему з живленням від батареї, імплантованої підшкірно в черевну стінку, яка аспірує і транспортує асцитичну рідину через підшкірний катетер в сечовий міхур, де вона виводиться з організму природним шляхом при сечовипусканні (рис. 19*).

Насос (помпа) містить батарею, що перезаряджається, і з'єднаний з перитонеальним катетером і катетером сечового міхура. Процедура імплантації може бути проведена під місцевою чи загальною анестезією. Помпу розташовують підшкірно, під реберним краєм (переважно з правого боку) для зручності (рис. 20*). Після імплантації взаємодія пацієнта з системою *alfarump* є мінімальною. При розрядженні пацієнт самостійно заряджає насосну систему бездротовим способом через шкіру, тримаючи зарядний пристрій над помпою. Під час заряджання дані системи передаються на зарядний пристрій і можуть бути доступні

лікарю під час контрольних візитів. У разі потреби налаштування можуть бути змінені.

Вбудовані в помпу датчики контролюють внутрішньочеревний тиск і тиск у сечовому міхурі, щоб зупинити роботу помпи у разі відсутності асциту або повного сечового міхура. За добу можна видалити до 4 л асцитичної рідини.

Перевагою перитонео-сечоміхурового шунтування перед перитонеовенозним є перерозподіл асцитичної рідини в сечовий міхур, а не в кровотік, з чим пов'язана менша кількість системних ускладнень. При цьому на віддалених результатах та летальності це не позначається. Відповідно, показанням до перитонео-сечоміхурового шунтування є наявність рефрактерного асциту у хворих, які з різних причин не є кандидатами на трансплантацію, за умови відсутності тяжких супутніх захворювань [5, 7, 35, 141, 142–144].

При реінфузії асцитичної рідини після ультрафільтрації в кров хворого повертається очищений концентрат, що містить у 2–4 рази більше білка, ніж у асцитичній рідині. До того ж реінфузована асцитична рідина, яка піддавалася ультрафільтрації, має виражені діуретичні та імуномодуючі ефекти. Аналогічні ефекти визначаються за попередньої сорбції асцитичної рідини. Поєднання реінфузії та лапароцентезу дозволяє збільшити інтервал між процедурами парацентезу та поліпшити якість життя пацієнтів [8].

Молекулярна адсорбуюча рециркулююча система (МАРС) — «штучна печінка», розроблена у 1990-х роках для забезпечення детоксикаційної функції печінки за її недостатності. МАРС комбінує два методи — діалізу та адсорбції. Система складається із трьох контурів: кров'яний, альбуміновий, діалізний. Кров пацієнта протікає через діалізатор, де донорський альбумін фіксує на собі токсичні речовини від альбуміну крові пацієнта. У процесі рециркуляції він очищається від водорозчинних і жиророзчинних токсинів за допомогою діалізу та адсорбентів (як такі використовуються аніонообмінна смола та активоване вугілля), після чого альбумін повторно потрапляє в діалізатор. На відміну від інших екстракорпоральних систем гемокорекції МАРС ефективно видаляє як водорозчинні (сечовина, креатинін, аміак), так і альбумінзв'язані (жовчні кислоти, білірубін, ароматичні амінокислоти, триптофан, жирні кислоти з коротким і довгим ланцюгом, бензодіазепіноподібні субстанції), токсичні речовини, які не можуть бути виведені нирками та накопичуються в організмі. Тому основним показанням для її використання є наявність печінково-ниркової недостатності. Вираженість клінічних проявів при цьому знижується вже на першу добу після процедури.

Ефективність використання МАРС у хворих з асцитом визначається можливістю корекції гемодинамічних порушень при декомпенсації ЦП. Низка досліджень показала, що використання МАРС-терапії супроводжується зниженням частоти серцевих скорочень на 5,3 %, підвищенням середнього артеріального тиску на 4,4 %, зниженням серцевого викиду на 8,7 % і, як наслідок, підвищенням загального периферичного судинного опору в середньому на 12 %. Позитивна динаміка зберігалася протягом усього періоду спостереження. Тобто МАРС-терапія є патогенетичним методом лікування та може бути методом вибору у хворих з ЦП, ускладненим асцитом [11].

Методи, які застосовувалися раніше для корекції плазматому, — *дуктоліз грудної протоки* у поєднанні з перев'язкою лівої внутрішньої яремної вени; *накладання лімфовенозного анастомозу на ший*; *лімфогенна стимуляція портальної перфузії печінки* після катетеризації круглої зв'язки печінки; *екстраперитонізація печінки* — визнані неефективними і зараз не використовуються.

Транс'югулярне портосистемне шунтування (*transjugular intraghepatic portosystemic shunt — TIPS*). Транс'югулярний внутрішньопечінковий портокавальний шунт являє собою металевий стент, вміщений ендovasкулярною технікою між внутрішньопечінковими частинами ворітної та печінкової вен, створюючи таким чином неселективний портокавальний анастомоз (рис. 21*).

Оскільки підвищений портальний тиск — один з факторів, що роблять внесок у патогенез асциту, використання TIPS є обґрунтованим у лікуванні рефрактерного асциту. За гемодинамічними показниками TIPS можна порівняти з селективними портокавальними анастомозами, і він дозволяє знизити тиск у ворітній вені в середньому на 50 %. Відзначаються переваги транс'югулярного портосистемного шунтування перед великим лапароцентезом при асциті. У більшості досліджень технічний успіх досягається у 93–100 % випадків, контроль над перебігом асциту отримано у 27–92 %, повне припинення — у 75 % випадків [1, 9, 13, 26, 106, 145, 146].

Однак про будь-які переваги щодо тривалості життя при встановленні TIPS не повідомлялося. Незважаючи на ефективність транспечінкового шунтування у зниженні ворітного тиску, воно, як і хірургічні портокавальні анастомози, погіршує печінковий та спланхнічний кровотік, сприяє збільшенню тиску в легеневій артерії, що може призвести до набряку легень та серцевої недостатності. Як і при хірургічному портокавальному шунтуванні, зниження портальної перфузії при TIPS призводить до частого розвитку помірної та тяжкої печінкової енцефа-

лопаті, яка зустрічається більш ніж у 25 % (10–50 %) пацієнтів; ризик вищий у хворих старше за 60 років. До того ж висока частота стенозу та оклюзії стента може повністю нівелювати позитивні ефекти транспечінкового шунтування. Відповідно, основні протипоказання до внутрішньопечінкового стентування включають застійну серцеву недостатність (ЦВТ > 20), тяжку портопупльмонарну гіпертензію, виражену трикуспідальну регургітацію, гіпербілірубінемію (білірубін > 3 мг/дл (270 моль/л)), внутрішньопечінкове розширення жовчних проток, полікістоз печінки. Відносними протипоказаннями є гепатома, особливо центрального розташування, обструкція всіх печінкових вен, тромбоз ворітної вени, виражена коагулопатія, тромбоцитопенія менше за 20 тис/мл, помірна легенева гіпертензія, печінкова енцефалопатія, літній вік. Як і оперативне шунтування, транспечінкове стентування не рекомендується з профілактичною метою [11, 34, 143–146].

Оскільки дослідження з TIPS продовжуються, удосконалюється методика маніпуляції (відзначені переваги стентування через ліву гілку портальної вени проти правої), поліпшуються конструкції самих стентів (спеціальні покриття — polytetrafluoroethylene, PTFE, менший діаметр), то можна очікувати і поліпшення результатів лікування, відповідно, розширення показань до транспечінкового портокавального шунтування. Окремі автори вказують на перспективність комбінації TIPS із використанням вазоконстрикторів при лікуванні асциту [13, 106, 147, 148].

Емболізація печінкової артерії (ЕПА). У 60–70-х роках 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, тоді як у хворих на ЦП можна перев'язувати і власне печінкову артерію без ризику для життя пацієнта, і саме при такому варіанті лігування спостерігається терапевтичний ефект [149, 150].

Початкові уявлення про механізми дії перев'язки або емболізації печінкової артерії пов'язані з теорією внутрішньопечінкового артеріо-портального шунтування при ЦП. Передбачалося, що деартеріалізація печінки при цьому призводить до усунення «гідродинамічного затвора», поліпшення портальної перфузії та зниження синусоїдальної гіпертензії. У подальшому Н. Demachi та співавт. (1995) в експерименті встановили, що емболізація печінкової артерії призводить до збільшення мережі спеціальних судин, які автори назвали портоартеріальними шунтами. Саме з їх розвитком пов'язувалась добра переносимість деартеріалізаційних втручань при цирозі печінки (рис. 22*).

Тобто емболізація печінкової артерії спрямована на деартеріалізацію печінки з «порталізацією» печінкового кровотоку, наслідком чого є збільшення портальної перфузії, що забезпечує до того ж часткову портальну декомпресію, що підтверджується зниженням індексу застою у ворітній вені.

Таким чином, емболізація власної печінкової артерії є патогенетично обґрунтованим втручанням. Умовами для виконання емболізації печінкової артерії є розширення стовбура печінкової артерії зі збільшенням лінійної та об'ємної швидкостей. Основним показанням до ЕПА при ЦП є наявність резистентного асциту. Протипоказаннями — активний цитоліз, тромбоз ворітної вени, печінково-ниркова недостатність, тривала стійка артеріальна гіпотензія [151–154].

Емболізація селезінкової артерії (ЕСА). Низка авторів для лікування асциту пропонують емболізацію селезінкової артерії. Показано, що зменшення припливу селезінкової крові до ворітної вени сприяє зниженню в ній тиску в середньому на 20 %, з чим пов'язаний позитивний вплив на перебіг набряково-асцитичного синдрому. Додатковий позитивний ефект проявляється підвищенням кількості клітин периферичної крові — тромбоцитів та лейкоцитів. Однак негативними моментами є значна частота незадовільних результатів у віддаленому періоді, що пояснюється нетривалим декомпресійним ефектом емболізації селезінкової артерії внаслідок її реканалізації, формування колатералей до селезінки. При виконанні маніпуляції в декомпенсованій стадії ЦП можливі тяжкі ускладнення у вигляді абсцесу селезінки, сепсису, портального тромбозу, пневмонії, що ведуть до високої летальності (до 7–12 %). Навіть при парціальній емболізації ступінь інфаркту селезінки становить від 50 до 70 % обсягу селезінки. Збільшення припливу артеріальної крові до печінки при ЕСА, що деякими авторами вважається позитивним моментом, при неусуненому блоці ворітного кровотоку веде до ще більшого підвищення тиску в портальній системі [99, 106, 155, 156]. Таким чином, емболізація селезінкової артерії не є патогенетично обґрунтованим втручанням і не може використовуватися як самостійний метод лікування синдрому портальної гіпертензії у хворих на ЦП.

