

# **ВЕДЕННЯ ХВОРОГО З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯМИ**

*Методичні вказівки  
для здобувачів вищої медичної освіти та лікарів-інтернів*

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

**ВЕДЕННЯ ХВОРОГО З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ  
ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯМИ**

*Методичні вказівки*  
*для здобувачів вищої медичної освіти та лікарів-інтернів*

Затверджено  
Вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 5 від 25.05.2023.

**Харків**  
**ХНМУ**  
**2023**

Ведення хворого з цирозом печінки та його ускладненнями : метод. вказ. для здобувачів вищої медичної освіти та лікарів-інтернів / упоряд. Н. М. Железнякова, В. І. Молодан, К. О. Просоленко та ін. Харків : ХНМУ, 2023. 44 с.

Упорядники  
Н. М. Железнякова  
В. І. Молодан  
К. О. Просоленко  
К. А. Лапшина  
М. О. Візір

**1. Кількість годин: 5, СРС – 2,5.**

**2. Матеріальне та методичне забезпечення теми:** таблиці, мультимедійні презентації, дані лабораторно-інструментальних методів дослідження.

**3. Актуальність теми.** Цироз печінки є тяжким захворюванням і 11-ю за поширеністю причиною смерті у світі. Захворювання виникає у людей різних вікових категорій і в більшості випадків має незворотний характер. Важливим є профілактика розвитку цього стану, а також проведення лікування і запобігання виникненню ускладнень.

**4. Мета заняття:**

*Загальна:* оволодіння (удосконалення) методами обстеження для діагностики цирозу печінки, встановлення його етіології, визначення тяжкості перебігу та діагностики ускладнень.

*Конкретна:* передбачення обсягу обстеження хворого на рівні практичної підготовки лікаря.

**Здобувач освіти повинен знати:**

- етіологію і патогенез цирозу печінки;
- класифікацію;
- клінічні прояви;
- методи дослідження;
- диференційний діагноз;
- тактику ведення хворих залежно від етіології та тяжкості стану;
- класифікацію та фармакологічні властивості препаратів, які можуть застосовуватися при цирозі печінки та його ускладненнях.

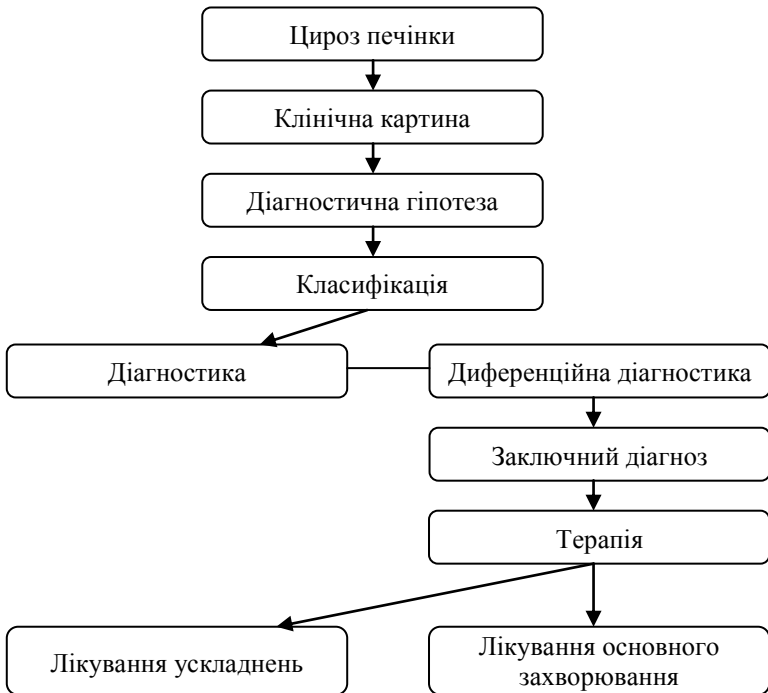
**Здобувач освіти повинен вміти:**

- аналізувати зібрані скарги і дані об'єктивного обстеження пацієнта;
- пояснювати походження тих чи інших симптомів і синдромів, виявлених у пацієнта;
- проводити диференційну діагностику цирозу з іншими захворюваннями печінки;
- трактувати дані інструментальних, функціональних та лабораторних методів обстеження;
- сформулювати діагноз згідно з принципами доказової медицини і сучасних класифікацій;
- скласти план обстеження пацієнта з цирозом печінки та його ускладненнями;
- скласти і обґрунтувати план лікування пацієнта;
- сформулювати основні напрямки профілактики виникнення та прогресування захворювання для конкретного пацієнта, визначити прогноз і працездатність.

**Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція)**

Дисципліна	Знати	Вміти
Анатомія	Анатомічну будову шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи	
Фізіологія	Фізіологію органів травлення	
Патофізіологія	Розуміти патогенетичні механізми розвитку цирозу печінки	
Пропедевтика внутрішньої медицини	Володіти навичками і демонструвати вміння фізичного обстеження хворого	Діагностувати, інтерпретувати дані лабораторних, інструментальних досліджень, скласти схему лікування при цирозі печінки
Фармакологія	Знати класифікацію, фармакокінетику і фармакодинаміку, показання та протипоказання для призначення препаратів, що впливають на гепатобіліарну систему, систему травлення	

**5. Графологічна структура теми.**



## 6. Орієнтовна карта роботи здобувачів освіти:

- а) критерії діагнозу з перевіркою їх біля ліжка хворого;
- б) вибір найбільш інформованих тестів, лабораторних й інструментальних досліджень (по можливості виконаних здобувачами освіти), які підтверджують діагноз;
- в) призначення лікування; виписування рецептів (знання механізму дії ліків);
- г) вибір методу немедикаментозного лікування;
- д) визначення прогнозу та працездатності хворого;
- ж) визначення групи інвалідності;
- з) профілактика захворювання.

### Зміст теми

#### Цироз печінки

*Цироз печінки* (ЦП) за визначенням ВООЗ – це дифузний процес, що характеризується фіброзом та трансформацією нормальної структури органа з утворенням вузлів. ЦП є фінальною стадією низки хронічних захворювань печінки. Прогноз життя пацієнтів із ЦП багато в чому залежить від розвитку його ускладнень, серед яких до найважливіших належать такі:

- печінкова енцефалопатія (ПЕ);
- кровотечі з *варикозно-розширених вен* (ВРВ) стравоходу та шлунка;
- асцит (з або без інфікування *асцитичної рідини* – АР);
- *гепаторенальний синдром* (ГРС);
- гіпонатріємія розведення;
- інфекційні ускладнення.

Найчастіше для оцінки тяжкості стану хворих на ЦП застосовується класифікація за Child-Turcotte-Pugh (*табл. 1*).

Таблиця 1

#### Класифікація ступеня тяжкості цирозу печінки за Child-Turcotte-Pugh

Показник	Бали		
	1	2	3
Асцит	Ні	Невеликий	Помірний/великий
Енцефалопатія	Ні	Невелика/помірна	Помірна/виражена
Рівень білірубіну, мг/дл	< 2,0	2–3	> 3,0
Рівень альбуміну, мг/л	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Подовження протромбінового часу, с	1–3	4–6	> 6,0
Загальна кількість балів:	Клас		
5–6	A		
7–9	B		
10–15	C		

При сумі балів менше 5 середня тривалість життя пацієнтів становить 6,4 років, за сумою 12 і більше – 2 міс.

Інша оцінна шкала – MELD (Model for End-stage Liver Disease) була розроблена у 2002 р. у США для визначення черговості трансплантації

печінки у Листі очікування процедури. Індекс MELD розраховується за такою формулою:  $MELD = 10 \times (9,57 \text{ Ln}(\text{рівень креатиніну}) + 0,378 \text{ Ln}(\text{рівень загального білірубіну}) + 1,12 (\text{МНО})) + 6,43$ .

MELD калькулятор (джерело [www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel15.html](http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel15.html))

Застосовуються такі правила розрахунку:

- мінімальне значення для будь-якої із трьох змінних – 1 мг/дл;
- максимальний можливий рівень креатиніну – 4 мг/дл;
- максимальне значення для індексу MELD – 40.

Ще більш точним методом оцінки тяжкості стану хворого ЦП та його черговості в Листі очікування пересадки печінки є модифікація цієї шкали – MELD Na, де поряд із зазначеними вище показниками враховується рівень Na у обстежуваного. При використанні класифікації MELD було виявлено, що вона має велику достовірність при прогнозуванні летального результату протягом 3 міс у пацієнтів з декомпенсованим цирозом. Так, при MELD > 35 балів летальний результат прогнозується у 80 % випадків, від 20 до 34 балів – у 10–60 %, при MELD < 8 балів пацієнт є амбулаторним та потребує активного спостереження. Враховуючи те, що особи з термінальною стадією хронічного захворювання печінки є вкрай нестабільною категорією хворих, з частими декомпенсаціями основного процесу та розвитком тяжких ускладнень, виникає потреба регулярного перерахунку MELD (табл. 2).

Таблиця 2

### Необхідний режим переоцінки MELD

MELD	Необхідність перерахунку	Давність лабораторних досліджень
≥ 25	Кожні 7 днів	48 год
≥ 24, але > 18	Щомісяця	7 днів
≤ 18, але ≥ 11	Кожні 3 міс	14 днів
≤ 11, але > 0	Кожні 12 міс	30 днів

### Лікування пацієнтів із цирозом печінки різної етіології

Тактика ведення пацієнтів з ЦП включає, з одного боку, лікування основного захворювання, що призвело до порушення функції печінки, і може уповільнити прогресування хвороби, з іншого – своєчасну діагностику та лікування ускладнень, переважно це стосується алкогольної хвороби печінки. Слід пам'ятати про високу ймовірність ураження інших органів та систем – серця, нирок, підшлункової залози, центральної та периферичної нервової систем, що важливо враховувати під час проведення обстеження та вибору терапевтичної тактики.

У пацієнтів із вірусною етіологією цирозу за умови компенсації функції печінки можливий розгляд питання про противірусне лікування. При цьому необхідно зважити як користь від його проведення, так і передбачуваний ризик розвитку побічних ефектів.

### Цироз печінки вірусної етіології

1. Пацієнти з ЦП у результаті хронічного гепатиту В (ХГВ).

Насамперед слід зазначити, що рівень аланінамінотрансферази не повинен

впливати на прийняття рішення про призначення протівірусного лікування, тому що він може бути нормальним при декомпенсації захворювання. У пацієнтів із ЦП класу А за шкалою Child-Pugh можуть використовуватися препарати інтерферонового ряду, проте при їх застосуванні необхідно пам'ятати про ризик розвитку інфекційних ускладнень та декомпенсацію функції печінки у цієї категорії хворих. Перевагу слід віддавати аналогам нуклеотидів/нуклеозидів, серед яких у Росії зареєстровані ламівудин, телбівудин, тенофавір, ентекавір. Найбільш потужну протівірусну активність мають телбівудин і ентекавір, найнижчий бар'єр резистентності – у тенофавіру та ентекавіру.

Особам з порушенням функції печінки (ЦП класів В та С за шкалою Child-Pugh) лікування проводиться аналогами нуклеозидів. Моніторингування стану пацієнта, контроль за лабораторними показниками (клінічний та біохімічний аналізи крові, спектр вірусних маркерів) здійснюються так само, як і у хворих на хронічний гепатит В. У разі розвитку лікарської резистентності зміна схеми терапії проводиться згідно з алгоритмами, розробленими для лікування пацієнтів з ХГВ.

Дослідження рівня ДНК *вірусу гепатиту В* (ВГВ) має виконуватися дуже ретельно – не менше одного разу на 3 міс, як мінімум, протягом першого року лікування. Як правило, пацієнти з ЦП потребують дуже тривалої терапії, контроль за якою необхідний з метою своєчасної діагностики розвитку лікарської резистентності та/або загострення патологічного процесу. У клінічних дослідженнях показано, що тривала та адекватна супресія ДНК ВГВ може попереджати прогресування захворювання та декомпенсацію функції печінки, а також призводити до зворотного розвитку фіброзу та навіть цирозу. І все ж, незважаючи на вірусологічну ремісію на фоні прийому аналогів нуклеозидів, пацієнти з цирозом печінки повинні моніторуватися щодо розвитку *гепатоцелюлярної карциноми* (ГЦК).