Спленектомія. Гемодинамічна роль спленомегалії при ЦП визначається збільшеним обсягом селезінкового кровотоку, що досягає величин, які в 3–6 разів перевищують нормальні показники. І збільшення ворітного тиску є не причиною, а одним із наслідків спленомегалії, що обумовлює її гемодинамічну роль у розвитку синдрому ПГ — невідповідності портальної перфузії печінки обсягу воротної крові, що

до неї надходить. Спленектомія зменшує приплив крові до портальної системи, викликаючи зниження ворітного тиску в середньому на 40–60 %. При цьому відзначається збільшення портальної перфузії печінки і, як наслідок, поліпшення функціональних проб печінки та показників периферичної крові. У багатьох пацієнтів після спленектомії має місце облітерація варикозних вен шлунка та зменшення ступеня розширення варикозних вен стравоходу, що дозволяє безпечно провести у подальшому ендоскопічне лікування. Після спленектомії відзначається стійке зникнення асциту. Спленектомію можна здійснити у хворих з декомпенсованим перебігом цирозу печінки, що підтверджується практично відсутністю летальності в післяопераційному періоді.

Великою проблемою, пов'язаною зі спленектомією, є можливий розвиток тромбозу в портальній вені. Низка досліджень свідчить про частоту тромбозу в межах 36–40 %. Найбільш високі показники були першого тижня після операції. Причинами називають виражений тромбоцитоз та зниження швидкості ворітного кровотоку в ранньому післяопераційному періоді. Після публікацій результатів дослідження про безпеку та ефективність використання антикоагулянтів при тромбозі ворітної вени у хворих на ЦП деякі автори рекомендують профілактичне призначення антикоагулянтів і після спленектомії. При цьому частота тромбозу ворітної вени знижується до 4 % [9, 13, 111, 157–162].

Трансплантація. Розвиток асциту асоціюється зі смертністю 50 % у межах двох років після встановлення діагнозу. Як тільки асцит стає рефрактерним до лікарської терапії, 50 % пацієнтів помирають протягом 6 місяців. Лапароцентез, хірургічні методи корекції ворітного тиску не поліпшують віддаленого виживання без трансплантації у більшості хворих. Тому при розвитку у пацієнта з цирозом асциту необхідно вирішувати питання про можливість пересадки печінки як радикального методу лікування [9, 10, 13, 163].

Таким чином, виникнення діуретикорезистентного асциту характеризує декомпенсацію перебігу цирозу печінки з низьким виживанням. Лікування рефрактерного асциту є складним завданням, зумовленим різноманітністю патогенетичних механізмів його розвитку. Застосування комплексного підходу до корекції асциту дозволяє поліпшити результати лікування та продовжити життя таких пацієнтів. При цьому такі нові напрямки, як антикоагулянтна терапія, корекція синусоїдальної дисфункції, перитонео-сечоміхурове шунтування, емболізація печінкової артерії, спленектомія, потребують подальшого вивчення. ■

СПОНТАННИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ ПЕРИТОНІТ

Спонтанний бактеріальний перитоніт — це розвиток мономікробного інфікування асцитичної рідини за відсутності суміжних джерел інфекції. Поширеність СБП у госпіталізованих пацієнтів із цирозом та асцитом варіює від 10 до 30 %. Коли цю патологію було вперше описано, смертність перевищувала 90 %. Сьогодні при ранній діагностиці та негайній терапії внутрішньолікарняна смертність становить близько 20 %. Тривалість річного виживання після епізоду СБП становить 30–50 %, дворічного — трохи більше за 25–30 %.

Діагностика. Клінічна симптоматика СБП включає розлитий біль у животі різної інтенсивності, без чіткої локалізації, лихоманку та наростання печінкової енцефалопатії без видимих провокуючих факторів. У 8–10 % пацієнтів визначається позитивний симптом подразнення очеревини. Ригідність черевних м'язів рідко трапляється при напруженому асциті. Гарячка при СБП відзначається у 50 % хворих, нерідко температура тіла підвищується лише до субфебрильних цифр. У 10–15 % пацієнтів виникають блювання, діарея, ознаки парезу кишечника. У низки хворих захворювання проявляється ознаками септичного шоку із вираженою гіпотензією, тахікардією, олігурією.

Разом з тим у 10–33 % хворих початкова симптоматика відсутня, і захворювання виявляють випадково при дослідженні асцитичної рідини. Це може бути пов'язано з тим, що зазвичай у таких хворих переважає клініка печінкової енцефалопатії, що пригашує іншу симптоматику.

До основних факторів, що сприяють інфікуванню асциту, відносять тяжку печінкову дисфункцію, інфекцію сечовивідних шляхів, лікарські маніпуляції (сечовий, внутрішньовенний катетер та/або перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії) на тлі шлунково-кишкової кровотечі, кишкового дисбіозу, надлишкового бактеріального росту та інших патогенетичних моментів, що призводять до декомпенсації ЦП.

Усім пацієнтам із підозрою на СБП рекомендується обов'язкове проведення діагностичного парацентезу.

Аналіз асцитичної рідини. Діагноз СБП підтверджується, якщо вміст нейтрофілів в асцитичній рідині перевищує 250 клітин/ мм^3 ($0,25 \times 10^9/\text{л}$) за відсутності септичного інтраабдомінального вогнища. Кордон в 250 нейтрофілів/ мм^3 має високу чутливість, тоді як межа в 500 нейтрофілів/ мм^3 має більш високу специфічність. У пацієнтів з геморагічним асцитом (супутнє злоякісне новоутворення, травматизація при парацентезі) із вмістом еритроцитів в асцитичній рідині понад $10\,000/\text{мм}^3$ робиться корекція на наявність крові (мінус 1 нейтрофіл на кожен 250 еритроцитів). Історично підрахунок нейтрофілів проводять мікробіологи при звичайній мікроскопії, оскільки електронний метод не точний за відносно низьких, але патологічних рівнів нейтроцитозу в асцитичній рідині.

Культуральне (мікробіологічне) дослідження асцитичної рідини. Пацієнти з культурально негативним нейтрофільним асцитом (число нейтрофілів > 250 клітин/ мм^3) мають такі ж клінічні прояви, як і з культурально позитивним СБП. Оскільки обидві групи хворих асоціюються із високою смертністю, їх лікування проводять однаково. Деякі пацієнти мають мономікробний бактеріальний асцит, при якому культуральне дослідження є позитивним, але вміст нейтрофілів в асцитичній рідині не перевищує норму. Такі випадки трапляються досить часто, і мікрофлора, як правило, самоелімінується захисними силами організму. За відсутності симптоматики позитивну культуру до уваги не беруть, але рекомендується проведення повторного культурального дослідження. За наявності клініки асцитична рідина має культивуватися разом із кров'ю до ініціювання призначення антибактеріальних препаратів.

Вторинний бактеріальний перитоніт може бути запідозрений при отриманні в досліджуваній асцитичній рідині полімікробної культури у поєднанні з нейтрофілами понад $250/\text{мм}^3$. Цей варіант інфікування виникає у разі гострої хірургічної патології органів черевної порожнини або ятрогенного пошкодження кишечника при парацентезі. Для діагностики вторинного перитоніту запропоновано багато лабораторних методів, зокрема визначення білка, глюкози, лактатдегідрогенази, канцерембріонального антигену та лужної фосфатази в асцитичній рідині, проте найбільшу практичну цінність становлять рентгенографія або комп'ютерна томографія органів черевної порожнини. Таким пацієнтам потрібне хірургічне втручання за ургентними показаннями.

Лікування. У всіх пацієнтів із СБП слід розглядати можливість направлення на трансплантацію печінки.

Антибактеріальна терапія. Найбільш частими мікроорганізмами, ізольованими від пацієнтів із СБП, були кишкова паличка (*Escherichia*

coli), грампозитивні коки (в основному стрептококи) та ентерококи. Ці збудники відповідальні за близько 70 % всіх випадків СБП. З антибіотиків найбільше досліджено цефотаксим, оскільки він перекидає 95 % флори, ізольованої з асцитичної рідини. Ефективність 5- та 10-денного лікування цефотаксимом однакова; низькі дози (2 мг 2 рази на день) за ефективністю не поступаються вищим дозам (2 мг 4 рази на день). З цефотаксимом щодо ефективності лікування СБП можна порівняти інші цефалоспори (цефтріаксон, цефтазидим) та амоксицилін/клавуланат. У пацієнтів без суб'єктивних симптомів СБП та за відсутності парезу кишечника можна використовувати антибіотики призначенням *per os*. У цьому випадку при нормальній нирковій функції раціонально застосування ципрофлоксацину (750 мг 2 рази на день) або амоксициліну/клавуланату (1000/200 мг 3 рази на день).

Введення альбуміну при СБП. Розвиток ниркової недостатності зустрічається у 30 % пацієнтів із СБП і є одним із найпотужніших предикторів смертності при цій патології. У низці досліджень показано, що цефотаксим + альбумін поліпшують виживання та знижують частоту розвитку ниркової недостатності. Рекомендується початкове введення 1,5 г альбуміну/кг маси тіла протягом перших шести годин, після чого 1 г/кг протягом наступних 3 днів.

Оцінка ефективності лікування. Європейське товариство з вивчення асциту рекомендує повторне дослідження асцитичної рідини через 2 дні. Ефективність лікування визначають за зникненням клінічної симптоматики та зменшенням кількості нейтрофілів в асцитичній рідині понад 25 % від вихідних даних. При неефективності лікування потрібне додаткове обстеження, на час якого рекомендується замінити антибіотик згідно з результатами чутливості мікроорганізмів.

Профілактика. З огляду на те, що повторні епізоди СБП відзначаються у 70 % хворих і є предиктором високої смертності, ці пацієнти повинні бути включені в лист очікування трансплантації печінки. Таким хворим рекомендується тривала профілактика інфікування асциту препаратами групи фторхінолонів (норфлоксацин, ципрофлоксацин). Препаратом вибору вважається норфлоксацин у дозі 400 мг 2 рази на добу *per os* або через назогастральний зонд протягом мінімум 7 днів [4, 7, 11, 97]. ■

Печінковий гідроторакс (ГТ) визначається як скупчення транссудативної рідини в плевральній порожнині об'ємом більше ніж 500 мл у хворих на цироз печінки без супутніх серцевих та легеневих захворювань. Поширеність ГТ при цирозі печінки становить 4–12 %. У більшості випадків, 73–85 %, печінковий гідроторакс розвивається з правого боку, у 13–17 % — з лівого та у 2–10 % — білатерально. У 9 % не було клінічного асцити. ГТ може ускладнюватися інфікуванням з розвитком спонтанної бактеріальної емпієми (СБЕ) та дихальною недостатністю. Розвиток ГТ у хворого на цироз асоційований зі зниженням тривалості життя до 8–12 міс. Смертність через 90 днів після госпіталізації з ГТ становить 74 %, незважаючи на середній ступінь тяжкості за даними MELD (Model of Endstage Liver Disease).

Патогенез. Запропоновано різні механізми для пояснення розвитку печінкового гідротораксу.

Основною причиною вважається трансміграція асцитичної рідини через невеликі дефекти діафрагми, вроджені або набуті, що з'єднують черевну та грудну порожнини. Сприяючими факторами є підвищений внутрішньочеревний тиск, негативний внутрішньогрудний тиск під час вдиху, травма, тривалий постільний режим. Доведено, що отвори в сухожильній частині діафрагми покриті очеревиною та багаті на так звані блістери, де асцитична рідина акумулюється внаслідок підвищеного внутрішньочеревного тиску. Зрештою блістери можуть розриватися з утворенням мікроскопічних дефектів. Відбувається перехід рідини з черевної порожнини через ці отвори, причому у пацієнтів зазвичай діагностується мінімальний чи незначний асцит. Рідина в плевральній порожнині накопичуватиметься, якщо її потік перевищуватиме абсорбційні властивості плеври. Підтвердженням цієї теорії є результати досліджень, які показують, що ін'єкція радіоміченої речовини, барвника, повітря або CO_2 у черевну порожнину хворим з печінковим гідротораксом призводить до швидкого переміщення цих субстанцій з черевної порожнини в плевральний простір. Крім того, дослідження при автопсії у хворих з печінковим ГТ підтверджують наявність мікроскопічних (0,03–1,2 мм) дефектів сухожильної частини

діафрагми, більше праворуч. Подібний механізм може пояснювати випадки печінкового гідротораксу без асцити.