Припинити протівірусне лікування можна лише у таких ситуаціях:

- НВeAg-позитивним пацієнтам у разі досягнення сероконверсії за e-антигеном (утворення анти-НВe) або кліренсу НВsAg та утворення анти-НВs (що вважається ідеальним варіантом) та проведення після цього консолідувальної терапії протягом не менше року.

- НВeAg-негативним пацієнтам у разі кліренсу НВsAg та утворення анти-НВs та проведення після цього консолідувальної терапії протягом не менше року.

Хворі, у яких виникла печінкова декомпенсація, є кандидатами для виконання трансплантації печінки. Протівірусне лікування таким пацієнтам призначається незалежно від рівня ДНК ВГВ. Препарати інтерферону їм протипоказані, а серед аналогів нуклеозидів перевага має надаватися ентекавіру та тенофовіру. Особам з печінковою декомпенсацією ентекавір призначається у дозі 1 мг на добу на відміну від дози 0,5 мг на добу для пацієнтів, у яких печінкова функція компенсована.



Як показали останні дослідження, ентекавір та тенофовір безпечні при декомпенсованому цирозі. Більше того, функція печінки у цих пацієнтів може покращуватись через 3–6 міс терапії, що дозволяє у ряді випадків уникнути трансплантації. Лікування слід проводити довічно. Ризик розвитку ГЦК у цих пацієнтів залишається високим, що потребує регулярного спостереження. За відсутності поліпшення функції печінки необхідна трансплантація. На момент виконання операції ДНК ВГВ має бути відсутнім, потрібно продовжувати лікування аналогами нуклеотизидів, що знижує ризик інфікування трансплантату.

2. *Пацієнти з ЦП у результаті хронічного гепатиту D.* Показаннями до *противірусної терапії* (ПВТ) у цієї групи хворих є стадія захворювання (цироз печінки) і рівень РНК ВГD. Хворим з ЦП класу A Child-Pugh може бути призначений пегільований або стандартний інтерферон за схемами, розробленими для лікування хронічного гепатиту D за умови ретельного контролю побічних ефектів. При ЦП класів B та C препарати інтерферону протипоказані. Пацієнти з ЦП класу C повинні включатися до Листу очікування трансплантації печінки.

Інтерферонотерапія передбачає запровадження великих доз стандартного інтерферону (5–10 млн МО на день) тричі на тиждень тривалим курсом (не менше 12 міс) або застосування пегільованого інтерферону у стандартних для ХГВ дозах. При поганій переносимості припустимо зниження дози або підбір індивідуальної дози у конкретного хворого. У разі розвитку таких побічних ефектів ПВТ, як анемія та лейкопенія, можливе використання відповідних факторів зростання. Лікування та спостереження за цими пацієнтами повинні здійснюватись лише у спеціалізованих лікувальних закладах з великим досвідом проведення противірусної терапії.

Ефективність лікування оцінюється не раніше, ніж через 24–48 тиж за відсутністю РНК ВГD або її рівнем у крові. Тривалість терапії – не менше року, є дані, що продовження її на триваліший термін (2 і більше року) збільшує ймовірність досягнення *стійкої вірусологічної відповіді* (СВВ), проте оптимальна тривалість лікування не визначена. У 25–40 % пацієнтів вдається досягти СВВ (невизначений рівень РНК ВГD) у поєднанні з покращанням гістології печінки. Водночас досі не встановлено, як довго має реєструватися відсутність РНК ВГD у крові після відміни терапії, щоб можна було констатувати стійку вірусологічну відповідь. Нуклеозидні аналоги не діють на вірус гепатиту дельта, але лікування цими препаратами може бути призначене пацієнтам з наявністю активної реплікації ВГВ – з постійним або флюктуючим рівнем вірусного навантаження ДНК ВГВ вище 2 000 МЕ/мл.

3. *Пацієнти з цирозом печінки у результаті хронічного гепатиту С.* Показаннями для проведення противірусної терапії у даній категорії хворих є цироз печінки та наявність РНК ВГС у сироватці крові.

Пацієнтам з ЦП класу A за Child-Pugh можливе призначення потрібної схеми ПВТ, розробленої для лікування хронічного гепатиту С.

У разі досягнення СВВ достовірно зменшується ризик декомпенсації функції печінки та формування ГЦК, підвищується ймовірність зворотного розвитку фіброзу. Частота досягнення СВВ у хворих з вираженим фіброзом та цирозом дещо менша порівняно з такою у пацієнтів із  $F < 2$ . У процесі проведення ПВТ ці пацієнти повинні частіше і ретельніше спостерігатися. За індивідуальними показаннями у разі розвитку цитопеній у них можуть бути застосовані фактори зростання (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор зростання для збільшення кількості нейтрофілів, еритропоєтин при виникненні анемії, тромбоцитарний фактор росту при розвитку тромбоцитопенії).

Правила дозування препаратів, тривалість терапії представлена у «Клінічній настанові, заснованій на доказах» з ведення хворих на гепатит С, МОЗ України за 2020 р. Скринінг ГЦК у пацієнтів з цирозом печінки проводиться 1 раз на 6 міс з визначенням рівня  $\alpha$ -фетопротеїнів та виконанням УЗД печінки навіть у тих випадках, коли ПВТ виявилась успішною і було досягнуто СВВ. ПВТ на основі застосування пегільованого інтерферону протипоказана пацієнтам з цирозом печінки та кількістю балів за Child-Pugh більше 7 у зв'язку з ризиком розвитку декомпенсації функції печінки. Хворим на ЦП класу В за шкалою Child-Pugh препарати інтерферону можуть бути призначені за індивідуальними показаннями у випадку, коли має місце висока вірогідність успіху лікування та низька вірогідність ризику побічних дій. Для цієї категорії пацієнтів доцільною є ПВТ у безінтерфероновому режимі.

### **Цироз печінки алкогольної етіології**

У пацієнтів з алкогольним ураженням печінки, зважаючи на патогенез захворювання, доцільним є призначення S-аденозилметіоніну. Рандомізоване контрольоване дослідження групи J. Mato продемонструвало, що застосування адеметіоніну при алкогольному цирозі класів А та В за Child-Pugh у дозі 1200 мг/доб перорально протягом 2 років обумовлює достовірно нижчу летальність або потребу в трансплантації печінки порівняно з групою плацебо (12 та 29 % відповідно). У світлі накопичених даних можна припустити, що позитивний вплив адеметіоніну на розвиток алкогольного цирозу пов'язаний з його мембранопротективною та антиоксидантною дією, а також з пригніченням продукції прозапальних цитокінів (*фактор некрозу пухлини альфа – TNF- $\alpha$* ). Додаткова сприятлива дія адеметіоніну обумовлена його антидепресивним ефектом.

Стандартна схема застосування S-аденозилметіоніну передбачає двоетапний курс лікування. На першому етапі препарат вводять внутрішньовенно краплинно або струминно повільно в дозі 800 мг на добу одноразово протягом 2–3 тиж; можливий внутрішньом'язовий шлях ін'єкції. Потім пацієнта переводять на пероральний прийом препарату по 400 мг тричі на день протягом 4 тиж та більше. З метою підвищення біодоступності S-аденозилметіонін рекомендується приймати між їдою. Максимальний курс лікування не обмежений через відсутність серйозних побічних ефектів.

У клінічній картині частини хворих на ЦП алкогольної етіології домінують симптоми хронічного панкреатиту (абдомінальний біль, метеоризм, стеаторея тощо). У таких ситуаціях доречно призначення препаратів панкреатину, що випускаються в капсулах і містять високу дозу діючої речовини у вигляді мікросфер, покритих кислотозахисною оболонкою. Враховуючи хорошу переносимість та низьку частоту розвитку побічних реакцій, включення ферментних препаратів у схему лікування ЦП дозволяє досить швидко досягти зменшення вираженості клінічних симптомів панкреатиту, що значно підвищує якість життя хворого.

*Лікування первинного біліарного цирозу та первинного склерозуючого холангіту* передбачає тривале призначення препаратів урсодезоксихолевої кислоти, що покращує лабораторні показники та дещо знижує вираженість клінічних проявів захворювання, проте не має істотного впливу на тривалість життя цієї категорії хворих.

### **Печінкова енцефалопатія**

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – комплекс потенційно оборотних нервово-психічних порушень, що виникають внаслідок печінкової недостатності та/або портосистемного шунтування крові.

Існує два основних механізми розвитку ПЕ. З одного боку – це виражене зниження детоксуючої функції печінки внаслідок гострого чи хронічного захворювання. З іншого боку – формування функціональних або органічних шунтів між системами портального та загального кровообігу, що веде до проникнення токсичних продуктів кишкового походження у головний мозок.

#### *Класифікація*

В даний час виділяють наступні форми ПЕ залежно від причин, що призвели до її розвитку:

- A. Печінкова енцефалопатія внаслідок гострої печінкової недостатності.
- B. Портосистемне шунтування без цирозу печінки.
- C. Печінкова енцефалопатія у хворих на цироз печінки.

При хронічних захворюваннях печінки ПЕ виявляється у таких формах:

- мінімальна (латентна);
- рецидивуюча;
- хронічна.

*Мінімальна ПЕ* займає особливе місце у практичній діяльності лікаря, оскільки вона важка для діагностики, характеризується відсутністю суб'єктивної та об'єктивної клінічної симптоматики, а також відсутністю змін під час реєстрації спонтанної *електроенцефалограми* (ЕЕГ). Проте своєчасне розпізнавання цієї форми важливе з двох причин:

1) частота мінімальної ПЕ досягає 32–85 % незалежно від етіології захворювання печінки;

2) мінімальна ПЕ небезпечна неадекватною реакцією пацієнта в екстремальних умовах, наприклад при керуванні автомобілем, що пов'язано з підвищеним ризиком створення аварійних ситуацій.

*Хронічна персистуюча ПЕ* спостерігається рідко, переважно у хворих із вираженими портосистемними колатераліями, у тому числі створеними внаслідок хірургічного втручання. У пацієнтів з такою формою ПЕ, крім типової психоневрологічної симптоматики, відзначаються симптоми мієлопатії, які проявляються поступовим розвитком атаксії, хореоатетозу, параплетії. Ці порушення зазвичай незворотні і ведуть до церебральної атрофії та деменції.

*Рецидивуюча ПЕ* найчастіше спричиняє госпіталізацію хворих з цирозом печінки. У 90 % випадків у виникненні чергового епізоду ПЕ беруть участь (тригерні) фактори, які показані в *табл. 3*.

Таблиця 3

### Тригерні фактори печінкової енцефалопатії

Група факторів	Причина
Підвищення надходження білка	Багата білком дієта (7–10 %) Шлунково-кишкова кровотеча (25–30 %)
Підвищення катаболізму білка	Дефіцит альбуміну, великі гематоми, лихоманка, хірургічні втручання, інфекції, гіперглюкогаземія
Чинники, що знижують детоксикаційну функцію печінки.	Алкоголь, ліки, екзо- та ендотоксини, інфекція (10–18 %), закрп.
Підвищення рівня TNF- $\alpha$	Алкогольний гепатит тяжкого перебігу Бактеріальна транслокація
Зв'язування ГАМК-рецепторів	Похідні бензодіазепіну, барбітурової кислоти, фенотіазину (10–15 %)
Метаболічні порушення	Ацидоз, азотемія (25–30 %), гіпоглікемія
Електролітні порушення	Зниження в сироватці крові концентрації калію, натрію, магнію, підвищення рівня марганцю.
Циркуляторні порушення	Гіповолемія, гіпоксія
Пригнічення синтезу сечовини	Діуретики (25–30 %), зменшення рівня цинку, ацидоз

### Клінічні ознаки та симптоми

Для оцінки прогнозу життя слід визначити стадію ПЕ, оскільки цей критерій входить у систему оцінки тяжкості цирозу – класифікація Child–Pugh (*табл. 4*).

Таблиця 4

### Стадії печінкової енцефалопатії

Стадія	Свідомість	Інтелектуальний статус, поведінка	Неврологічний статус
Мінімальна (латентна)	Не змінено	Не змінено	Зміни виявляються під час проведення психометричних тестів
Стадія 1 (легка)	Сонливість, порушення ритму сну	Зниження уваги, складність концентрації, забудькуватість	Дрібнорозмахистий тремор, зміна почерку
Стадія 2 (середня)	Летаргія або апатія	Дезорієнтація, неадекватна поведінка	Астериксис, атаксія
Стадія 3 (важка)	Сомноленція, дезорієнтація	Дезорієнтація, агресія, глибока амнезія	Астериксис, підвищення рефлексів, спастичність
Стадія 4 (кома)	Відсутність свідомості та реакції на біль	Відсутні	Арефлексія, втрата тону

Необхідно пам'ятати, що після появи клінічно вираженої ПЕ протягом 1 року виживає 42 % хворих, а протягом 3 років – лише 23 %.