Залежно від наявності дефектів діафрагми та їх виду виділяють чотири морфологічні типи: тип I — немає дефектів; тип II — «пухирі» на діафрагмі; тип III — розрізнені дефекти (фенестрації) у діафрагмі; тип IV — множинні щілини у діафрагмі. «Пухирі» зазвичай мають діаметр 1–2 см. III тип дефектів з'являється, як правило, в тих же місцях. Вони округлої або овоїдної форми з інфільтрованими краями і складаються з фенестрацій та розірваних «пухирів». Лімфатичні судини у дефектах III типу можуть бути контрастовані за допомогою ін'єкції метиленового синього через черевну стінку. Просочування рідини через дефекти IV типу можна відзначити вже через 10 хвилин після дренування плеврального випоту.

Залежно від розміру трансдіафрагмальних дефектів вони можуть бути розділені також на чотири варіанти. Перший варіант — великі дефекти. Газ і рідина вільно проникають із черевної порожнини в грудну та назад. Може формуватися гідропневмоторакс. Другий варіант — дрібні дефекти. Рідина просочується, але газ — ні. Формується односпрямований канал, що запобігає дренуванню гідротораксу в черевну порожнину. Третій тип — ще менші дефекти. Негативний тиск у плевральній порожнині сприяє проникненню в неї асцитичної рідини. Коли обсяг асцити менший за обсяг плевральної порожнини, гідроторакс проявляється без асцити. Четвертий варіант — найменші дефекти. Газ та рідина не проходять вільно через отвір у плевральну порожнину. Але плевральна рідина може повернутися до черевної порожнини внаслідок гравітації. При цьому типі ГТ швидко зменшується після дренування асцити.

Діагностика. Рентгенографія грудної клітки (рис. 23).

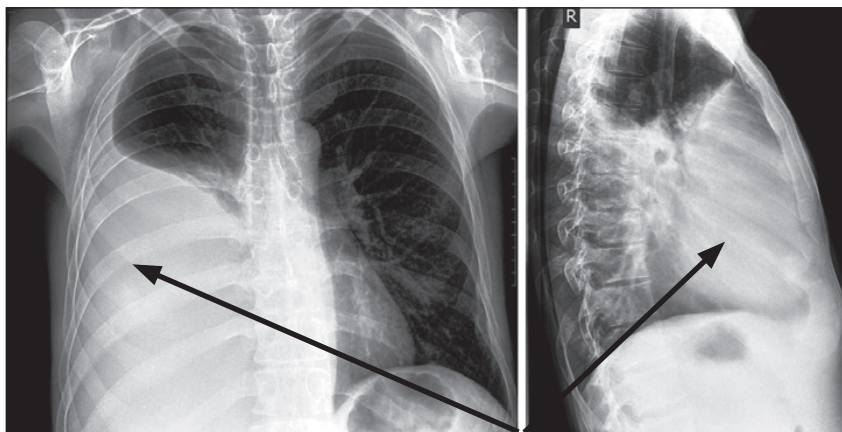
Ультразвукове дослідження плевральної порожнини (рис. 24).

Комп'ютерна томографія легенів (рис. 25).

Діагностичний торакоцентез. Діагностичний торакоцентез слід проводити у пацієнтів з плевральним випотом, що вперше виник, ізольованим лівостороннім плевральним випотом, плевральним випотом за відсутності асцити або у пацієнтів, яких госпіталізовано з ускладненим перебігом гідротораксу — дихальною недостатністю або симптомами інфекційного плеврити.

Плевральна рідина при цирозі печінки аналогічно асцити є трансудатом, але є деякі відмінності внаслідок різних механізмів абсорбції з плевральної та черевної порожнин.

Аналіз плевральної рідини. Як і при асциті, для діагностичних цілей відбирають 10–20 мл вмісту. Інтерпретація аналізів плевральної рідини



**Рисунок 23. Рентгенографія. Хворий П., 39 років.
Цироз печінки, гідроторакс**

при печінковому неускладненому гідротораксі включає наступні характеристики:

- кількість поліморфноядерних клітин < 250 клітин/мл;
- концентрація білка < 25 г/л;
- співвідношення концентрації білка в плевральній рідині та сироватці $< 0,5$;

- співвідношення концентрації лактатдегідрогенази у плевральній рідині та сироватці $> 0,6$;

- співвідношення концентрації білірубину в плевральній рідині та сироватці $< 0,6$;

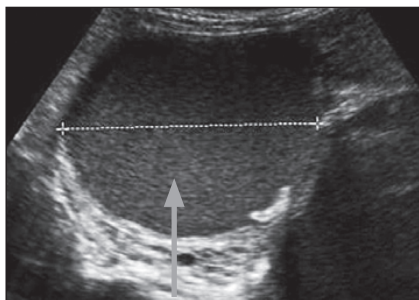
- градієнт концентрації альбуміну в плевральній рідині та сироватці — сироватково-плевральний градієнт альбуміну (СПГА) $> 11,0$ г/л;

- рН $> 7,4$;

- рівень глюкози відповідає сироватковому.

При випоті в плевральній порожнині внаслідок інфекційно-запальних процесів у легенях, серцевій недостатності, злоякісних новоутвореннях або панкреатиті СПГА буде менше за 11,0 г/л.

Характеристика плеврального випоту при спонтанній бактеріальній емпіємі аналогічна спонтанному бактеріальному перитоніту — наявність понад 250 нейтрофілів/мм³ з позитивною культурою плевральної



**Рисунок 24. УЗД. Хворий П., 39 років.
Цироз печінки, гідроторакс**

рідини або понад 500 нейтрофілів/мм³ за відсутності позитивної культури.

Інструментальна діагностика. Дефекти діафрагми можна виявити за допомогою сцинтиграфії, магнітно-резонансної томографії або кольорового ультразвукового доплерівського дослідження.

Лікування. Трансплантація печінки є основним радикальним методом вибору для пацієнтів із рефрактерним печінковим гідротораксом. Інші методи є паліативними втручаннями.

Лікування ГТ першої лінії складається з обмеження прийому солі та призначення діуретиків, критерій та контроль яких відповідають такому при асциті. У більшості хворих зменшуються і асцит, і гідроторакс. Додатково рекомендується призначення терліпресину та альбуміну.

Терапевтичний торакоцентез — найефективніший метод усунення великого плевриту. Він є простою та оптимальною процедурою для усунення задишки у хворих з плевритом більше за 2 літри, рецидивуючим або рефрактерним гідротораксом, за відсутності відповіді на діуретики. У пацієнтів з адекватним натрійурезом (концентрація натрію сечі > 30 ммоль/л) терапевтичний торакоцентез із подальшим застосуванням діуретиків призводить до повної ліквідації гідротораксу. Однак у хворих з вираженою затримкою натрію (концентрація сечі натрію < 10 ммоль/л) ця маніпуляція потребує частого повторення (кожні два тижні). Рекомендується видаляти не більше двох літрів плевральної рідини, тому що існує ризик посилення набряку легень або гіпотензії. Після торакоцентезу рекомендується продовжити прийом діуретиків.

Ускладнення торакоцентезу. Можливі ускладнення включають біль у місці пункції, пневмоторакс, емпієму, інфікування м'яких тканин, кровотечу (гематома, гемоторакс, гемоперитонеум), повітряну емболію, пошкодження печінки або селезінки, підшкірну емфізему, набряк легень через швидке видалення рідини. Якщо торакоцентез потрібний кожні 2–3 тижні, ця категорія хворих вважається рефрактерною до

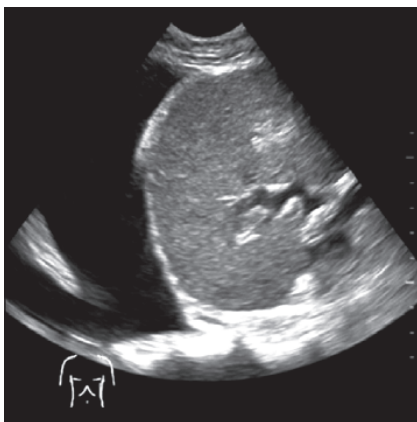


Рисунок 25. КТ легенів. Хворий П., 39 років. Цироз печінки, гідроторакс

терапії. При цьому повторний торакоцентез не рекомендується через значне зростання ризику ускладнень. Крім того, можлива значна втрата білка та електролітів. У такому випадку необхідний активніший підхід з використанням хірургічних методів лікування рефрактерного печінкового гідротораксу, як і при асциті.

Торакостомія (постійне плевральне дренування). Показанням до встановлення постійного катетера в плевральну порожнину є рецидивуючий ГТ у пацієнтів, які перебувають у списку очікування на трансплантацію печінки (рис. 26*). Як самостійний метод небажаний унаслідок небезпеки тяжких ускладнень.

Транс'югулярне портосистемне шунтування. При рефрактерному гідротораксі або при ускладненнях діуретичної терапії окремі автори рекомендують процедуру портосистемного стентування, показання та протипоказання до якої аналогічні таким при рефрактерному асциті.

Плевродез (pleurodesis) — метод, який полягає в усуненні простору між парієтальною та вісцеральною плеврою введенням у плевральну порожнину склерозуючих засобів. Показанням до плевродезу є рецидивуючий перебіг ГТ після торакоцентезу при протипоказаннях до внутрішньопечінкового портосистемного стентування.

У більшості присвячених цій проблемі публікацій плевродез створювався хімічним впливом на вісцеральний та парієтальний листки плеври речовинами, що викликають їхнє асептичне запалення та адгезію. Подразники вводилися в плевральну порожнину через канюлю після торакоцентезу або під час торакоскопії. Найчастіше застосовувалися тальк, тетрациклін, доксициклін, блеоміцин, повідон-йод та піцибаніл (ОК-432) з міноцикліном і без нього. Перевага надається водному розчину повідон-йоду (10 мл розводиться в 50 мл фізіологічного розчину). Введення склерозантів краще здійснювати після видалення асциту з черевної порожнини та трансудату з плевральної.

Ефективність плевродезу під час огляду через 3 місяці становить загалом 72 %, незалежно від склерозанта. Ефективність тим вища, чим менша початкова кількість випоту. У 32 % пацієнтів, у яких відзначався рецидив ГТ, була потрібна повторна процедура, яка була успішною у 67 % з них.

Неефективність плевродезу, що має місце у більш ніж третини пацієнтів, пов'язана зі швидким накопиченням трансудату, через що не встигає розвинути зрощення між парієтальною та вісцеральною плевральними поверхнями. Крім того, після процедури можливі ускладнення у вигляді лихоманки, болю в грудях, емпієми, пневмонії, ранової інфекції.