Для оцінки стану свідомості хворого з ПЕ, у тому числі в динаміці на тлі терапії, може також застосовуватися шкала Глазго (*табл. 5*). Сума балів визначає свідомість пацієнта від ясного (15 балів) до атонічної коми (3 бали).

Таблиця 5

### Шкала коми Глазго

Критерії	Бали
Відкриття очей:	
спонтанне	4
на звук	3
на біль	2
немає відповіді	1
Мова:	
зв'язкова	5
окремі фрази	4
окремі слова	3
бурмотіння	2
відсутня	1
Рухи:	
за командою	6
локалізація болю	5
відсмикування кінцівки на біль	4
патологічні згинальні рухи	3
патологічні розгинальні рухи	2
відсутні	1
Сума ...	3–15

### Діагностика

Діагноз ПЕ встановлюють на підставі клінічних симптомів та клініко-лабораторних ознак порушення функції печінки. Необхідно оцінити свідомість, поведінку, інтелект, неврологічний статус (тремор, зміна почерку, психометричні випробування).

До клінічних проявів мінімальної ПЕ відносяться:

- порушення зорового сприйняття;
- зниження уваги та пам'яті;
- уповільнення процесу мислення;
- порушення концентрації уваги;
- зниження працездатності;
- зниження швидкості реакції;
- дратівливість.

ПЕ також супроводжується змінами ЕЕГ, які стають явними на 2-й стадії і виявляються ущільненням кривої альфа-ритму з подальшою появою тета-і дельта-активності. При ПЕ 0–1 стадій електроенцефалографія проводиться з використанням викликаних зорових потенціалів. Серед додаткових методів дослідження слід зазначити визначення рівня аміаку в артеріальній крові, який у пацієнтів із ПЕ підвищений у 90 % випадків.

Найбільш чутливим методом у діагностиці мінімальної ПЕ та оцінки ступеня її тяжкості служить магнітно-резонансна спектроскопія. При дослідженні виявляється підвищення інтенсивності сигналу Т1 базальних гангліїв та білої речовини мозку, а також зниження співвідношення міо-інозитол/креатин та підвищення піку глутаміну в сірій та білій речовині мозку. Всі ці зміни корелюють зі ступенем тяжкості ПЕ. Чутливість цього методу наближається до 100 %.

З метою ранньої діагностики ПЕ в клінічній практиці широко застосовуються психометричні тести – зв'язки чисел, число – буква, лінії, арифметичний, почерк та ін. Наприклад, під час виконання тесту зв'язку чисел пацієнт з'єднує лінією цифри від 1 до 25, надруковані хаотично на аркуші паперу (рис. 1).

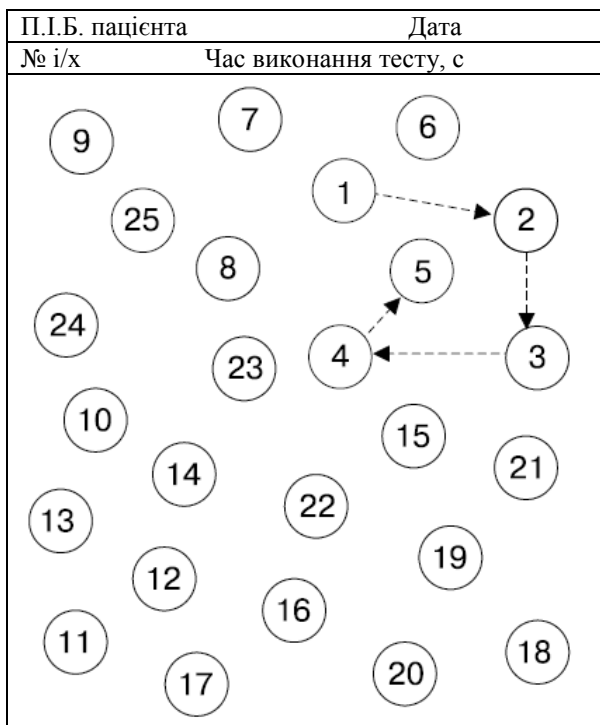


Рис. 1. Приклад виконання тесту зв'язку чисел

Оцінкою тесту служить час, витрачений пацієнтом на його виконання, включаючи час, необхідний для виправлення помилок (табл. б).

Таблиця 6

**Інтерпретація результатів тесту зв'язку чисел**

Час, с	Бали	Стадія ПЕ
< 40	0	Ні
41–60	1	0–1
61–90	2	1–2
91–120	3	2
> 120	4	2–3

Чутливість психометричних тестів у виявленні ПЕ становить 70–80 %.

Групи осіб, які підлягають скринінговому обстеженню, виявлення ранніх стадій ПЕ показано в *табл. 7*.

Таблиця 7

**Пацієнти, що підлягають скринінгу для виявлення ранніх стадій печінкової енцефалопатії серед хворих на цироз печінки**

Групи ризику	
Пацієнти, що подають скарги на когнітивні розлади.	Водії автотранспорту; особи тих професій, які потребують концентрації уваги та координації рухів: «Я відчуваю проблеми у виконанні звичної роботи ...»
Особи, які не здатні виконувати рутинну роботу	Пацієнти, що скаржаться на зниження уваги: «Я часто плутаю...» Особи, що відзначають зниження пам'яті: «Я часто забуваю...» Для більш точного уявлення про пацієнта доцільна розмова з родичами та/або колегами по роботі

*Диференційна діагностика печінкової енцефалопатії*

Латентний перебіг захворювання печінки робить диференційну діагностику печінкової енцефалопатії досить складною (*табл. 8*). Як правило, у таких пацієнтів, незважаючи на відсутність симптомів осередкового ураження *центральної нервової системи* (ЦНС), необґрунтовано передбачається порушення мозкового кровообігу або психічне захворювання. При розгорнутих стадіях ПЕ можуть виявлятися рефлекси підшовного розгінання або підвищення глибоких сухожильних рефлексів, але вогнищева симптоматика анатомічно непостійна. Особливо небезпечне помилкове застосування в цих випадках діуретичних та психотропних засобів.

Для розмежування названих станів дуже важливими є такі методи дослідження, як огляд очного дна, томографія головного мозку, аналіз спинномозкової рідини. Останній метод дозволяє виключити абсцес мозку, субдуральну емпієму, гематому, пухлину, туберкулому та інші локальні процеси, особливо якщо у пацієнта з'являються менінгеальні симптоми.

Клінічні ознаки ПЕ (описані вище) неспецифічні та їх практично неможливо відрізнити від інших метаболічних порушень (уремія, гіперкапнія, гіпокаліємія). З'ясування історії захворювання, огляд та біохімічні дослідження допомагають виявленню захворювання печінки, портальної гіпертензії і, отже, визначення печінкової природи енцефалопатії.

Усім пацієнтам з анамнестичними вказівками на хронічне зловживання алкоголем потрібне обов'язкове виключення ураження печінки, яке нерідко протікає без клінічної симптоматики.

**Диференційна діагностика печінкової енцефалопатії**

Клінічна ознака	Субдуральна гематома	Алкогольний делірій	ПЕ
Типовий симптом	Біль при забитті черепа	Галюцинації	Астериксис
Анамнез	Травма (подія, яка часто забувається)	Абстиненція після тривалого запою	Провокуючі (тригерні) фактори
Дезорієнтація у просторі та часі	Змінюється	Виражена	З'являється при ПЕ 2-ї стадії
Поводження	Змінюється	Дуже неспокійне, агресивне	Спокійне, при ПЕ 3-ї стадії може бути агресивним
Галюцинації, страх	Не характерні	Яскраво виражені	Дуже рідко
Моторика	Залежить від локалізації гематоми	Сильне моторне занепокоєння	Уповільнення
Тремор	Не характерний	Дрібно- та середньорозмашистий	Астериксис
Мова	Залежить від локалізації гематоми	Швидка	Уповільнена, змащена
Очні симптоми	Зміна зіниці	–	–
Судоми	+	++++	–

*Загальні принципи лікування*

1. *Усунення етіологічного фактора захворювання печінки* – у випадках, коли це можливо (наприклад, при алкогольному цирозі).

2. *Усунення тригерних та обтяжуючих факторів ПЕ* – зупинка кровотечі, корекція гіповолемії, підтримання кислотно-лужного та електролітного балансу, ліквідація інфекції тощо.

3. *Санация кишечника*. Потрібно для видалення азотовмісних субстанцій, що особливо важливо у випадках шлунково-кишкової кровотечі, харчового навантаження білком та запору.

Ефективне застосування високих клізм, що дозволяють очистити товсту кишку на максимальному протязі, аж до сліпої. Ефективним є застосування розчину лактулози (300 мл на 700 мл води).

4. *Дієта*. Білок у раціоні хворого на ПЕ повинен бути представлений переважно протеїнами рослинного походження та лактальбуміном через їхню кращу переносимість. Для запобігання процесам катаболізму кількість білка, що надходить, має бути не менше 60 г/доб (на 2–3-й стадіях ПЕ). Після ліквідації ознак ПЕ добову кількість білка збільшують до 80–100 г (1–1,5 г/кг). Необхідно враховувати, що у кожного хворого на цироз свій поріг переносимості харчового білка, і при білковій інтолерантності його дефіцит потрібно заповнювати парентеральними інфузіями.

*Калорійність їжі* (1800–2500 ккал/доб) забезпечується адекватним надходженням жирів (70–140 г) та вуглеводів (280–325 г). Вуглеводи сприяють зменшенню концентрації аміаку та триптофану в плазмі, проте слід пам'ятати, що хворим на цироз властивий розвиток порушення толерантності до глюкози, що іноді вимагає призначення інсуліну. Застосу-



вання фруктози, сорбітолу та ксилітолу недоцільно внаслідок підвищеного ризику лактат-ацидозу.

Враховуючи здатність харчових волокон стимулювати зростання біфідо- та лактобактерій, знижувати проникність кишкової стінки, а також адсорбувати токсичні субстанції, можливе їх використання для зменшення ступеня бактеріальної транслокації у хворих на цироз, ускладнений асцитом, і відповідно для профілактики *спонтанного бактеріального перитоніту* (СБП).

Їжа хворого на ЦП повинна також містити адекватні кількості вітамінів та мікроелементів; при порушенні всмоктування вітамінів показано їхнє парентеральне введення.

5. *Медикаментозна терапія* включає застосування лактулози, орнітин-аспартату (сприяють зв'язуванню аміаку) та антибіотиків (для пригнічення амонієпродукуючої флори).

*Лактулоза* признається 2–3 рази на добу, дозування препарату індивідуальне; як простий, але надійний критерій ефективності розглядається збільшення частоти випорожнень до 2–3 раз на добу.

*Антибіотики* застосовують у лікуванні печінкової енцефалопатії з метою пригнічення амонієпродукуючої кишкової мікрофлори. Нині схвалені такі препарати: рифаксимін, неоміцин, метронідазол. В останні роки перевага надається більш сучасному та безпечному рифаксиміну.

Рифаксимін має широкий спектр антибактеріальної активності, впливаючи на більшість грампозитивних та грамнегативних як аеробних, так і анаеробних бактерій. Препарат практично не всмоктується у *шлунково-кишковому тракті* (ШКТ), що було переконливо доведено в експериментальних дослідженнях на тваринах, а потім у клінічних дослідженнях у здорових добровольців та пацієнтів із захворюваннями кишечника. Всмоктуванню рифаксиміну перешкоджає наявність у його молекулі піридоїмідазогрупи, електричний заряд та ароматичне кільце якої ускладнює проходження через епітелій кишечника. Встановлено, що при пероральному прийомі натще в крові виявляється не більше 0,4 % від прийнятої дози.

Мінімальне всмоктування діючої речовини в плазму знижує ризик виникнення системних побічних ефектів, позакишкових лікарських взаємодій з іншими препаратами, а у пацієнтів із захворюваннями печінки та нирок немає потреби у корекції дози.