Впровадження відеоасистованих торакальних операцій (VATS, video-assisted thoracoscopic surgery) розширило можливості лікування хворих з рефрактерним ГТ. Вони дозволяють виконати не тільки хімічний, а й комбінований плевродез, що поєднує методи хімічного, механічного та термічного впливу на плевру — аргонплазмову коагуляцію, закриття дефектів діафрагми фібриновим клеєм, їх ушивання або пластику синтетичним матеріалом. При цьому має враховуватись тип дефектів діафрагми. У разі локалізованих дефектів (тип II та III) можливе первинне накладання швів. При IV типі (дифузне просочування рідини) тільки зашивання або повторний плевродез неефективні.

Плевровенозне шунтування. 1997 року S. Park et al. повідомили про ефективне тривале застосування плевровенозного шунта Денвера (Denver) при лікуванні печінкового гідротораксу. Гідроторакс при цьому ефективно контролюється лише кількома хвилинами щоденного функціонування. Повне видалення плевральної рідини не рекомендується, оскільки можливі плевральний больовий синдром, небезпека повітряної емболії.

Низка авторів відзначають, що плевровенозний шунт неефективний у лікуванні печінкового гідротораксу без асцити, тому що тиск у плевральній порожнині нижчий, ніж у центральній вені. Спостерігаються інші побічні ефекти: синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, інфекційні ускладнення, що також обмежує застосування методу [5–7, 76, 154]. ■

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Caraceni, P., Abraldes, J. G., Ginès, P., Newsome, P. N., & Sarin, S. K. (2021). The search for disease-modifying agents in decompensated cirrhosis: From drug repurposing to drug discovery. *Journal of hepatology*, 75 Suppl 1, S118–S134. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.024>.
2. Engelmann, C., Clària, J., Szabo, G., Bosch, J., & Bernardi, M. (2021). Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *Journal of hepatology*, 75 Suppl 1(Suppl 1), S49–S66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.002>.
3. Ripoll, C., Ibáñez-Samaniego, L., Neumann, B., Vaquero, J., Greinert, R., Bañares, R., & Zipprich, A. (2022). Evaluation of the definition of hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology communications*, 6(12), 3528–3538. <https://doi.org/10.1002/hep4.2102>.
4. Wong, Y. J., Kumar, R., Chua, Y. J. J., & Ang, T. L. (2021). Long-term albumin infusion in decompensated cirrhosis: A review of current literature. *World journal of hepatology*, 13(4), 421–432. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i4.421>.
5. Biggins, Scott W.; Angeli, Paulo; Garcia-Tsao, Guadalupe; Ginès, Pere; Ling, Simon C.; Nadim, Mitra K.; Wong, Florence; Kim, W. Ray (2021). Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 74(2), 1014–1048. <https://doi.org/10.1002/hep.31884>.
6. Olson, J. C. (2020). Palliative Interventions in Patients With Cirrhosis With Refractory Ascites and Hepatic Hydrothorax: Who, What, and When? *Clinical liver disease*, 16(2), 63–65. <https://doi.org/10.1002/cld.953>.
7. Singh, V., De, A., Mehtani, R., Angeli, P., Maiwall, R., Satapathy, S., Singal, A. K., Saraya, A., Sharma, B. C., Eapen, C. E., Rao, P. N., Shukla, A., Shalimar, Choudhary, N. S., Alcantara-Payawal, D., Arora, V., Aithal, G., Kulkarni, A., Roy, A., Shrestha, A., ... Sarin, S. K. (2023). Asia-Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease. *Hepatology international*, 17(4), 792–826. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10536-7>.
8. Yoshiji, H. (2023). Management of cirrhotic ascites: Seven-step treatment protocol based on the Japanese evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 10.1111/hepr.13937. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/hepr.13937>.
9. Henderson, J. M., & Anderson, C. D. (2020). The Surgical Treatment of Portal Hypertension. *Clinical liver disease*, 15(Suppl 1), S52–S63. <https://doi.org/10.1002/cld.877>.
10. Van Huis, A., & Loy, V. (2019). Myth: Liver Transplant Provides a Cure for Liver Disease. *Clinical liver disease*, 13(6), 154–157. <https://doi.org/10.1002/cld.770>.
11. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Xu, X., Duan, Z., Ding, H., Li, W., Jia, J., Wei, L., Linghu, E., & Zhuang, H. (2019). Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis. *Hepatology international*, 13(1), 1–21. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-09923-2>.

12. Bosch, J., & Iwakiri, Y. (2018). The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatology international*, 12(Suppl 1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9827-9>.
13. Bosch, J. (2020). Portal Hypertension and Cirrhosis: From Evolving Concepts to Better Therapies. *Clinical liver disease*, 15(Suppl 1), S8–S12. <https://doi.org/10.1002/cld.844>.
14. McConnell, M., Iwakiri, Y. (2018). Biology of portal hypertension. *Hepatology international*, 12 (Suppl 1), 11. doi.org/10.1007/s12072-017-9826.
15. Тугушев, А.С., Черковская, О.В., Михантьев, Д.И. (2021). Оценка гемодинамических параметров печеночного и висцерального кровотока при декомпенсации цирроза печени. *Запорожский медицинский журнал*, 23(3), 363–369. <http://doi:10.14739/2310-1210.2021.3.224265>.
16. Ali, F. E., Abd El-Aziz, M. K., Sharab, E. I., & Bakr, A. G. (2023). Therapeutic interventions of acute and chronic liver disorders: A comprehensive review. *World journal of hepatology*, 15(1), 19–40. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i1.19>.
17. Frenette, C., Kayali, Z., Mena, E., Mantry, P. S., Lucas, K. J., Neff, G., Rodriguez, M., Thuluvath, P. J., Weinberg, E., Bhandari, B. R., Robinson, J., Wedick, N., Chan, J. L., Hagerty, D. T., Kowdley, K. V., & IDN-6556-17 Study Investigators (2021). Emricasan to prevent new decompensation in patients with NASH-related decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 74(2), 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.029>.
18. Gracia-Sancho, J., Caparrós, E., Fernández-Iglesias, A., & Francés, R. (2021). Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(6), 411–431. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00411-3>.
19. Königshofer, P., Hofer, B. S., Brusilovskaya, K., Simbrunner, B., Petrenko, O., Wöran, K., Herac, M., Stift, J., Lampichler, K., Timelthaler, G., Bauer, D., Hartl, L., Robl, B., Sibila, M., Podesser, B. K., Oberhuber, G., Schwabl, P., Mandorfer, M., Trauner, M., & Reiberger, T. (2022). Distinct structural and dynamic components of portal hypertension in different animal models and human liver disease etiologies. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 75(3), 610–622. <https://doi.org/10.1002/hep.32220>.
20. Maiwall, R., Pasupuleti, S. S. R., Jain, P., & Sarin, S. K. (2020). Degree of Portal and Systemic Hemodynamic Alterations Predict Recurrent AKI and Chronic Kidney Disease in Patients with Cirrhosis. *Hepatology communications*, 5(2), 293–308. <https://doi.org/10.1002/hep4.1607>.
21. Ortega-Ribera, M., Hunt, N. J., Gracia-Sancho, J., & Cogger, V. C. (2020). The Hepatic Sinusoid in Aging and Disease: Update and Advances From the 20th Liver Sinusoid Meeting. *Hepatology communications*, 4(7), 1087–1098. <https://doi.org/10.1002/hep4.1517>.
22. Wang, D., Li, M., Ling, J., Chen, S., Zhang, Q., Liu, Z., Huang, Y., Pan, C., Lin, Y., Shi, Z., Zhang, P., & Zheng, Y. (2023). Assessing the effects of aging on the liver endothelial cell landscape using single-cell RNA sequencing. *Hepatology communications*, 7(2), e0021. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000021>.
23. Ma, R., Iwakiri, Y. (2023). Lymphatic drainage dysfunction is related to clinically significant portal hypertension. *Hepatol Int*, 17, 1327–1330. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10592-z>.
24. Patidar, K. R., & Sanyal, A. J. (2016). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites in patients with high model for end-stage liver disease scores. *Clinical liver disease*, 7(4), 84–87. <https://doi.org/10.1002/cld.542>.
25. Alvarado-Tapias, E., Ardevol, A., Garcia-Guix, M., Montañés, R., Pavel, O., Cuyas, B., Graupera, I., Brujats, A., Vilades, D., Colomo, A., Poca, M., Torras, X., Guarner, C., Concepción, M., Aracil, C., Torres, F., & Villanueva, C. (2020). Short-term hemodynamic effects of

β -blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 73(4), 829–841. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.048>.

26. Niazi, M., & Abalde, J. G. (2020). Can We Add the History of the Nonoperative Therapy of Varices to Other Success Chapters of Modern Medicine? *Clinical liver disease*, 16(Suppl 1), 73–82. <https://doi.org/10.1002/cld.934>.

27. Shukla, A., Kale, A. (2023) Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a novel gutsy central neuronal mechanism. *Hepatol Int* 17, 517–518. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10514-z>.

28. Vora, R. S., & Subramanian, R. M. (2019). Hypotension in Cirrhosis. *Clinical liver disease*, 13(6), 149–153. <https://doi.org/10.1002/cld.764>.

29. Turkina, A.A., Maevskaya, M.V., Zharkova, M.S., Ivashkin, V.T. (2023). Izmeneniya strukturnykh i funktsionalnykh svoystv albumina u pacientov s dekompenirovannym cirrozom pecheni. [Changes in the structural and functional properties of albumin in patients with decompensated liver cirrhosis]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 33(1), 40–50. [in Russian]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-40-50>.

30. Bañares, R., & Bernardi, M. (2019). Long-term albumin administration in patients with decompensated cirrhosis. It is time for a reappraisal. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 39(1), 45–48. <https://doi.org/10.1111/liv.13996>.

31. Fagan, A., Gavis, E. A., Gallagher, M. L., Mousel, T., Davis, B., Puri, P., Sterling, R. K., Luketic, V. A., Lee, H., Matherly, S. C., Sanyal, A. J., Stravitz, R. T., Patel, V., Siddiqui, M. S., Asgharpour, A., Fuchs, M., Thacker, L., & Bajaj, J. S. (2023). A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study. *Journal of hepatology*, 78(2), 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.09.009>.

32. Gligorićević, N., Minić, S., & Nedić, O. (2022). Structural changes of proteins in liver cirrhosis and consequential changes in their function. *World journal of gastroenterology*, 28(29), 3780–3792. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i29.3780>.

33. Тугушев, А.С., Болгова, А.В., Ермакова, Т.В., Носов, Д.А., Чубич, Л.А. (2015). Оценка почечной дисфункции у больных циррозом печени. *Запорізький медичний журнал*, 6 (93), 48–52. <http://doi:10.14739/2310-1210.2015.6.57046>.

34. Matchett, C. L., Simonetto, D. A., Kamath P. S., et al. (2023). Renal Insufficiency in Patients with Cirrhosis. *Clinics in Liver Disease*, 27(1), 57–70. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.010>.

35. Arroyo, V., & Fernández, J. (2013). Relationship between systemic hemodynamics, renal dysfunction, and fluid retention in cirrhosis. *Clinical liver disease*, 2(3), 120–122. <https://doi.org/10.1002/cld.185>.