В останні десятиліття ефективність рифаксиміну активно вивчалася в плацебоконтрольованих дослідженнях у хворих на цироз з ПЕ від легкої до вираженої стадії. Було доведено позитивну дію препарату як на рівень амонію в крові, так і на динаміку клінічних проявів ПЕ в умовах монотерапії, у комбінації з останньою при непереносимості лактулози, а також для профілактики ПЕ після портосистемного шунтування. У низці досліджень показано зменшення кількості госпіталізацій на фоні прийому рифаксиміну у пацієнтів з рецидивною енцефалопатією.

Рекомендується наступна схема прийому препарату: 1200 мг на добу (по 3 таблетки 200 мг 2 рази на день) протягом 7–10 діб, за необхідності постійно – щомісяця, протягом тривалого часу. У разі ефективності можливе застосування малих доз (по 1 таблетці 2 рази на день) протягом кількох місяців і навіть років. При такому застосуванні доведено достовірне зниження частоти госпіталізацій хворих через ПЕ.

Патогенетично обґрунтованим є призначення рифаксиміну для профілактики СБП та інших інфекційних ускладнень у хворих з цирозом печінки; клінічні дослідження у цьому напрямі продовжуються.

*L-орнітин-L-аспартат* (LOLA). Зважаючи на патогенез розвитку ПЕ, обґрунтовано застосування даного препарату для її лікування. Орнітин та аспартат відіграють основну роль у перетворенні аміаку на сечовину. Орнітин входить у цей цикл як субстрат і служить стимулятором одного з головних ферментів у циклі сечовини; аспартат також включається до циклу перетворення аміаку і служить субстратом для синтезу глутаміну. Таким чином, прийом LOLA посилює метаболізм аміаку, що сприяє зменшенню клінічних проявів ПЕ. Протягом останніх 10 років проведено кілька рандомізованих досліджень, які показали високу ефективність та безпеку застосування препарату у лікуванні ПЕ.

LOLA випускається у вигляді розчину для внутрішньовенної інфузії та для перорального прийому. Стандартна схема застосування передбачає внутрішньовенне краплинне введення 20–30 г препарату протягом 7–14 днів з наступним переходом на пероральний прийом 9–18 г на добу. Для досягнення більш швидкого та стійкого результату можлива комбінація внутрішньовенного та перорального способів. Комбінована терапія у поєднанні з лактулозою сприяє елімінації аміаку як із кишечника, так і з крові, що обумовлює сумацію лікувальних ефектів. Слід пам'ятати, що застосування цього препарату має бути обмежене у разі патології нирок, що протікає з явищами ниркової недостатності з підвищеним рівнем креатиніну.

При побічних діях бензодіазепінів призначають антагоніст бензодіазепінових рецепторів – флумазеніл. Препарат застосовується внутрішньовенно струминно в дозі 0,2–0,3 мг, потім краплинно 5 мг/год, після поліпшення стану – перорально у дозі 50 мг/доб, проте слід зазначити короткочасний ефект при його використанні.

З метою корекції амінокислотної рівноваги при ПЕ показано ентральне або парентеральне призначення препаратів амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом для зменшення білкового катаболізму в печінці та м'язах та покращання обмінних процесів у головному мозку. Рекомендована доза – 0,3 г/кг/доб.

Ефективність проведеної терапії визначається за зворотним розвитком клінічної симптоматики.

## Асцит

Асцит – патологічне накопичення рідини в черевній порожнині, що зустрічається більш ніж у 50 % хворих з 10-річною історією захворювання печінки та значно погіршує прогноз життя пацієнтів із ЦП. Протягом першого року від появи асциту виживає від 45 до 82 % пацієнтів, протягом п'яти років – менше 50 %.

### *Клінічні прояви*

Об'єктивно можна виявити симптоми, характерні для захворювань печінки – «печінкові знаки», жовтяницю, енцефалопатію, гінекомастію, венозні колатералі на передній черевній стінці. При перкусії над місцем накопичення вільної рідини в черевній порожнині (більше 1,5 л) замість тимпаніту визначається тупий звук. При напруженому асциті пальпація внутрішніх органів утруднена, печінка та селезінка можуть балотувати (симптом «плаваючої крижинки»).

### *Класифікація*

У практичній роботі дуже зручна класифікація асциту, запропонована Міжнародним клубом з вивчення асциту (International Ascetic Club), яка включає три ступеня залежно від його виразності: 1-й ступінь – рідина в черевній порожнині визначається лише при ультразвуковому дослідженні, 2-й ступінь проявляється симетричним збільшенням живота, 3-й ступінь є напруженим асцитом. Якщо правильне призначення сечогінних препаратів не призводить до зменшення клінічної симптоматики асциту, його називають резистентним, що спостерігається у 10 % випадків. Вживання таких пацієнтів протягом 1 року не перевищує 50 %.

### *Діагностичні критерії резистентного асциту:*

1. Тривалість лікування – інтенсивна терапія сечогінними препаратами (максимальні дози: антагоністи альдостерону 400 мг на добу, фуросемід 160 мг на добу) протягом 1 тиж при дотриманні дієти з вмістом солі до 5,2 г на добу.

2. Відсутність відповіді на лікування – зниження маси тіла менше 0,8 кг кожні 4 дні

3. Ранній рецидив – повернення асциту 2–3-го ступеня протягом 4 тиж від початку лікування

4. Ускладнення, пов'язані з прийомом діуретичних препаратів:

– портосистемна енцефалопатія, що розвинулася за відсутності інших провокуючих факторів;

– ниркова недостатність внаслідок діуретичної терапії: підвищення вмісту сироваткового креатиніну на 100 % зі значенням  $>2$  мг/дл у пацієнтів, які відповіли на лікування діуретиками;

– гіпонатріємія – зниження концентрації сироваткового Na до 110 ммоль/л рівня – 125 ммоль/л;

– гіпокаліємія – зниження вмісту сироваткового K  $< 3,5$  ммоль/л;

– гіперкаліємія – підвищення рівня сироваткового K  $> 5,5$  ммоль/л.

### *Діагностика*

При зверненні до лікаря пацієнта з вперше виявленим асцитом обов'язковим є дослідження асцитичної рідини – абдомінальний парацентез. Ціль – виявлення причини виникнення асциту з використанням біохімічного та цитологічного аналізів. Якщо хворому з асцитом раніше вже було встановлено та доведено діагностично ЦП, то показаннями до проведення діагностичного парацентезу такі:

- факт госпіталізації пацієнта;
- ознаки перитоніту чи інфекції;
- печінкова енцефалопатія;
- погіршення функції нирок;
- шлунково-кишкова кровотеча (перед призначенням антибіотиків).

Хворим із напруженим асцитом для полегшення їх стану та зменшення задишки виконується лікувальний об'ємний парацентез. Парацентез – це досить безпечна процедура, при правильному проведенні ускладнення становлять менше 1 %. Забір АР проводять у стерильних умовах. Лікар обов'язково повинен надіти рукавички та маску. Шкіру пацієнта обробляють антисептиком, потім місце проколу обкладають стерильною тканиною.

### *Методика виконання парацентезу та подальший догляд за пацієнтом.*

Евакуація АР здійснюється за допомогою м'якого катетера, що входить до складу стерильного набору для виконання парацентезу. Катетер вводять на 2 см нижче пупка по серединній лінії тіла або на 2–4 см медіальніше і вище переднього верхнього відростка клубової кістки (рис. 2). Для запобігання подальшому підтіканню АР перед введенням троакара шкіру зміщують на 2 см.

Перед проведенням парацентезу необхідно отримати поінформовану згоду пацієнта на проведення процедури.



**Рис. 2.** Місця введення катетера під час виконання парацентезу

### Дослідження асцитичної рідини

Зазвичай АР є прозорою і має солом'яний колір, домішки крові спостерігаються при злякисному процесі в черевній порожнині або малому тазі, а також при нещодавно проведеному парацентезі або виконанні інвазивних процедур. Електролітний склад аналогічний іншим позаклітинним рідинам. В АР підраховують також кількість лейкоцитів (і їх відсоткове співвідношення), еритроцитів, здійснюють пошук атипичних клітин та бактерій. Підрахунок лейкоцитів важливий для виявлення СБП, який трапляється у 15 % пацієнтів, що госпіталізуються з ЦП і асцитом. Вміст нейтрофілів  $> 250$  клітин/мм<sup>3</sup> ( $0,25 \times 10^9$ /л) є критерієм СБП за відсутності перфорацій чи запалення органів черевної порожнини. Рівень еритроцитів при циротичному асциті не перевищує 1 тис. клітин/мм<sup>3</sup>; геморагічний асцит ( $> 50$  тис. клітин/мм<sup>3</sup>) виявляється у 2 % пацієнтів з цирозом, з яких  $\frac{1}{3}$  має ГЦК. У половини хворих на геморагічний асцит причину його встановити не вдається.

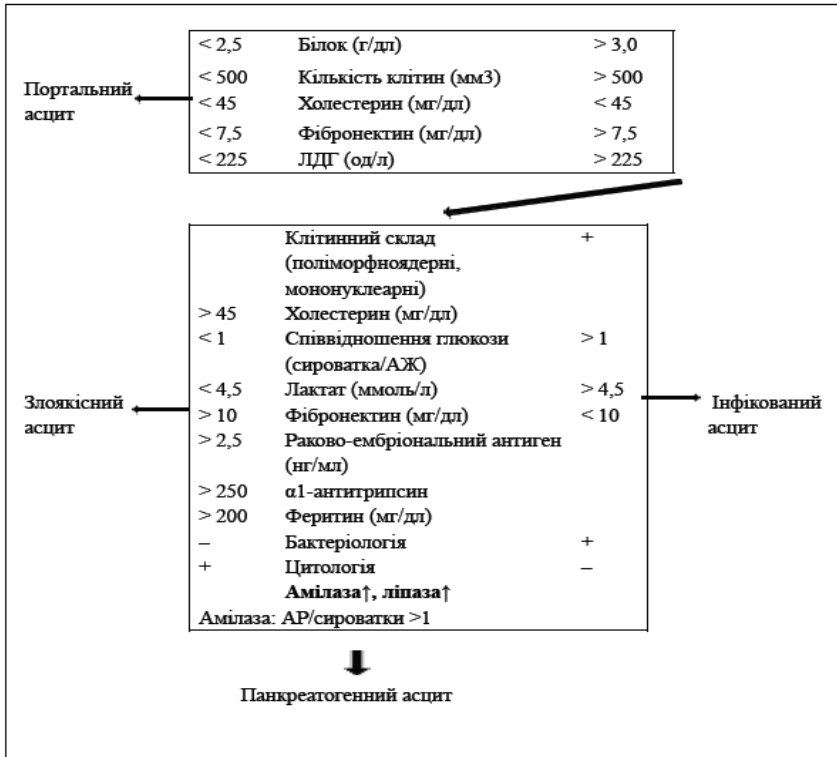
При біохімічному дослідженні АР зазвичай визначають рівень загального білка, альбуміну, глюкози, амілази, *лактатдегідрогенази* (ЛДГ), тригліцеридів. Усім пацієнтам необхідно виконувати посів АР на стерильність. Для дослідження на аеробну та анаеробну культуру отриману АР слід негайно помістити у флакони з живильним середовищем та відправити до лабораторії. У багатьох дослідженнях встановлено, що негайний посів на гемокультуру дозволяє ідентифікувати мікроорганізми у 72–90 % випадків СБП.

Обов'язкові та додаткові лабораторні тести для дослідження асцитичної рідини	
Обов'язкові	Додаткові
Визначення кількості лейкоцитів з підрахунком нейтрофілів.	Визначення амілази (підозра на панкреатит або перфорацію кишечника).
Визначення концентрації альбуміну.	Визначення глюкози та ЛДГ (підозра на вторинний перитоніт).
Визначення концентрації загального білка.	Цитологічне дослідження (атипові клітини, перитонеальний карциноматоз, підозра на пухлинну природу асциту).
Посів на мікрофлору біля ліжка хворого (якщо поліморфноядерних лейкоцитів більше 250 мм <sup>3</sup> , зростання бактерій більш ніж у 80 % випадків)	Підвищений білірубін (перфорація жовчної протоки або кишечника)

На підставі отриманих для дослідження АР даних необхідно провести диференційну діагностику асциту, етапи виконання якої показано на *рис. 3*.

Якщо циротична етіологія асциту доведена, як правило, достатньо оцінки вмісту загального білка, альбуміну, кількості нейтрофілів в 1 мл АР та її посіву на стерильність.

Зі ступенем портальної гіпертензії тісно корелює *сироватково-асцитичний градієнт альбуміну* (СААГ), який розраховується за такою формулою: СААГ = альбумін сироватки – альбумін АР. Значення СААГ 1,1 г/дл і більше 80 % випадків свідчать на користь портальної гіпертензії як причини розвитку асциту (*табл. 9*).



**Рис. 3.** Етапи диференційної діагностики між портальним, інфікованим, злоякісним та панкреатогенним асцитом

Таблиця 9

**Диференційна діагностика причин розвитку асциту залежно від рівня СААГ**

Величина градієнта	
$\geq 1,1$ г/дл (портальна гіпертензія)	< 1,1 г/дл
Цироз печінки	Карциноматоз очеревини
Алкогольний гепатит	Туберкульозний перитоніт
Серцева недостатність	Панкреатичний асцит
Тромбоз портальної вени	Біліарний асцит
Синдром Бадда-Кіарі	Нефротичний синдром
Метастази в печінку	Серозит

*Лікування*

Відповідно до рекомендацій Міжнародного клубу з вивчення асцити пацієнти з асцитом 1-го ступеня не потребують лікування та/або призначення дієти з обмеженням солі.

При асциті 2-го ступеня хворому рекомендується дієта з обмеженням натрію, що надходить з їжею, до 4,6–6,9 г солі на добу, що означає приготування їжі без досоловвання. На додаток до дієти призначається спіронолактон (верошпірон) у початковій дозі 50–200 мг на добу або амілорид 5–10 мг на добу. Дозу верошпірону збільшують поступово: крок – 100 мг на 7 днів, максимальна доза 400 мг на добу. Критерій ефективності терапії: зменшення маси тіла не менше ніж на 2 кг на тиждень. Неефективність монотерапії верошпіроном або розвиток гіперкаліємії є підставою для додавання фуросеміду у початковій дозі 40 мг на добу з поступовим збільшенням на 40 мг кожні 7 днів до максимальної 160 мг на добу. У разі гіперкаліємії призначається максимально допустима доза верошпірону – 400 мг на добу. Максимальне зменшення маси тіла для пацієнтів з асцитом без периферичних набряків становить 0,5 кг на день, для пацієнтів з асцитом та периферичними набряками – 1 кг на день.

Діуретична терапія повинна проводитися за обов'язкового ретельного моніторингу стану хворого, рівня його свідомості та контролю за вмістом електролітів у сироватці крові (натрій та калій). Зменшення концентрації сироваткового натрію менше 120 ммоль/л, прогресуюча ниркова недостатність та поглиблення печінкової енцефалопатії є показанням для термінового скасування діуретиків. При зниженні рівня сироваткового калію менше 3 ммоль/л слід відмінити фуросемід, а при підвищенні понад 6 ммоль/л – відмінити верошпірон.

Пацієнтам з асцитом 3-го ступеня проводять парацентез із призначенням альбуміну – 8 г на кожен віддалений літр АР з метою профілактики циркуляторних розладів. Ця процедура безпечна, ефективна та має менше побічних проявів, ніж діуретична терапія. При евакуації рідини об'ємом понад 5 л переважно призначення альбуміну, а не плазмозамінних розчинів (декстран, поліглюкін та ін.). Надалі, зважаючи на затримку натрію у таких пацієнтів, їм призначаються досить високі дози сечогінних препаратів у поєднанні з дієтою без солі.

Необхідно пам'ятати, що при прийомі діуретичних препаратів часто розвиваються портосистемна енцефалопатія без інших провокуючих факторів, а також ниркова недостатність та електролітні порушення (гіпонатріємія, гіпо-, гіперкаліємія). У чоловіків застосування високих доз спіронолактону призводить до розвитку гінекомастії та еректильної дисфункції.

#### *Лікування резистентного асциту*

Радикальний метод лікування ЦП, ускладненого резистентним (рефрактерним) асцитом – трансплантація печінки, що часто пов'язане з тривалим спостереженням за пацієнтом у Листі очікування. У цей період можливе накладання *транс'югулярного портосистемного шунта* (TIPS) або, при необхідності, проведення повторних парацентезів, що виконується з кратністю 1 раз на 2–4 тиж у поєднанні з внутрішньовенними трансфузіями альбуміну. в'юн

Не слід забувати, що часто асцит помилково розцінюється як резистентний. Причинами неефективності діуретичної терапії можуть бути недотримання пацієнтом гіпонатріємічної дієти, прийом нестероїдних протизапальних препаратів, що викликають затримку рідини, призначення низьких доз діуретиків.

### **Інфекційні ускладнення цирозу печінки**

Бактеріальні інфекції у хворих на ЦП присутні на момент госпіталізації у 25–30 % пацієнтів та підвищують ризик смерті в перший місяць на 38 %. До найбільш поширених інфекційних ускладнень відносяться: СБП, сечова інфекція, пневмонія, інфекції м'яких тканин та бактеріємія. Тяжкість стану за класифікацією MELD, велика кількість інвазивних процедур, невелика відстань між ліжками та перебування в умовах клініки є сприятливими факторами для розвитку нозокоміальної інфекції у хворих на цироз.

За часом виникнення виділяють інфекції:

- позалікарняну – діагноз встановлений у перші 48–72 год від моменту надходження пацієнта без його госпіталізації у попередні 6 міс (30 % госпіталізованих хворих); у таких хворих зазвичай виникає СБП та розвивається сечова інфекція;

- пов'язану з наданням медичної допомоги – діагноз встановлений у перші 48–72 год від моменту надходження хворого, який мав не менше 2 днів госпіталізації у попередні 6 міс (30 % госпіталізованих хворих); також частіше представлена СБП та сечовою інфекцією;

- нозокоміальну – діагноз встановлено після 48–72 годин від моменту надходження хворого (40 % госпіталізованих хворих); переважно проявляється у вигляді сечової та *Cl. difficile*-асоційованою інфекцією.

Щодо відповіді на терапію виділяють бактерії з:

- широкою лікарською стійкістю (*Extremely Drug Resistant, XDR*) – резистентність до одного та більше препаратів у двох та менш антимікробних категоріях;

- множинною лікарською стійкістю (*Multi Drug Resistance, MDR*) – це набута резистентність мікроорганізму до одного і більше препаратів у трьох та більше антимікробних категоріях; фактори ризику формування MDR – наявність інфекції, спричиненої MDR-штамами, протягом попередніх 6 міс та застосування β-лактамів протягом попередніх 3 міс, тривалий профілактичний прийом фторхінолонів;

- полірезистентністю (*Poli Drug Resistance, PDR*) – стійкість до всіх антимікробних препаратів у всіх категоріях.

Діагностичний пошук при підозрі на інфекційне ускладнення при ЦП включає детальне вивчення скарг та анамнезу, повне фізичне обстеження, підрахунок нейтрофілів у загальному аналізі крові, діагностичний парацентез з посівом асцитичної рідини, посів крові, аналіз сечі та посів сечі, загальний аналіз мокротиння, рентгенологічне дослідження органів грудної клітини, посів калу, дослідження токсинів А та В *Cl difficile* у калі, оцінку ознак



системної реакції організму (*Systemic inflammatory response syndrome, SIRS*) на вплив різних сильних подразників (інфекція, травма, операція).

Критерії SIRS:

- Температура тіла  $\geq 38^\circ\text{C}$  (фебрильна) або  $\leq 36^\circ\text{C}$  (гіпотермія).
- Частота серцевих скорочень  $\geq 90$  за хвилину (тахікардія).
- Тахіпноє: частота дихання  $\geq 20$  за хвилину або гіпервентиляція з вмістом діоксиду вуглецю в крові  $\leq 32$  мм рт. ст.
- Лейкоцитоз ( $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$ ) або лейкопенія ( $\leq 4 \times 10^9/\text{л}$ ) або зсув лейкоцитарної формули вліво.

Діагностика бактеріальних ускладнень ЦПІ часто становить складності у зв'язку зі стертою клінічною картиною захворювання. Іноді інфекційні ускладнення виявляються лише посиленням печінкової енцефалопатії. До простих і доступних скринінгових тестів на наявність бактеріальної інфекції при цирозі печінки відноситься *C-реактивний білок* (СРБ) та прокальцитонін ( $> 0,5$  нг/мл).

До препаратів вибору при сечовій інфекції відносяться  $\beta$ -лактами (фторхінолони, триметоприм-сульфаметоксазол) при позаликарняній інфекції, нітрофуран (фосфоміцин) при інфекції, пов'язаній з наданням медичної допомоги, або карбапенем внутрішньовенно + глікопептид при нозокоміальній інфекції.

У разі розвитку нозокоміальних інфекцій у регіонах з високою частотою виявлення MDR-штамів потрібна «важка артилерія» у вигляді карбапенему, цефалоспорину, глікопептиду (*табл. 10*).

Таблиця 10

### Емпірична антибактеріальна терапія нозокоміальних інфекцій у регіонах з високою частотою виявлення MDR-штамів

Тип інфекції	Рекомендовані групи препаратів
СБП, емпієма, бактеріємія	Меропенем 1,0 г/8 год внутрішньовенно + глікопептид*
Сечова інфекція**: без ускладнень	Нітрофуран 50 мг/6 год внутрішньо або фосфоміцин 1,0 г/доб
SIRS/сепсис	Карбапенем + глікопептид*
Пневмонія	Меропенем 1,0 г/8 год або цефтазидим 2,0 г/8 год внутрішньовенно + ципрофлоксацин 400 мг/8 год внутрішньовенно при ризику MRSA*: + ванкоміцин або лінезолід внутрішньовенно
Інфекції м'яких тканин	Меропенем 1,0 г/8 год або цефтазидим 2,0 г/8 год внутрішньовенно + глікопептид*

**Примітки:**

\*За високого ризику VRE ванкоміцин слід замінити на даптоміцин або лінезолід внутрішньовенно.

\*\*У тому числі інфекції внаслідок надання медичної допомоги.

#Пневмонія, пов'язана зі штучною вентиляцією легень, [будь-яка] попередня антибактеріальна терапія, носії MRSA (метицилінрезистентні *St. aureus*) у носоглотці.

У разі знаходження хворого у відділенні інтенсивної терапії та наявності тяжкого сепсису або шоку (за шкалами оцінки тяжкості стану APACHE III  $\geq 15$  або SOFA  $> 8$ ) можливе застосування емпіричної антибактеріальної терапії.

### **Інфікування асцитичної рідини**

Цироз печінки часто спричиняє вторинний імунodefіцит. Спонтанний бактеріальний перитоніт, можливо, найхарактерніше інфекційне ускладнення ЦП: за даними літератури, його виявляють у 7–31 % хворих з асцитом.

#### *Клінічна картина СБП*

Клінічна симптоматика СБП включає: 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 відзначається у 50 % хворих із СБП і може бути пов'язана із септичним шоком, часто температура тіла підвищується лише до субфебрильних цифр. У 10–15 % пацієнтів виникають блювання, діарея, спостерігаються ознаки парезу кишечника. Іноді захворювання маніфестує септичним шоком із вираженою гіпотензією, тахікардією, олігурією.

Водночас у 10–33 % хворих початкова симптоматика відсутня та захворювання виявляють випадково при дослідженні асцитичної рідини. Це може бути пов'язано з тим, що зазвичай у таких хворих переважає клініка ПЕ, що приховує прояви інших патологічних процесів.

Більшість епізодів інфікування АР викликається кишковими бактеріями. У 70 % випадків збудниками бактеріального асциту служать грам-негативні бактерії: *Escherichia coli* та *Klebsiella spp*; 10–20 % складають грампозитивні коки (*Streptococcus pneumoniae*), часто трапляється *Candida albicans*. Анаеробну флору висівають у 3–4 % випадків.

До основних факторів, що сприяють розвитку інфікування асцитичної рідини, відносять:

- Тяжке захворювання печінки – рівень сироваткового білірубіну вище 3,2 мг/дл, кількість тромбоцитів крові нижче 98 тис./мл.
- Шлунково-кишкова кровотеча.
- Вміст білка асцитичної рідини менше 1 г/дл та/або С3-компонента комплементу нижче 13 мг/дл.
- Інфекція сечовивідних шляхів.
- Надлишкове бактеріальне зростання.
- Лікарські маніпуляції (введення сечового, внутрішньовенного катетерів та/або перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії).
- Епізоди СБП в анамнезі.