36. Møller, S., & Bendtsen, F. (2018). The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 38(4), 570–580. <https://doi.org/10.1111/liv.13589>.

37. Parke, C. Y., Martin, P., & Bunnapradist, S. (2015). Renal dysfunction in cirrhosis. *Clinical liver disease*, 5(6), 150–153. <https://doi.org/10.1002/cld.485>.

38. Patidar, K. R., Belcher, J. M., Regner, K. R. et al. (2023). Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US. *J Hepatology*, 79(6), 1408–1417. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.010>.

39. Campion, D., Rizzi, F., Bonetto, S., Giovo, I., Roma, M., Saracco, G. M., & Alessandria, C. (2022). Assessment of glomerular filtration rate in patients with cirrhosis: Available tools and perspectives. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 42(11), 2360–2376. <https://doi.org/10.1111/liv.15198>.

40. Curry, M. P., Vargas, H. E., Befeler, A. S., Pyrsopoulos, N. T., Patwardhan, V. R., & Jamil, K. (2023). Early treatment with terlipressin in patients with hepatorenal syndrome yields improved clinical outcomes in North American studies. *Hepatology communications*, 7(1), e1307. <https://doi.org/10.1097/01.HC9.0000897228.91307.0c>.
41. Mindikoglu, A. L., & Pappas, S. C. (2018). New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(2), 162–177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.041>.
42. Téllez, L., Ibáñez-Samaniego, L., Pérez Del Villar, C., Yotti, R., Martínez, J., Carrión, L., Rodríguez de Santiago, E., Rivera, M., González-Mansilla, A., Pastor, Ó., Bermejo, J., Bañares, R., & Albillos, A. (2020). Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. *Journal of hepatology*, 73(6), 1404–1414. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.011>.
43. John, S., & Thuluvath, P. J. (2015). Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World journal of gastroenterology*, 21(11), 3197–3205. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i11.3197>.
44. Mei, X., Li, H., Deng, G. et al. (2022). Prevalence and clinical significance of serum sodium variability in patients with acute-on-chronic liver diseases: a prospective multicenter study in China. *Hepatol Int*, 16, 183–194. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10282-8>.
45. Garbuzenko, D.V. (2018). Perspektivy antiangiogennoj terapii portalnoj gipertenzii pri cirroze pecheni. [Prospects for antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 8(5), 35–45. [in Russian]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-35-4>.
46. Gracia-Sancho, J., Marrone, G., & Fernández-Iglesias, A. (2019). Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(4), 221–234. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3>.
47. McConnell, M. J., Kostallari, E. I. S. H., Iwakiri, Y. (2023). The evolving role of liver sinusoidal endothelial cells in liver health and disease. *Hepatology*, 78(2), 649–669. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000207.
48. Simbrunner, B., Villesen, I. F., Scheiner, B. et al. (2023). Von Willebrand factor processing in patients with advanced chronic liver disease and its relation to portal hypertension and clinical outcome. *Hepatol Int*, 17, 1532–1544. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10577-y>.
49. Liu, H., Alhassan, N., Yoon, K. T., Almutlaq, L., & Lee, S. S. (2023). Oxidative stress triggers hyperdynamic circulation via central neural activation in portal hypertensive rats. *Hepatology international*, 17(3), 689–697. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10481-5>.
50. Rose, C. F., Amodio, P., Bajaj, J. S., Dhiman, R. K., Montagnese, S., Taylor-Robinson, S. D., Vilstrup, H., & Jalan, R. (2020). Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of hepatology*, 73(6), 1526–1547. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>.
51. Senzolo, M., Garcia-Tsao, G., & García-Pagán, J. C. (2021). Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Journal of hepatology*, 75(2), 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.029029>.
52. Zanetto, A., Pelizzaro, F., Campello, E., Bulato, C., Balcar, L., Gu, W., Gavasso, S., Saggiorato, G., Zeuzem, S., Russo, F. P., Mandorfer, M., Reiberger, T., Trebicka, J., Burra, P., Simioni, P., & Senzolo, M. (2023). Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in individuals with acutely decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 78(2), 301–311. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.09.005>.

53. Trieb, M., Rainer, F., Stadlbauer, V., Douschan, P., Horvath, A., Binder, L., Trakaki, A., Knuplez, E., Scharnagl, H., Stojakovic, T., Heinemann, A., Mandorfer, M., Paternostro, R., Reiberger, T., Pitarch, C., Amorós, A., Gerbes, A., Caraceni, P., Alessandria, C., Moreau, R., ... Stauber, R. E. (2020). HDL-related biomarkers are robust predictors of survival in patients with chronic liver failure. *Journal of hepatology*, 73(1), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.026>.
54. Baldassarre, M., Naldi, M., Zaccherini, G., Bartoletti, M., Antognoli, A., Laggetta, M., Gagliardi, M., Tufoni, M., Domenicali, M., Waterstradt, K., Paterini, P., Baldan, A., Leoni, S., Bartolini, M., Viale, P., Trevisani, F., Bernardi, M., & Caraceni, P. (2021). Determination of Effective Albumin in Patients with Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 74(4), 2058–2073. <https://doi.org/10.1002/hep.31798>.
55. Sharma, N., Pandey, S., Yadav, M., Mathew, B., Bindal, V., Sharma, N., Tripathi, G., Bhat, S. H., Gupta, A., Maiwall, R., Sharma, S., Sarin, S. K., & Maras, J. S. (2023). Biomolecular map of albumin identifies signatures of severity and early mortality in acute liver failure. *Journal of hepatology*, 79(3), 677–691. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.018>.
56. Bajaj, J. S. (2019). Altered Microbiota in Cirrhosis and Its Relationship to the Development of Infection. *Clinical liver disease*, 14(3), 107–111. <https://doi.org/10.1002/cld.827>.
57. Bajaj, J. S., Ng, S. C., & Schnabl, B. (2022). Promises of microbiome-based therapies. *Journal of hepatology*, 76(6), 1379–1391. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.003>.
58. Guo, G. J., Yao, F., Lu, W. P., & Xu, H. M. (2023). Gut microbiome and metabolic-associated fatty liver disease: Current status and potential applications. *World journal of hepatology*, 15(7), 867–882. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i7.867>.
59. Trebicka, J., Bork, P., Krag, A., & Arumugam, M. (2021). Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(3), 167–180. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00376-3>.
60. Yeoh, B. S., & Vijay-Kumar, M. (2023). Gut microbiota lends a helping hand to nurse liver regeneration. *Journal of hepatology*, 78(4), 681–683. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.016>.
61. Тугушев, А. С., Вакуленко, В. В., Черковская, О. В., Михантьев, Д. И., Нешта, В. В., Потапенко, П. И. (2015). Характер изменений системы гемостаза у больных циррозом печени. *ScienceRise, Medical Science*, 5/4 (10), 28–32. <http://doi: 10.15587/2313-8416.2015.43105>.
62. Gao, Z., Zhao, J., Liu, X., Li, S., Wang, M., & Gao, Y. (2021). Portal vein thrombosis associated with high 14-day and 6-week rebleeding in patients after oesophageal variceal band ligation: a retrospective, multicentre, nested case-control study. *Hepatology international*, 15(5), 1183–1195. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10224-4>.
63. Kodali, S., & Singal, A. K. (2020). Portal and Mesenteric Venous Thrombosis. *Clinical liver disease*, 16(4), 142–145. <https://doi.org/10.1002/cld.938>.
64. Northup, P. G., Garcia-Pagan, J. C., Garcia-Tsao, G., Intagliata, N. M., Superina, R. A., Roberts, L. N., Lisman, T., & Valla, D. C. (2021). Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients with Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 73(1), 366–413. <https://doi.org/10.1002/hep.31646>.
65. Premkumar, M., & Sarin, S. K. (2020). Current Concepts in Coagulation Profile in Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clinical liver disease*, 16(4), 158–167. <https://doi.org/10.1002/cld.976>.
66. Rassi, A. B., d'Amico, E. A., Tripodi, A., da Rocha, T. R. F., Migita, B. Y., Ferreira, C. M., Carrilho, F. J., & Farias, A. Q. (2020). Fresh frozen plasma transfusion in patients with cirrhosis

and coagulopathy: Effect on conventional coagulation tests and thrombomodulin-modified thrombin generation. *Journal of hepatology*, 72(1), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.008>.

67. Zanetto, A., Campello, E., Bulato, C., Gavasso, S., Farinati, F., Russo, F. P., Tormene, D., Burra, P., Senzolo, M., & Simioni, P. (2022). Increased platelet aggregation in patients with decompensated cirrhosis indicates higher risk of further decompensation and death. *Journal of hepatology*, 77(3), 660–669. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.009>.

68. Caldwell, S., & Carlini, L. E. (2020). Coagulation Homeostasis in Liver Disease. *Clinical liver disease*, 16(4), 137–141. <https://doi.org/10.1002/cld.935>.

69. Zanetto, A., Campello, E., Burra, P., Senzolo, M., & Simioni, P. (2023). Increased platelet ratio in patients with decompensated cirrhosis indicates a higher risk of portal vein thrombosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 43(1), 155–159. <https://doi.org/10.1111/liv.15435>.

70. Blasi, A., Patel, V. C., Adelmeijer, J., Azarian, S., Hernandez Tejero, M., Calvo, A., Fernández, J., Bernal, W., & Lisman, T. (2020). Mixed Fibrinolytic Phenotypes in Decompensated Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure with Hypofibrinolysis in Those with Complications and Poor Survival. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 71(4), 1381–1390. <https://doi.org/10.1002/hep.30915>.

71. Drier, E. G., Stravitz, R. T., Zhang, J., Adelmeijer, J., Durkalski, V., Lee, W. M., & Lisman, T. (2021). VWF/ADAMTS13 Imbalance, But Not Global Coagulation or Fibrinolysis, Is Associated with Outcome and Bleeding in Acute Liver Failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 73(5), 1882–1891. <https://doi.org/10.1002/hep.31507>.

72. Lisman, T., Caldwell, S. H., & Intagliata, N. M. (2022). Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 76(6), 1291–1305. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.004>.

73. Tugushev, A. S., Cherkovska, O. S. (2021). The Nature of Changes in the Hemostatic System in Liver Cirrhosis. *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences*, 7(6), 99–110. <https://doi.org/10.11648/j.ejcb.20210706.13>.

74. Zermatten, M. G., Fraga, M., Moradpour, D., Bertaggia Calderara, D., Aliotta, A., Stirnimann, G., De Gottardi, A., & Alberio, L. (2020). Hemostatic Alterations in Patients With Cirrhosis: From Primary Hemostasis to Fibrinolysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 71(6), 2135–2148. <https://doi.org/10.1002/hep.31201>.

75. Шерлок, Ш., Дули, Дж. (2002). Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство [Текст] / Пер. с англ.; Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЕОТАР-МЕД. 864 с.

76. Kulkarni, A. V., Arab, J. P., Premkumar, M., Benítez, C., Tirumalige Ravikumar, S., Kumar, P., Sharma, M., Reddy, D. N., Simonetto, D. A., & Rao, P. N. (2020). Terlipressin has stood the test of time: Clinical overview in 2020 and future perspectives. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40(12), 2888–2905.