#### *Діагностика інфікування асцитичної рідини*

Зважаючи на те, що клінічні прояви інфікування АР нерідко неспецифічні, діагноз цього ускладнення ґрунтується на результатах її дослідження. Критерії діагнозу подані у *табл. 11*.

**Класифікація інфікованих асцитів (за P. Gines)**

Тип інфекції	Кількість нейтрофілів в 1 мм <sup>3</sup> АЖ	Результат посіву АЖ
Спонтанний бактеріальний перитоніт	≥ 250	Позитивний/негативний
Бактеріальний асцит	< 250	Позитивний
Вторинний бактеріальний перитоніт	≥ 250	Позитивний (полімікробний)
Полімікробний бактеріальний асцит	< 250	Позитивний

З даних таблиці видно, що інфікування асцитичної рідини поділяється на спонтанний бактеріальний перитоніт, при якому кількість нейтрофілів становить більше 250 в 1 мм<sup>3</sup> незалежно від результату посіву АЖ, і бактеріальний асцит, при якому воно менше 250 в 1 мм<sup>3</sup>, але відзначається позитивний результат посіву. Вторинний бактеріальний перитоніт може бути запідозрений при отриманні культурного полімікробного посіву АЖ в поєднанні з нейтрофілами ≥250 в 1 мм<sup>3</sup>.

Цей варіант інфікування виникає у разі перфорації кишки. Таким пацієнтам потрібне термінове проведення рентгенологічного або КТ-дослідження, за необхідності хірургічне втручання. Полімікробний бактеріальний асцит – ятрогенний стан, викликаний ушкодженням кишечника під час виконання парацентезу. Результат посіву позитивний, але полімікробний бактеріальний асцит зазвичай не призводить до збільшення вмісту нейтрофілів і проходить самостійно. Спонтанна бактеріальна емпієма плеври виникає у пацієнтів із гідротораксом. Діагноз встановлюється при висіванні мікрофлори та кількості нейтрофілів у плевральній рідині ≥ 250 в 1 мм<sup>3</sup> або при негативному результаті посіву та кількості нейтрофілів ≥ 500 в 1 мм<sup>3</sup>. Подальша тактика ведення цієї групи пацієнтів така ж сама, як і при СБП.

Показаннями до екстреного проведення діагностичного парацентезу при ЦП є симптоми інфікування асцитичної рідини (біль у животі, лихоманка, лейкоцитоз, поява або наростання глибини енцефалопатії або ниркової недостатності); шлунково-кишкова кровотеча чи гіпотензія.

*Лікування інфікованого асциту*

Антибактеріальна терапія призначається пацієнтам із власне СБП та бактеріальним асцитом із клінічними проявами інфекції.

Препаратом вибору є антибіотик із групи цефалоспоринів 3-го покоління цефотаксим, який приймається по 2 г кожні 8 год протягом 5–7 днів (ефективний у 90 % випадків). Залежно від епідемічних даних можливий вибір емпіричної терапії (див. табл. 10–14).

Неефективність антибіотикотерапії визначають за відсутністю покращання клінічної картини та зменшення кількості нейтрофілів в асцитичній рідині через 2 дні від початку лікування. Замінювати антибіотик слід з огляду на чутливість виділеного мікроорганізму.

Крім того, у разі неефективності терапії необхідно пам'ятати про можливість розвитку вторинного перитоніту.

Найважливішим негативним предиктором виживання при СБП є розвиток ниркової недостатності. Призначення альбуміну в дозі 1,5 г/кг маси тіла (але не більше 100 г сухої речовини) у день постановки діагнозу та 1 г/кг на 3-й день дозволяє знизити смертність із 30 до 10 %. Обов'язково введення зазначених доз альбуміну хворим з рівнем сироваткового креатиніну більше 1 мг/дл та білірубіну понад 4 мг/дл.

До інших факторів, пов'язаних із підвищенням смертності у пацієнтів із СБП, належать: наявність ниркової недостатності до епізоду СБП, літній вік, позитивний результат посіву АР та високий рівень білірубіну.

#### *Профілактика інфікування асцитичної рідини*

Внаслідок того, що повторні епізоди СБП відзначаються у 70 % хворих і служать основною причиною смерті, ці пацієнти повинні бути включені в Лист очікування трансплантації печінки. Їм показано проведення профілактики інфікування АР препаратами групи фторхінолонів (норфлоксацин, ципрофлоксацин) постійно, до зникнення асциту або пересадки печінки. Профілактика антибактеріальними засобами проводиться і у разі кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту незалежно від наявності або відсутності асциту. Препаратами вибору у таких пацієнтів є норфлоксацин у дозі 400 мг 2 рази на добу per os або цефтріаксон 2 г на добу внутрішньовенно протягом 7 днів. Перед початком профілактичного курсу слід виключити СБП або іншу інфекцію.

#### *Оцінка ефективності лікування*

Міжнародне суспільство з вивчення асциту рекомендує повторити дослідження АР через 2 дні. Ефективність антибіотикотерапії визначають за зникненням клінічної симптоматики та зменшенням кількості нейтрофілів АР більш ніж на 25 %. Замінювати антибіотик слід з огляду на чутливість виділеного мікроорганізму. У разі неефективності лікування слід також пам'ятати про можливість розвитку вторинного перитоніту. Тривалість життя пацієнтів після епізоду СБП становить 1 рік у 30–50 % випадків та 2 роки – у 25–30 %.

#### **Гепаторенальний синдром**

Гепаторенальний синдром – функціональна ниркова недостатність, яка протікає без органічних змін нирок. Міжнародне суспільство з вивчення асциту для встановлення діагнозу ГРС рекомендує використовувати такі критерії:

- цироз печінки з асцитом;
- креатинін сироватки крові вище 1,5 мг/дл (> 133 ммоль/л);
- відсутність зниження сироваткового креатиніну нижче 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) після 2-денної відміни діуретичної терапії та введення рідини з альбуміном (рекомендована доза альбуміну – 1 г/кг на добу до максимальної 100 г/доб);

- відсутність інших причин розвитку ниркової недостатності (шок, сепсис, зменшення обсягу циркулюючої плазми, використання нефротоксичних ліків);

- виключення паренхіматозних захворювань нирок за наявності протеїнурії (> 500 мг на добу), мікрогематурії (> 50 еритроцитів у полі зору) та/або змін нирок при ультрасонографії; у хворих з декомпенсованим цирозом печінки зрештою приєднується та прогресує функціональна ниркова недостатність; приблизно у 15 % пацієнтів ГРС розвивається протягом 6 міс від першої госпіталізації з приводу асцити, у 40 % – протягом 5 років.

#### *Класифікація*

Можливий розвиток двох типів гепаторенального синдрому. ГРС 1-го типу протікає зі швидкою декомпенсацією, рівень сироваткового креатиніну зазвичай перевищує 2,5 мг/дл. Цей синдром найчастіше виникає на тлі СБП, алкогольного гепатиту або виконання об'ємного парацентезу без подальшого поповнення альбуміном. Без лікування чи пересадки печінки хворі на ГРС 1-го типу живуть трохи більше 2 тиж.

ГРС 2-го типу розвивається у пацієнтів з декомпенсацією захворювання печінки і тісно пов'язаний з резистентним асцитом. При цьому варіанті захворювання характеризується повільним перебігом, ниркова недостатність менш виражена (креатинін сироватки вбирається у 1,5–2,5 мг/дл).

#### *Клінічні симптоми*

Специфічних ознак ГРС немає. Клініка визначається поєднанням симптомів гострої ниркової недостатності з прогресуючою печінковою недостатністю та портальною гіпертензією.

Для ГРС характерні спрага, апатія, слабкість. Збільшується обсяг живота, знижується артеріальний тиск, можливе наростання жовтяниці. До типових ниркових ознак хвороби відносяться олігурія, зниження фільтраційної функції нирок із помірним підвищенням рівня сироваткового креатиніну та азоту сечовини крові. При цьому концентраційна здатність нирок є достатньо збереженою. Протеїнурія, зміни у сечовому осаді при ГРС мінімальні та виявляються рідко. У термінальній стадії може приєднатися гіперкаліємія, гіпохлоремія.

#### *Діагностика*

За наявності вираженого асцити без відповіді на терапію, артеріальну гіпотензію, гіпонатріємію слід пам'ятати про ймовірність розвитку у пацієнта ГРС. Діагностика ґрунтується на критеріях Міжнародного клубу з вивчення асцити (ІАС) (2007 р.). Для встановлення діагнозу потрібна наявність всіх критеріїв (див. вище). Після виявлення ниркової недостатності діагностика ГРС здійснюється шляхом виключення. Необхідно послідовно виключити прerenальну гостру ниркову недостатність (ГНН), що розвивається при втраті рідини; гемодинамічний та септичний шок, що призводить до гострого канальцевого некрозу, прийом нефротоксичних препаратів, хронічні захворювання нирок та обструкцію сечовивідних шляхів. ГРС діагностується,

якщо всі інші причини ниркової недостатності виключені, а також проведено лікування гіповолемії та сепсису.

У той же час можливе поєднання ГРС з іншою патологією нирок, яка не обумовлює на даний момент тяжкості стану пацієнта.

#### *Диференційна діагностика*

ГРС найчастіше доводиться диференціювати з гострим каналцевим некрозом при токсичних нефропатіях, з нефритом, тяжкою інфекцією (сепсис, гострий холангіт, лептоспіроз), анурією при декомпенсованій серцевій недостатності.

При гострому каналцевому некрозі можливе ураження нирок через нефротоксичну дію речовини, що призвела до гострої печінкової недостатності (ацетамінофен, бліда поганка тощо) або внаслідок дії антибіотиків, рентгеноконтрастних препаратів. Ниркова недостатність у хворих на ЦП може бути викликана не ГРС (табл. 12), а попередніми захворюваннями нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит та ін.). Без попередньої патології печінки гостра ниркова недостатність найчастіше виникає при гострому вірусному гепатиті, який викликає розвиток гломерулонефриту, IgA-нефропатії, криоглобулінемії. Первинний склерозуючий холангіт асоціюється з мембранозним та мембранозно-проліферативним гломерулонефритом, васкулітом з антинейтрофільними антитілами, тубулоінтерстиціальним нефритом.

Таблиця 12

### **Диференційна діагностика ГРС та інших причин ниркової недостатності при захворюваннях печінки**

Показник	Гепаторенальний синдром	Преренальна ГНН	Гострий каналцевий некроз	Первинна хронічна патологія нирок
Натрій сечі, ммоль/л	< 10	< 10	> 20	> 30
Креатинін плазми/сечі	>30	> 20	< 15	< 20
Протеїнурія, мг/доб	< 500	–	< 500	> 500
Сечовий осад	Без патології/невелика кількість білка, еритроцитів, лейкоцитів та гіалінових циліндрів	Без патології/ немає сечі	Канальцевий епітелій, клітини з пігментом, зернисті циліндри, можливо незначне збільшення кількості еритроцитів та лейкоцитів	Збільшення кількості лейкоцитів, еритроцитів
Причини та провокуючі фактори	ЦП, ускладнений резистентним асцитом, шлунково-кишковою кровотечею, інфекцією	Зменшення ефективного об'єму циркулюючої крові (ОЦК)	Зниження ефективного ОЦК, нефротоксичні речовини, сепсис	Залежить від варіанта захворювання
Ефект збільшення ОЦК	Немає ефекту	Поліпшення	Слід підтримати нормоволемію	Слід підтримати нормоволемію

Деякі захворювання протікають з одночасним ураженням печінки та нирок – саркоїдоз, амлілоїдоз, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, неалкогольний стеатогепатит при цукровому діабеті з діабетичною нефропатією, полікістоз печінки, шок, сепсис та недостатність кровообігу. Ураження нирок (інтерстиціальний нефрит) можлива у хворих з патологією печінки після прийому низки лікарських препаратів, зокрема аміноглікозидів. Сполучений прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (або блокаторів ангіотензинових рецепторів) та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) викликає падіння артеріального тиску, зниження ШКФ та розвиток преренальної гемодинамічної ниркової недостатності.