77. Xu, X., Guo, X., De Stefano, V., Silva-Junior, G., Goyal, H., Bai, Z., Zhao, Q., & Qi, X. (2019). Nonselective beta-blockers and development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology international*, 13(4), 468–481. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09951-6>.

78. Ebert N, Schaeffner E. (2018). New biomarkers for estimating glomerular filtration rate. *J Lab Precis Med*, 3, 75. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2018.08.07>.

79. Rosi, S., Piano, S., Frigo, A. C., Morando, F., Fasolato, S., Cavallin, M., Gola, E., Romano, A., Montagnese, S., Sticca, A., Gatta, A., & Angeli, P. (2015). New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum

creatinine? *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 35(9), 2108–2114. <https://doi.org/10.1111/liv.12852>.

80. Тугушев, А. С., Михантьев, Д. И., Нешта, В. В., Антоневиц, В. Н., Петраш, А. Н., Баранов, Е. И. (2015). Сравнительная оценка скорости клубочковой фильтрации по креатинину и цистатину С у больных с декомпенсированным течением цирроза печени. *ScienceRise, Medical Science*, 7/4 (12), 97–101. <http://doi:10.15587/2313-8416.2015.47171>.

81. Maiwall, R., Kumar, A., Bhardwaj, A., Kumar, G., Bhadoria, A. S., & Sarin, S. K. (2018). Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: A prospective cohort study. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 38(4), 654–664. <https://doi.org/10.1111/liv.13600>.

82. Markwardt, D., Holdt, L., Steib, C., Benesic, A., Bendtsen, F., Bernardi, M., Moreau, R., Teupser, D., Wendon, J., Nevens, F., Trebicka, J., Garcia, E., Pavesi, M., Arroyo, V., & Gerbes, A. L. (2017). Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 66(4), 1232–1241. <https://doi.org/10.1002/hep.29290>.

83. Seo, Y. S., Park, S. Y., Kim, M. Y., Kim, S. G., Park, J. Y., Yim, H. J., Jang, B. K., Park, S. H., Kim, J. H., Suk, K. T., Kim, J. D., Kim, T. Y., Cho, E. Y., Lee, J. S., Jung, S. W., Jang, J. Y., An, H., Tak, W. Y., Baik, S. K., Hwang, J. S., ... Um, S. H. (2018). Serum cystatin C level: An excellent predictor of mortality in patients with cirrhotic ascites. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 33(4), 910–917. <https://doi.org/10.1111/jgh.13983>.

84. Tamai, Y., Iwasa, M., Kawasaki, Y., Yoshizawa, N., Ogura, S., Sugimoto, R., Eguchi, A., Yamamoto, N., Sugimoto, K., Hasegawa, H., & Takei, Y. (2019). Ratio between estimated glomerular filtration rates of creatinine and cystatin C predicts overall survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 49(2), 153–163. <https://doi.org/10.1111/hepr.13230>.

85. Korabelnikov, D. I., Magomedaliev, M. O. (2023). Sovremennyye biomarkery ostrogo povrezhdeniya pochek. [Modern biomarkers of acute kidney injury]. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*, 16(1), 87–104. [in Russian]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.171>.

86. Tiwari, N., & Wong, F. (2023). Hepatorenal syndrome: Updates. *Clinical liver disease*, 22(2), 32–36. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000024>.

87. Wahid, N., Duarte-Rojo, A., & Boike, J. R. (2023). Terlipressin for hepatorenal syndrome: The practical choice for clinicians. *Clinical Liver Disease*, 22(5), 162–165. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000086>.

88. Garcia-Pagan, J. C., Francoz, C., Montagnese, S., Senzolo, M., & Mookerjee, R. P. (2021). Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *Journal of hepatology*, 75 Suppl 1, S135–S146. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.027>.

89. González-Alayón, C., Porrini, E., Luis-Lima, S., Negrín-Mena, N., Moreno, M., Morales-Arráez, D., González-Rinne, F., Díaz-Martín, L., Gaspari, F., González-Delgado, A., Ferrer-Moure, C., Ortiz-Ardúan, A., & Hernandez-Guerra, M. (2022). Estimated glomerular filtration rate by formulas in patients with cirrhosis: An unreliable procedure. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 42(4), 884–895. <https://doi.org/10.1111/liv.15134>.

90. Fortune, B. E., & Garcia-Tsao, G. (2013). Hypervolemic hyponatremia: Clinical significance and management. *Clinical liver disease*, 2(3), 109–112. <https://doi.org/10.1002/cld.179>.

91. Pugliese, R., Fonseca, E. A., Porta, G., Danesi, V., Guimaraes, T., Porta, A., Miura, I. K., Borges, C., Candido, H., Benavides, M., Feier, F. H., Godoy, A., Cardoso, R. A., Kondo, M., Chap-

chap, P., & Neto, J. S. (2014). Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 59(5), 1964–1971. <https://doi.org/10.1002/hep.26776>.

92. Shenoy, A., Jarava, D., Stotts, M. J., & Intagliata, N. M. (2021). Anticoagulation Management in Patients with Atrial Fibrillation and Cirrhosis. *Clinical liver disease*, 17(4), 277–281. <https://doi.org/10.1002/cld.1048>.

93. Van den Boom, B. P., Stamouli, M., Timon, J., Bernal, W., Blasi, A., Adelmeijer, J., Fernandez, J., Lismann, T., & Patel, V. C. (2023). Von Willebrand factor is an independent predictor of short-term mortality in acutely ill patients with cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 10.1111/liv.15728. Advance online publication.

94. Kalas, M. A., Chavez, L., Leon, M., Taweessedt, P. T., & Surani, S. (2021). Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World journal of hepatology*, 13(11), 1688–1698. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1688>.

95. Lee, B. T., Chintamaneni, K., & Kaplowitz, N. (2020). Markedly Elevated Serum Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase Ratio: A Clue to Hepatic Neoplasia. *Hepatology communications*, 4(7), 1099–1101. <https://doi.org/10.1002/hep4.1525>.

96. Song, I. A., Jang, E. S., & Oh, T. K. (2022). Validation of Dynamic Aspartate-to-Alanine Aminotransferase Ratio for Predicting Liver Disease Mortality. *Hepatology communications*, 6(4), 740–749. <https://doi.org/10.1002/hep4.1844>.

97. Nusrat, S., Khan, M. S., Fazili, J., & Madhoun, M. F. (2014). Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World journal of gastroenterology*, 20(18), 5442–5460. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5442>.

98. Luther, J., & Friedman, L. S. (2022). Management of Thrombocytopenia and Coagulopathy in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Therapeutic Endoscopic Interventions. *Clinics in liver disease*, 26(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.08.002>.

99. Moore, A. H. (2019). Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clinical liver disease*, 14(5), 183–186. <https://doi.org/10.1002/cld.860>.

100. Kumar, M., Ahmad, J., Maiwall, R., Choudhury, A., Bajpai, M., Mitra, L. G., Saluja, V., Mohan Agarwal, P., Bihari, C., Shasthry, S. M., Jindal, A., Bhardwaj, A., Kumar, G., & Sarin, S. K. (2020). Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients with Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 71(1), 235–246. <https://doi.org/10.1002/hep.30794>.

101. Mironova, M., Koh, C., & Heller, T. (2023). Noninvasive measures of portal hypertension. *Clinical liver disease*, 22(2), 58–61. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000027>.

102. Del Basso, C., Gaillard, R., Lainas, P., Zervaki, S., Perlemuter, G., Chagué, P., Rocher, L., Voican, C. S., Dagher, I., & Tranchart, H. (2021). Current strategies to induce liver remnant hypertrophy before major liver resection. *World journal of hepatology*, 13(11), 1629–1641. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1629>.

103. Elbanna, K. Y., & Kielar, A. Z. (2021). Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging for Hepatic Lesion Characterization/Diagnosis. *Clinical liver disease*, 17(3), 159–164. <https://doi.org/10.1002/cld.1089>.

104. Kim, M. Y., Jeong, W. K., & Baik, S. K. (2014). Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World journal of gastroenterology*, 20(15), 4300–4315. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i15.4300>.

105. Bochnakova, T. (2021). Hepatic Venous Pressure Gradient. *Clinical liver disease*, 17(3), 144–148. <https://doi.org/10.1002/cld.1031>.

106. Gogna, A., Tan, H. K., Too, C. W., & Chang Pik Eu, J. (2023). IR management of portal hypertension complications. *Clinical liver disease*, 22(2), 75–79. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000077>.

107. Singh, A. D., Bazarbashi, A. N., & Lindenmeyer, C. C. (2022). Endo-hepatology: The changing paradigm of endoscopic ultrasound in cirrhosis. *Clinical liver disease*, 20(6), 209–215. <https://doi.org/10.1002/cld.1263>.

108. Vashishtha, C., Sarin, S.K. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding: the choices need to be tested! *Hepatol Int* 15, 863–867 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10227-1>.

109. Lee, F., Rustagi, T., & Frederick, R. T. (2023). Endo-hepatology: Updates for the clinical hepatologist. *Clinical liver disease*, 22(2), 42–49. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000072>.

110. Guillaume, M., Robic, M. A., Péron, J. M., Selves, J., Otal, P., Sirach, E., Vinel, J. P., & Bureau, C. (2016). Clinical characteristics and outcome of cirrhotic patients with high protein concentrations in ascites: a prospective study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 28(11), 1268–1274. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000697>.

111. Yoshiji, H., Nagoshi, S., Akahane, T., Asaoka, Y., et al. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 51(7), 725–749. <https://doi.org/10.1111/hepr.13678>.

112. Kawaratani, H., Fukui, H., & Yoshiji, H. (2017). Treatment for cirrhotic ascites. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 47(2), 166–177. <https://doi.org/10.1111/hepr.12769>.

113. Albillos, A., & Krag, A. (2023). Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 78(4), 866–872. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.005>.

114. Lai, M., Fenton, C., Ge, J., Rubin, J., Lai, J. C., & Cullaro, G. (2023). Nonselective beta-blockers may lead to stage 2 acute kidney injury and waitlist mortality in child class C cirrhosis. *Hepatology communications*, 7(10), e0255. <https://doi.org/10.1097/HCC.0000000000000255>.

115. Téllez, L., & Albillos, A. (2022). Non-selective beta-blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 42(4), 749–761. <https://doi.org/10.1111/liv.15166>.

116. Villanueva, C., & Tripathi, D. (2023). Carvedilol, probably the β -blocker of choice for everyone with cirrhosis and portal hypertension: But not so fast! *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 43(6), 1154–1156. <https://doi.org/10.1111/liv.15582>.

117. Costa, D., Simbrunner, B., Jachs, M., Hartl, L., Bauer, D., Paternostro, R., Schwabl, P., Scheiner, B., Stättermayer, A. F., Pinter, M., Trauner, M., Mandorfer, M., & Reiberger, T. (2021). Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality. *Journal of hepatology*, 74(4), 819–828. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.004>.

118. Caraceni P., O'Brien A., Ginès P. (2022). Long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and ascites. *Journal of hepatology*, 76(6), 1306–1317. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.005>.

119. Di Pascoli, M., Fasolato, S., Piano, S., Bolognesi, M., & Angeli, P. (2019). Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 39(1), 98–105. <https://doi.org/10.1111/liv.13968>.