### *Лікування*

Лікування ГРС здійснюється на тлі терапії печінкової недостатності, що триває. При необхідності проводиться парацентез з подальшим введенням альбуміну, проте найкращим методом лікування, безперечно, є пересадка печінки. З фармакологічних засобів препаратами вибору вважаються системні вазоконстриктори та плазмозамінники.

Вазоконстриктори призначають з огляду на те, що початковою ланкою в патогенезі ГРС служить розширення артерій внутрішніх органів, викликане активацією ендогенних вазоконстрикторних систем з частковим спазмом ниркових судин. Внутрішньовенне введення одного терліпресину або в комбінації з альбуміном як плазмозамінником значно покращує функцію нирок і знижує рівень сироваткового креатиніну нижче 1,5 мг/дл у 60–75 % хворих, яких лікували протягом 5 днів. У цих дослідженнях не наголошувалося на повторних випадках розвитку ГРС.

Альбумін призначається в перший день у дозі 1 г/кг маси тіла, у наступні дні по 20–40 г, терліпресин по 0,5 мг внутрішньовенно кожні 4 год, максимальна доза – 2 мг кожні 4 години. У випадку, коли не зареєстрований терліпресин, можливе застосування мідодрину (агоніста альфа-адренорецепторів) спільно з октреотидом (аналогом соматостатину та інгібітором глюкагону) та альбуміном. Останній призначається у тій же дозі, мідодрин – 2,5–7,5 мг (максимальна 12,5 мг) перорально 2 рази на день, октреотид у дозі 100 мг (максимальна 200 мг) підшкірно 2 рази на день. Крім того, разом з альбуміном може застосовуватися норадреналін (інший агоніст альфа-адренорецепторів) у дозі 0,5–3 мг/год внутрішньовенно через інфузомат або дофамін 100 мг за 12 год. За відсутності за вказаний час збільшення діурезу необхідно припинити введення дофаміну.

Тривалість лікування становить 1–2 тиж, мета – зниження рівня сироваткового креатиніну нижче 1,5 мг/дл. Не слід забувати, що при застосуванні вазоконстрикторів можуть розвинути спастичні болі в животі, нудота, блювання, головний біль. Зазначені ефекти виникають через підвищення тонуусу гладких м'язів судинної стінки, що призводить до звуження вен та венул, особливо у черевній порожнині. У період лікування необхідно контролювати гемодинамічні показники (пульс, артеріальний

тиск). У деяких дослідженнях показано, що виживання у пацієнтів з ГРС, які відповіли на лікування (коли рівень сироваткового креатиніну знижувався до 1,5 мг/дл), вище, ніж у тих, хто не відпів.

Таким чином, основною метою медикаментозного лікування ГРС служить нормалізація функції нирок з подальшою пересадкою печінки. Пацієнти, які успішно лікувалися перед операцією аналогами вазопресину та альбуміном, мають ті ж посттрансплантаційні результати та виживання, що й хворі після трансплантації без ГРС. Це підтверджує концепцію, що перед трансплантацією пацієнти з ГРС повинні лікуватися дуже активно, оскільки це покращує функцію нирок та веде до більш сприятливих результатів. При ГРС виконання TIPS може покращувати функцію нирок.

*Профілактика гепаторенального синдрому* відноситься до важливого завдання ведення таких пацієнтів. Є дві клінічні ситуації, коли розвиток ГРС можна запобігти, зокрема, при спонтанному бактеріальному перитоніті та алкогольному гепатиті. При СБП призначають альбумін у дозі 1,5 г/кг маси тіла внутрішньовенно на день постановки діагнозу та через 48 год у дозі 1 г/кг. Введений альбумін скорочує частоту розвитку ГРС з 30 до 10 % і відповідно покращує виживання. Призначення пентоксифіліну 400 мг 2–3 рази на день перорально протягом місяця у хворих на алкогольний гепатит знижує частоту ГРС та смертність з 35 та 46 % до 8 та 24 % відповідно.

### **Портальна гіпертензія та кровотечі з варикозно-розширених (ВРВ) вен стравоходу та шлунка**

Кровотеча з варикозно-розширених вен стравоходу та шлунка – це критичний стан, при якому протягом наступних 6 тиж помирає більше 20 % хворих. У 30 % пацієнтів із вірусним цирозом печінки ВРВ стравоходу формуються протягом 5 років, при алкогольному цирозі – у 50 % випадків за 2 роки.

Варикозне розширення вен стравоходу та шлунка з кровотечею з них – клінічний прояв портальної гіпертензії (ПГ). В даний час прийнято наступне визначення ПГ – це клінічний симптомокомплекс, який гемодинамічно проявляється патологічним підвищенням портального градієнта тиску (різниця тиску у ворітній та нижній порожній вені), що супроводжується формуванням портосистемних колатералей, через які відбувається скидання крові з портальної вени в обхід печінки. У нормі портальний градієнт становить 1–5 мм рт. ст. Клінічно значущою ПГ стає у разі підвищення портального градієнта тиску > 10 мм рт. ст.

*Класифікація портальної гіпертензії полягає в локалізації портального блоку*

#### **1. Надпечінкова**

- Тромбоз печінкових вен (синдром Бадда-Кіарі, інвазія пухлиною).
- Обструкція нижньої порожнистої вени (мембрана у просвіті нижньої порожнистої вени (НПВ), інвазія пухлиною).



- Захворювання серцево-судинної системи (констриктивний перикардит, виражена трикуспідальна регургітація).

## 2. Печінкова

*Пресинусоїдальна*

### **Внутрішньопечінкова**

- Хвороба Рандю-Ослера.
- Природжений фіброз печінки.
- Тромбоз гілок портальної вени (важкий бактеріальний холангіт, зляжкісні новоутворення).

- Первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт.
- Гранулематози (шистосомоз, саркоїдоз, туберкульоз).
- Хронічний вірусний гепатит.
- Первинний біліарний цироз.
- Мієлопроліферативні захворювання.
- Нодулярна регенераторна гіперплазія.
- Ідіопатична (нециротична) портальна гіпертензія.
- Хвороба Вільсона
- Гемохроматоз.
- Полікістоз.
- Амліоїдоз.
- Вплив токсичних речовин (мідь, миш'як, 6-меркаптопурин).

*Синусоїдальна*

- Всі випадки ЦП.
- Гострий алкогольний гепатит.
- Тяжкий вірусний гепатит.
- Гостра жирова печінка вагітних.
- Інтоксикація вітаміном А.
- Системний мастоцитоз.
- Печінкова пурпура.
- Цитотоксичні ліки.

*Постсинусоїдальна*

- Веноооклюзійна хвороба.
- Алкогольний центролобулярний гіаліновий склероз.

## 3. Підпечінкова.

- Тромбоз ворітної вени.
- Кавернозна трансформація ворітної вени.
- Тромбоз селезінкової вени.
- Вісцеральна артеріовенозна фістула.
- Ідіопатична тропічна спленомегалія.

*Клінічні прояви портальної гіпертензії*

При огляді хворого можна виявити розширені вени передньої черевної стінки, які розходяться від пупка (голова медузи). Однак частіше видно одна або кілька підшкірних вен в епігастральній ділянці. Іноді в пупковій

зоні можна вислухати судинні венозні шуми. Збільшення селезінки – одна з найважливіших діагностичних ознак ПГ. Щільна печінка свідчить на користь ЦП, м'яка – позапечінковий портальний блок. Наявність асцити при ЦП передбачає розвиток печінкової недостатності. Аноректальні варикозно-розширені вени необхідно диференціювати з гемороєм, що не має відношення до ПГ.

#### *Діагностика*

У хворого із захворюванням печінки про розвиток ПГ говорять такі клінічні ознаки: спленомегалія, асцит, печінкова енцефалопатія та варикозне розширення вен стравоходу. І навпаки, при виявленні будь-якого з цих симптомів необхідно виключити ПГ та цироз печінки.

Непрямым підтвердженням діагнозу ПГ служить виявлення варикозно-розширених вен стравоходу при езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС). Відсутність ВРВ потребує проведення ЕГДС не рідше 1 разу на 2 роки, за наявності ВРВ ендоскопічне дослідження виконується щорічно. Крім того, при ЕГДС обов'язково оцінюється ризик кровотечі з ВРВ стравоходу та/або шлунка та відповідно необхідність профілактичного лікування.

Розвиток варикозу можна класифікувати за ступенем збільшення діаметру вен:

- I ступінь – діаметр вен 2–3 мм;
- II ступінь – діаметр вен 3–5 мм;
- III ступінь – діаметр вен > 5 мм.

За локалізацією виділяють: ізольоване варикозне розширення вен стравоходу (обмежений варикоз середньої та нижньої третин стравоходу або тотальний варикоз) та варикозне розширення вен шлунка.

При виконанні ЕГДС оцінюють також наявність та вираженість васкуло- та гастропатії – сукупності макроскопічних проявів, що спостерігаються у слизовій оболонці стравоходу та шлунка при портальній гіпертензії, пов'язаних з екстазією та дилатацією судин слизового та підслизового шарів без значних запальних змін. Виділяють три ступеня васкулопатії: легкий – невеликі ділянки рожевого кольору, оточені білим контуром; середній – плоскі червоні плями у центрі рожевої ареоли; тяжкий – поєднання з точковими крововиливами.

Напруга варикозно розширених вен може бути прогностичним критерієм розвитку кровотечі:

- Вени при інсуфляції повітря спадаються (не напружені) – тиск у портальній системі невисокий, і ризик розвитку кровотечі малий.
- Вени при інсуфляції не спадаються (напружені) – тиск у портальній системі високий, відповідно високий ризик розвитку кровотечі.

При проведенні УЗД ознаками ПГ служать розширення ворітної вени до 13 мм і більше, зниження в ній швидкості кровотоку чи ретроградний кровотік, поява портокавальних колатералей (параумбілікальна вена, варикозні розширення селезінкової вени та ін.). З метою діагностики ПГ

рідше виконуються такі дослідження, як комп'ютерна томографія органів черевної порожнини, радіонуклідне сканування печінки. Венографія (селезінкова або транспечінкова портографія) при необхідності дозволяє виявити рівень і, ймовірно, причину порушення портального кровотоку.

Оцінити тиск у ворітній вені можна за допомогою балонного катетера, який проводять через стегову або яремну вену до дрібної печінкової вени до упору. Коли виникає необхідність, тиск у ворітній вені визначають безпосередньо, шляхом її черезшкірної катетеризації або опосередковано, за допомогою транс'югулярної катетеризації однієї з печінкових вен, при якій вимірюють тиск у ній та тиск заклинювання печінкової вени. Останнє підвищується при синусоїдальній (у тому числі при цирозі печінки) та постсинусоїдальній портальній гіпертензії, але не змінюється при пресинусоїдальній портальній гіпертензії.

"Золотим стандартом" в оцінці портальної гіпертензії та ступеня її виразності служить портальний градієнт тиску. Як було сказано вище, ПГ характеризується патологічним збільшенням градієнта портального тиску (різниця тиску між ворітною та нижньою порожньою веною) та формуванням портосистемних колатералей, що шунтують частину портального кровотоку в системну циркуляцію, минаючи печінку. Через кубітальну, внутрішню яремну або стегову вену в одну з гілок печінкової вени вводять до упору катетер, роздмухують розташований на його кінці балон, перешкоджаючи відтоку крові, і вимірюють заклинений печінковий венозний тиск. Після цього балон розпускають та встановлюють рівень вільного печінкового венозного тиску. Різниця між заклиненим та вільним печінковим венозним тиском є градієнтом печінкового венозного тиску.

Нормальними значеннями градієнта портального тиску є 1–5 мм рт. ст. Клінічно значущою ПГ вважається, коли з'являються об'єктивні ознаки захворювання та/або коли градієнт портального тиску – у разі ЦП його еквівалентом є градієнт печінкового венозного тиску – перевищує порогову величину 10 мм рт. ст. Значення градієнта портального тиску між 5 та 9 мм рт. ст. відповідають доклінічній ПГ.

Якщо необхідні додаткові відомості (наприклад, при підготовці до накладання портокавального анастомозу) або з якоїсь причини неможлива черезшкірна чрезпечінкова катетеризація комірної вени, прохідність ворітної вени і напрямок кровотоку в ній можна оцінити за допомогою непрямої портографії, при якій контрастну речовину вводять в селезінкову або верхню брижову артерію.