120. Arora, V., Choudhary, S. P., Maiwall, R., Vijayaraghavan, R., Jindal, A., Kumar, G., & Sarin, S. K. (2023). Low-dose continuous terlipressin infusion is effective and safer than intravenous bolus injections in reducing portal pressure and control of acute variceal bleeding. *Hepatology international*, 17(1), 131–138. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10416-6>.
121. Kalambokis, G. N., Tsiakas, I., Christaki, M., Koustousi, C., Christou, L., Baltayanis, G., & Christodoulou, D. (2018). Systemic hemodynamic response to terlipressin predicts development of hepatorenal syndrome and survival in advanced cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 30(6), 659–667. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001088>.
122. Reiberger, T. (2018). When Should We Stop Treatment with Terlipressin and Albumin for Patients with Hepatorenal Syndrome? *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(11), 1710–1711. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.020>.
123. Arora, V., Maiwall, R., Rajan, V., Jindal, A., Muralikrishna Shasthry, S., Kumar, G., Jain, P., & Sarin, S. K. (2020). Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 71(2), 600–610. <https://doi.org/10.1002/hep.30208>.
124. De Mattos, Â. Z., Mattos, A. A., & Ribeiro, R. A. (2016). Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 28(3), 345–351. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000537>.
125. Papaluca, T., & Gow, P. (2018). Terlipressin: Current and emerging indications in chronic liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 33(3), 591–598. <https://doi.org/10.1111/jgh.14009>.
126. El-Haggar, S. M., & Mostafa, T. M. (2015). Comparative clinical study between the effect of fenofibrate alone and its combination with pentoxifylline on biochemical parameters and liver stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology international*, 9(3), 471–479. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9633-1>.
127. Mirodzhov, G. K., Avezov, S. A., Giyasov, M. M., Mirodzhova, S. G. (2011). *Primenenie diosmina pri vnutripechenochnoj portalnoj gipertenzii*. [Use of diosmin for intrahepatic portal hypertension]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 1(21), 40–43. [in Russian].
128. Тугушев, А. С., Вакуленко, В. В., Михантьев, Д. И., Нешта, В. В., Потапенко, П. И. (2015). Применение венотоников для коррекции синусоидальной дисфункции у больных циррозом. *Запорізький медичний журнал*, 3(93), 69–72. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2015_3_17.
129. Fernández, J., Tandon, P., Mensa, J., & Garcia-Tsao, G. (2016). Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(6), 2019–2031. <https://doi.org/10.1002/hep.28330>.
130. Ebrahimi, F., Simon, T. G., Hagström, H., Sun, J., Bergman, D., Forss, A., Roelstraete, B., Engstrand, L., & Ludvigsson, J. F. (2023). Antibiotic use and development of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based case-control study. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 43(10), 2186–2197. <https://doi.org/10.1111/liv.15663>.
131. Chautant, F., Guillaume, M., Robic, M. A., Cadranet, J. F., Peron, J. M., Lison, H., Cool, C., Bureau, C., & Duhalde, V. (2020). Lessons from "real life experience" of rifaximin use in the management of recurrent hepatic encephalopathy. *World journal of hepatology*, 12(1), 10–20. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i1.10>.

132. Maslennikov, R., Efremova, I., Ivashkin, V., Zharkova, M. et al. (2022). Effect of probiotics on hemodynamic changes and complications associated with cirrhosis: A pilot randomized controlled trial. *World J Hepatol*, 14(8), 1667–1677. DOI: 10.4254/wjh.v14.i8.1667.

133. Saab, S., Suraweera, D., Au, J., Saab, E. G., Alper, T. S., & Tong, M. J. (2016). Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 36(7), 986–993. <https://doi.org/10.1111/liv.13005>.

134. Pande, A., Sharma, S., Khillan, V., Rastogi, A., Arora, V., Shasthry, S. M., Vijayaraghavan, R., Jagdish, R., Kumar, M., Kumar, G., Mondot, S., Dore, J., & Sarin, S. K. (2023). Fecal microbiota transplantation compared with prednisolone in severe alcoholic hepatitis patients: a randomized trial. *Hepatology international*, 17(1), 249–261. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10438-0>.

135. Ahmed, Z., Singal, A. K., & Kamath, P. S. (2020). Anticoagulants and Their Monitoring. *Clinical liver disease*, 16(4), 146–148. <https://doi.org/10.1002/cld.946>.

136. Baiges, A., Procopet, B., Silva-Junior, G., Llop, E., Tellez, L., Darnell, A., Garcia-Criado, Á., Turon, F., Nicoara-Farcau, O., González-Alayón, C., Larrue, H., Magaz, M., Olivas, P., Perez-Campuzano, V., Calleja, J. L., Albillos, A., Reverter, J. C., Bureau, C., Bosch, J., Hernández-Gea, V., ... an EASL consortium (2023). Incidence and factors predictive of recurrent thrombosis in people with non-cirrhotic portal vein thrombosis. *Journal of hepatology*, 78(1), 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.023>.

137. Singh, A. D., & Shalimar (2020). Use of Blood Products and Drugs Before Procedures in Patients with Cirrhosis. *Clinical liver disease*, 16(4), 153–157. <https://doi.org/10.1002/cld.906>.

138. Guerrero, A., Campo, L. D., Piscaglia, F., Scheiner, B., Han, G., Violi, F., Ferreira, C. N., Téllez, L., Reiberger, T., Basili, S., Zamora, J., Albillos, A., & Baveno Cooperation: an EASL consortium (2023). Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTANT competing-risk meta-analysis. *Journal of hepatology*, 79(1), 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.023>.

139. Hayama, K., Atsukawa, M., Tsubota, A., Kondo, C., Iwasa, M., Hasegawa, H., Takaguchi, K., Tsutsui, A., Uojima, H., Hidaka, H., Okubo, H., Suzuki, T., Matsuura, K., Tada, T., Kawabe, N., Tani, J., Morishita, A., Ishikawa, T., Arase, Y., Furuichi, Y., ... KTK49 Liver Study Group (2023). Clinical outcomes of antithrombin III-based therapy for patients with portal vein thrombosis: A retrospective, multicenter study. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 53(1), 51–60. <https://doi.org/10.1111/hepr.13840>.

140. Lisman, T., & Procopet, B. (2021). Fresh frozen plasma in treating acute variceal bleeding: Not effective and likely harmful. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 41(8), 1710–1712. <https://doi.org/10.1111/liv.14988>.

141. La Fond, J., & Shah, N. L. (2016). Bursting with symptoms: A review of palliation of ascites in cirrhosis. *Clinical liver disease*, 8(1), 10–12. <https://doi.org/10.1002/cld.559>.

142. Bureau, C., Adebayo, D., Chalret de Rieu, M., Elrief, L., Valla, D., Peck-Radosavljevic, M., McCune, A., Vargas, V., Simon-Talero, M., Cordoba, J., Angeli, P., Rosi, S., MacDonald, S., Malago, M., Stepanova, M., Younossi, Z. M., Trepte, C., Watson, R., Borisenko, O., Sun, S., ... Jalan, R. (2017). Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *Journal of hepatology*, 67(5), 940–949. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.010>.

143. Stirnimann, G., Berg, T., Spahr, L., Zeuzem, S., McPherson, S., Lammert, F., Storni, F., Banz, V., Babatz, J., Vargas, V., Geier, A., Engelmann, C., Herber, A., Trepte, C., Capel, J., & De

Gottardi, A. (2022). Final safety and efficacy results from a 106 real-world patients registry with an ascites-mobilizing pump. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 42(10), 2247–2259. <https://doi.org/10.1111/liv.15337>.

144. Weil-Verhoeven, D., Di Martino, V., Stirnimann, G., Cervoni, J. P., Nguyen-Khac, E., & Thévenot, T. (2022). Alfapump® implantable device in management of refractory ascites: An update. *World journal of hepatology*, 14(7), 1344–1356. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i7.1344>.

145. Larrue, H., & Bureau, C. (2023). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in portal hypertension: How to go further while staying on track? *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(2), 344–346. <https://doi.org/10.1002/hep.32789>.

146. Lv, Y., Fan, D., & Han, G. (2023). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal hypertension: 30years experience from China. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 43(1), 18–33. <https://doi.org/10.1111/liv.15313>.

147. Shoma, B., Nadim, M., Justin, B.R., Bartley, Th. G. et al. (2023). The impact of right atrial pressure on outcomes in patients undergoing TIPS, an ALTA group study. *Hepatology*, 77(6), 2041–2051. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000283>.

148. Vizzutti, F., Celsa, C., Calvaruso, V., Enea, M., Battaglia, S., Turco, L., Senzolo, M., Nardelli, S., Miraglia, R., Roccarina, D., Campani, C., Saltini, D., Caporali, C., Indulti, F., Gitto, S., Zanetto, A., Di Maria, G., Bianchini, M., Pecchini, M., Aspite, S., ... Schepis, F. (2023). Mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in older adult patients with cirrhosis: A validated prediction model. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(2), 476–488. <https://doi.org/10.1002/hep.32704>.

149. Bommena, S., Mahmud, N., Boike, J. R., Thornburg, B. G., Kolli, K. P., Lai, J. C., German, M., Morelli, G., Spengler, E., Said, A., Desai, A. P., Junna, S., Paul, S., Frenette, C., Verna, E. C., Goel, A., Gregory, D., Padilla, C., Van Wagner, L. B., Fallon, M. B., ... Advancing Liver Therapeutic Approaches (ALTA) Study Group (2023). The impact of right atrial pressure on outcomes in patients undergoing TIPS, an ALTA group study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(6), 2041–2051. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000283>.

150. Waguri, N., Osaki, A., & Watanabe, Y. (2021). Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for treatment of gastric varices. *World journal of hepatology*, 13(6), 650–661. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i6.650>.

151. Фэгырэшану, И., Ионеску-Бужор, К., Алеман, Д., Албу Е. (1976). Хирургия печенки и внутріпеченочних желчних путей (пер. с румынск.). Бухарест: Изд-во Академии социалистической республики Румыния. 537 с.

152. Guiu, B., Deschamps, F., Aho, S., Munck, F., Dromain, C., Boige, V., Malka, D., Lebloulex, S., Ducreux, M., Schlumberger, M., Baudin, E., & de Baere, T. (2012). Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *Journal of hepatology*, 56(3), 609–617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.09.012>.

153. Sipliviy, V. O., Beresnev, V. V., Yevtushenko, D. V. (2007). Otdalennyye rezultaty operacii distalnogo splenorenalnogo shuntirovaniya u bolnyh s cirrozom pecheni. [Long-term results of distal splenorenal shunt surgery in patients with liver cirrhosis]. *Clinical surgery*, 5–6, 20–21. [in Russian].

154. Demachi, H., Matsui, J., Kawamori, Y. et al. (1995). The protective effect of portaarterial shunt after experimental hepatic artery embolization in rats with liver cirrhosis. *Cardiovascular & Interventional Radiology*, 18(2), 97–101.

155. Lee, H. N., & Hyun, D. (2023). Complications Related to Transarterial Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review. *Korean journal of radiology*, 24(3), 204–223. <https://doi.org/10.3348/kjr.2022.0395>.

156. Roehlen, N., Stoeher, F., Müller, L., Luxenburger, H., Gairing, S. J., Reincke, M., Schultheiss, M., Berisha, F., Weinmann, A., Foerster, F., Marquardt, J. U., Thimme, R., Galle, P. R., Bettinger, D., & Kloeckner, R. (2023). Prediction of postembolization syndrome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma and its impact on prognosis. *Hepatology communications*, 7(10), e0252. <https://doi.org/10.1097/HCG.0000000000000252>.

157. Boyer, T. D., & Habib, S. (2015). Big spleens and hypersplenism: fix it or forget it? *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 35(5), 1492–1498. <https://doi.org/10.1111/liv.12702>.

158. Zhan, X. L., Ji, Y., & Wang, Y. D. (2014). Laparoscopic splenectomy for hypersplenism secondary to liver cirrhosis and portal hypertension. *World journal of gastroenterology*, 20(19), 5794–5800. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5794>.

159. Тугушев, А. С., Туманская, Н. В., Гулевский, С. Н., Черковская, О. В., Киосов, А. М., Тулупов, А. А. (2015). Оценка висцеральной гемодинамики у больных циррозом печени после спленэктомии в сравнении с неоперированными больными в стадии декомпенсации. *ScienceRis, Medical Science*, 10/3 (15), 85–90. <http://doi: 10.15587/2313-8416.2015.51691>.

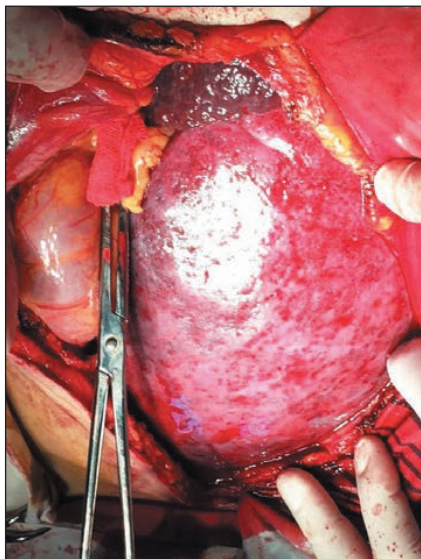
160. Hirooka, M., Koizumi, Y., Tanaka, T., Nakamura, Y., Sunago, K., Yukimoto, A., Watanabe, T., Yoshida, O., Miyake, T., Tokumoto, Y., Matsuura, B., Abe, M., & Hiasa, Y. (2020). Treatment on the Spleen Prevents the Progression of Secondary Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatology communications*, 4(12), 1812–1823. <https://doi.org/10.1002/hep4.1604>.

161. Suzuki, T., Yamada, A., Komatsu, D., Kurozumi, M., Fujinaga, Y., Ueda, K., Miyagawa, S., & Kadoya, M. (2018). Evaluation of splenic perfusion and spleen size using dynamic computed tomography: Usefulness in assessing degree of liver fibrosis. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 48(1), 87–93. <https://doi.org/10.1111/hepr.12900>.

162. Yoshizumi, T., Itoh, S., Shimokawa, M., Inokuchi, S., Harada, N., Takeishi, K., Mano, Y., Yoshiya, S., Kurihara, T., Nagao, Y., Ikegami, T., Soejima, Y., & Mori, M. (2021). Simultaneous splenectomy improves outcomes after adult living donor liver transplantation. *Journal of hepatology*, 74(2), 372–379. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.017>.

163. Toniutto, P., Zanetto, A., Ferrarese, A., & Burra, P. (2017). Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37(3), 317–327. <https://doi.org/10.1111/liv.13255>. ■

КОЛЬОРОВІ РИСУНКИ ДО РОЗДІЛУ 2

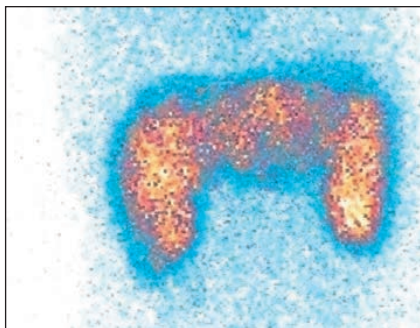


*Рисунок 3. ЦП, спленомегалія,
асцит*

КОЛЬОРОВІ РИСУНКИ ДО РОЗДІЛУ 3



Рисунок 4. Великий асцит



**Рисунок 5. ЦП, клас А-В
за Чайлд — П'ю**

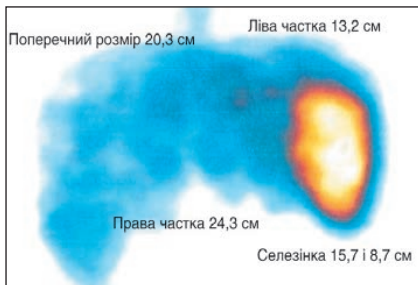
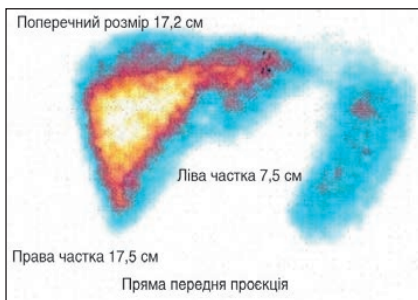


Рисунок 6. ЦП, клас С. Асцит



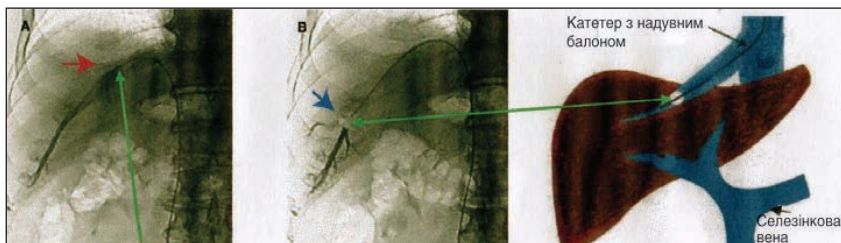
**Рисунок 7. Хвора Б., тромбоз
ворітної вени на стадії часткової
реканалізації. Асцит**



Рисунок 11. Цироз печінки, клас А-В за Чайлд — П'ю



**Рисунок 12. Цироз печінки, клас С за Чайлд — П'ю.
Асцит**



**Рисунок 13. Визначення ППГТ за тиском заклинювання:
А) катетер у печінковій вені; В) заклинювання балоном:
контраст не надходить у печінкову вену**

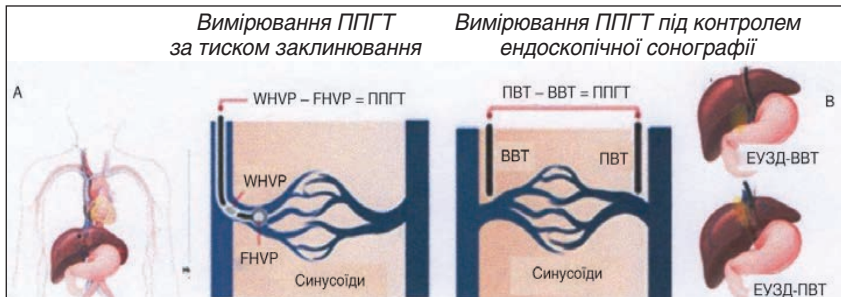


Рисунок 14. Вимірювання венозного тиску в печінці з використанням (А) транс'югулярного методу та (Б) методу ЕУЗД



Рисунок 15. Точки проколів для лапароцентезу

КОЛЬОРОВІ РИСУНКИ ДО РОЗДІЛУ 5



Рисунок 19. Схема системи alfaritp



Рисунок 20. Пацієнти із встановленою системою alfaritp

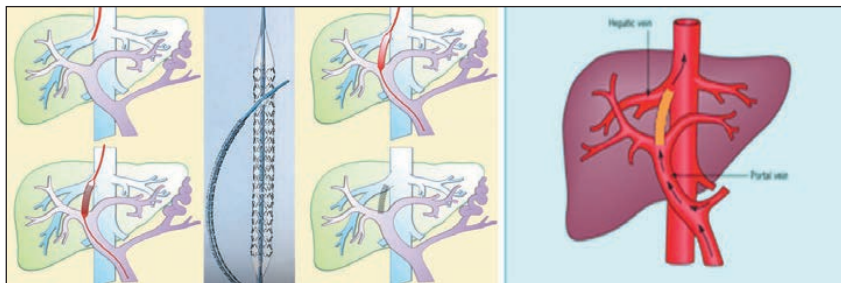
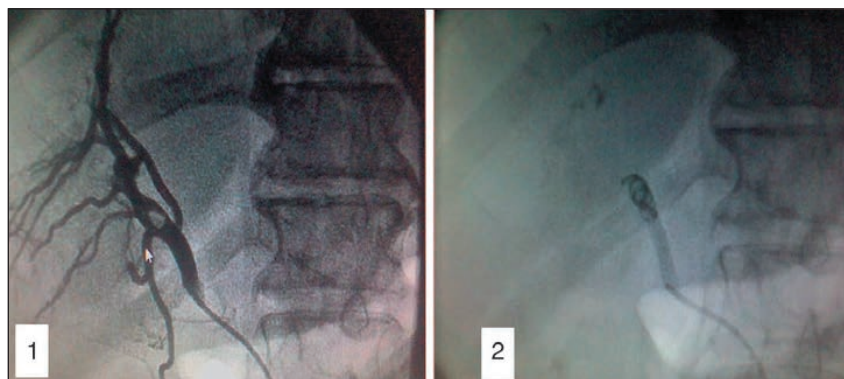


Рисунок 21. Транс'югулярне інтрапечінкове портосистемне шунтування



**Рисунок 22. Деартеріалізаційні втручання:
1) до емболізації; 2) після емболізації**

КОЛЬОРОВІ РИСУНКИ ДО РОЗДІЛУ 7



**Рисунок 26. Постійний
плевральний катетер**

Навчальне видання

*Степанов Юрій Миронович,
Тугушев Алій Саїтович*

Набряково-асцитичний синдром при цирозі печінки.

Патогенетичні підходи до діагностики та лікування

Монографія присвячена сучасним аспектам діагностики та лікування такого патологічного стану, як набряково-асцитичний синдром при цирозі печінки. У книзі наведені дані щодо патогенезу синдрому портальної гіпертензії, порушення печінкової лімфодинаміки, гемодинамічного дисбалансу, ниркової та синусоїдальної дисфункції, тромбозу та дисальбумінемії. Надана характеристика спектра сучасних можливостей оцінки дисальбумінемії, ниркової функції, системи гемостазу при цирозі печінки. Особливу увагу приділено сучасним інструментальним методикам при оцінці набряково-асцитичного синдрому при цирозі печінки. У виданні наведені принципи медикаментозного лікування неускладненого асциту, терапевтичні та хірургічні аспекти лікування діуретикорезистентного асциту, спонтанного бактеріального перитоніту та печінкового гідротораксу. Монографія орієнтована на широке коло медичних спеціалістів: лікарів загальної практики — сімейних лікарів, гастроентерологів, лікарів інструментальної діагностики — сонологів й радіологів.

Підп. до друку 28.12.2024. Формат 60х84/16. Папір офсетний.

Гарнітура «NewtonC». Друк офсет.

Ум. друк. арк. 7,90. Обл.-вид. арк. 8,73

Тираж 500 пр. Зам. № А548

Видавець Заславський О.Ю.

Тел.: +380 (67) 403-01-95

E-mail: zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002