*Основними завданнями терапії при гострих варикозних кровотечах є наступні:*

- зупинка кровотечі;
- відшкодування крововтрати;
- лікування коагулопатії;

- запобігання рецидивам кровотечі;
- запобігання погіршенню функції печінки та ускладнень, зумовлених кровотечами (інфекції, печінкова енцефалопатія тощо).

*Лікування гострої кровотечі з ВРВ*

- Заповнення ОЦК, використовуючи обережне введення свіжозамороженої плазми.
- Трансфузія еритромаси для підтримки Нв на рівні 80 г/л.
- Антибіотикотерапія для попередження спонтанного бактеріального перитоніту.
- Профілактика печінкової енцефалопатії.
- Проведення ЕГДС відразу при вступі до стаціонара.
- Балонна тампонада – використовується тільки при масивній кровотечі як тимчасовий захід.
- При підозрі на кровотечу з ВРВ якомога раніше повинні бути призначені вазоактивні препарати.
- Ендоскопічне лігування є рекомендованим методом гемостазу, при неможливості виконання можна використовувати ендоскопічну склеротерапію.
- При кровотечі з ВРВ шлунка застосовується тканинний адгезив (N-butyl-cyanoacrylate).

*Методи лікування та профілактики кровотеч із ВРВ стравоходу*

- Ендоскопічна склеротерапія.
- Ендоскопічне лігування.
- Поєднання лігування та тромбування.
- TIPS (транс'югулярне внутрішньопечінкове портокавальне шунтування).
- Балонна ретроградна трансвенозна облітерація варикозно-розширених вен.
- Екстрені хірургічні втручання (перетин стравоходу за допомогою зшиваючого апарату – операція Паціори).
- Призначення β-адреноблокаторів, інгібіторів протонної помпи.
- Застосування аналогів вазопресину та соматостатину.

Кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка, як правило, масивні, і тому їх клінічні прояви досить яскраві та складаються із загальних симптомів, властивих будь-якій крововтраті (різка слабкість, запаморочення, втрата свідомості, виражена блідість шкірних покривів, частий пульс слабого наповнення і напруги, зниження артеріального тиску і т. д.), і симптомів, характерних для кровотечі у просвіт шлунково-кишкового тракту, – блювання свіжою або рідше видозміненою кров'ю («кавова гуща») та чорний дьогтеподібне випорожнення (мелена).

Оцінка центрального венозного тиску (ЦВТ), дефіциту ОЦК, діурезу, вимірювання АТ та підрахунок частоти серцевих скорочень, а також лабораторні показники дозволяють отримати дуже важливі об'єктивні дані щодо ступеня тяжкості кровотечі (табл. 13).

**Класифікація ступеня крововтрати**

Показник	Ступінь крововтрати		
	Легкий	Середній	Важкий
Гемоглобін, г/л	> 100	80–100	< 80
ЦВД, см вод. ст.	5–15	< 5	0
Пультс, ударів за хвилину	< 100	< 110	> 110
АТ систолічний, мм рт. ст.	Норма	> 90	< 90
Діурез, мл/хв	1-1,2	< 0,5	< 0,2
Дефіцит ОЦК, %	< 20	20–30	> 30

*Медикаментозна терапія портальної гіпертензії*

Відповідно до механізму зниження портального тиску всі лікарські засоби можна розділити на дві основні групи:

- Вазодилататори, що впливають на динамічний компонент портальної резистентності (нітрати – ізосорбід 5-мононітрат). Як монотерапія нітрати використовуються рідко і зазвичай застосовуються в комбінації з вазопресином.

- Вазоконстриктори, які знижують портальний тиск, викликають спланхнічну вазоконстрикцію та відповідно зменшують обсяг портальної крові. До прямих вазоконстрикторів відноситься вазопресин та його синтетичний аналог терліпресин. Ці препарати безпосередньо впливають на гладком'язові клітини судин.

- Антибактеріальні препарати.
- Ендоскопічна терапія.
- Ендоскопічне лігування.
- TIPS.

Механізм дії непрямих вазоконстрикторів (соматостатин та його синтетичний аналог октреотид) пов'язаний із придушенням активності ендогенних вазодилататорів (зокрема, глюкагону). Вазоактивні препарати (соматостатин, октреотид, терліпресин) повинні застосовуватися у комбінації з ендоскопічними методами лікування, перше місце серед яких належить ендоскопічному лігуванню, хоча за відсутності технічної можливості застосовують ендоскопічну склеротерапію. Паравазальне або інтравазальне введення склерозуючих засобів також рекомендовано при кровотечах із ізольованих варикозно-розширених вен шлунка. Для попередження інфекційних ускладнень потрібне профілактичне призначення антибактеріальних препаратів.

Терліпресин (Н-тригліцил-8-лізин-вазопресин) – синтетичний аналог гормону задньої частки гіпофіза – вазопресину з більш вираженою, ніж у природної речовини, судинозвужувальною дією. Фармакологічні властивості терліпресину виявляються в судинозвужувальній дії на артеріоли, венули та вени вісцеральних органів та гладку мускулатуру, що сприяє зменшенню кровотоку через печінку та зниженню портального тиску. Дія терліпресину за часом більш тривала, ніж лізинвазопресину.

Мета-аналіз 20 рандомізованих досліджень за участю 1 609 пацієнтів з оцінки безпеки та ефективності застосування терліпресину при гострих кровотечах із ВРВ показав, що його використання призводить до статистично значущого зниження загальної летальності порівняно з плацебо (зменшення відносного ризику на 34 %).

Висока частота побічних ефектів внаслідок системної дії вазопресину (серцева, мозкова, мезентеріальна ішемія, артеріальна гіпертензія, флебіти), навіть за одночасного введення нітратів, обмежує його широке використання (у Європі не застосовується). Терліпресин має менше побічних ефектів, ніж вазопресин, і використовується значно частіше. У разі відсутності терліпресину можливе призначення соматостатину, октреотиду або вапреотиду.

При масивній кровотечі з ВРВ стравоходу та кардіального відділу шлунка, коли проведення лігування або склерозуючої терапії виявляється неможливим через погану видимість, хворим встановлюють трипросвітний зонд-обтуратор Блекмора (Sengstaken-Blakemore). При локалізації варикозних вен у фундальному відділі шлунка можна використовувати зонд Linton-Nachlass (встановлюють терміном не більше 12–24 год). У деяких пацієнтів після видалення зонда є можливість відновлення кровотечі.

*Неможливість зупинки кровотечі з варикозних вен стравоходу, його швидкі рецидиви після початкового гемостазу, а також необхідність застосування великої кількості консервованої крові (понад 6 доз протягом 24 год) є показаннями до хірургічного лікування (шунтуючі операції, трансекція стравоходу).*

Підсумовуючи зазначене щодо лікування гострих варикозних кровотеч, можна рекомендувати наступне:

1. Найкраще застосовувати комбінацію вазоактивних препаратів (якомога раніше, бажано ще під час транспортування в клініку) та ендоскопічні процедури.

2. Можливе використання терліпресину, соматостатину, октреотиду, вазопресину у комбінації з нітрогліцирином на протязі 5 днів.

3. Ендоскопічне лігування ВРВ стравоходу або склеротерапія – тактика вибору при гострих кровотечах з вен стравоходу. При кровотечі із ВРВ шлунка краще використовувати ендоскопічну обтурацію тканинним адгезивом.

4. Ендоскопічне дослідження (і лікування) має бути виконане протягом 12 год від початку кровотечі.

5. Всім пацієнтам необхідне профілактичне призначення антибіотиків широкого спектра дії.

6. При неефективності ендоскопічних та лікарських методів терапії рекомендується накладання транс'югулярного портосистемного шунта.

#### *Профілактика варикозних кровотеч*

Первинна профілактика проводиться у хворих на цироз печінки класів А та В по Child-Pugh з ВРВ стравоходу та шлунка малого ступеня вираженості та/або при портальній гіпертензійній гастропатії. Для цього

застосовуються неселективні  $\beta$ -адреноблокатори (пропранолол, надолол, тимолол), які дозволяють знизити ризик першої кровотечі приблизно на 30–40 %. Препарати доцільно призначати в дозі, що знижує частоту пульсу в спокої на 25 %, або (при низькому пульсі) до 55 уд/хв. Дози пропранололу можуть варіювати від 10 мг на добу всередину (початкова) до 320 мг на добу (максимальна) і підбираються індивідуально. При цьому ефективнішим є призначення препарату у вечірній час.

Можливе поєднання неселективних  $\beta$ -адренорецепторів з нітратами (ізосорбїду-5-мононітратом). Крім того, перспективною альтернативою неселективним  $\beta$ -адреноблокаторам може бути карведилол (неселективний  $\beta$ -адреноблокатор із суттєвою анти- $\alpha$ 1-адренергічною активністю).

У хворих з ВРВ стравоходу та шлунка 2–3-ї стадії медикаментозну профілактику необхідно поєднувати з ендоскопічним лігуванням. У разі протипоказань альтернативою є застосування ізосорбїду 5-мононітрату. При досягненні цільових доз  $\beta$ -блокаторів градієнт портального тиску знижується  $< 10$  мм рт. ст., що зменшує ризик кровотечі.

*Вторинна профілактика* повинна починатися якнайшвидше, тому що перший епізод шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів з ЦП у 60 % випадків супроводжується його рецидивом. Хворим, які не отримували первинної профілактики, призначають  $\beta$ -блокатори (можливе поєднання з ізосорбїдом мононітратом) або проводять ендоскопічне лігування, або рекомендують комбінувати обидва методи лікування. Пацієнти, які отримували  $\beta$ -блокатори, піддаються ендоскопічному лігуванню ВРВ із 6-ї доби від моменту першої кровотечі.

За відсутності ефекту від ендоскопічної та медикаментозної терапії можливо проведення TIPS з подальшим виконанням пересадки печінки.

#### **Дилуційна гіпонатріємія**

Гіпонатріємія розведення, або дилуційна гіпонатріємія, у пацієнтів з ЦП є клінічним синдромом і діагностується на підставі наступних ознак:

- Зниження рівня сироваткового натрію  $\leq 130$  ммоль/л.
- Збільшення позаклітинного об'єму рідини.
- Наявність асциту та/або периферичних набряків.

Гіпонатріємія розведення трапляється в середньому у третини (30–35 %) внутрішньогоспітальних хворих з цирозом печінки та асцитом і є негативною прогностичною ознакою. Гіпонатріємію розведення слід відрізняти від істинної гіпонатріємії, що розвивається при зменшенні обсягу циркулюючої плазми внаслідок передозування діуретичних препаратів у хворих без асциту та набряків.

Сприяливими факторами розвитку дилуційної гіпонатріємії вважаються прийом НПЗЗ і виконання об'ємного парацентезу без подальшого введення плазмозамінних розчинів.

### *Клінічні прояви*

У хворих на ЦП ділюційна гіпонатріємія, як правило, розвивається протягом декількох днів – тижнів, хоча можливі і гострі стани. У більшості пацієнтів рівень натрію сироватки крові коливається від 125 до 130 ммоль/л, проте в частини хворих цей показник може знижуватися до 110–125 ммоль/л. 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.

### *Лікування*

Перший крок у лікуванні ділюційної гіпонатріємії – обмеження введення рідини та відміна діуретичних препаратів (рівень Na нижче 125 ммоль/л). Обмеження об'єму рідини до 1 л на день запобігає подальшому падінню рівня натрію, але не призводить до його підвищення. На додаток до обмеження споживаної рідини хворі повинні дотримуватися дієти без солі. У цих умовах призначення гіпертонічних сольових розчинів недоцільне через їх низьку ефективність, додаткового збільшення обсягу позаклітинної рідини та можливого посилення набряків та асцити. Нижче наводиться диференційний діагноз гіпонатріємії з гіпоосмоляльною гіпонатріємією:

- Первинна втрата натрію:
  - 1) зовнішні втрати (інтенсивне потовиділення);
  - 2) шлунково-кишкові втрати (блювання, пронос);
  - 3) ниркові втрати.
- Первинна гіпергідремія:
  - 1) гіперсекреція антидіуретичного гормону;
  - 2) недостатність кори надниркових залоз;
  - 3) гіпотиреоз;
  - 4) хронічна ниркова недостатність.

### **Остеопороз**

Остеопенія та остеопороз є поширеним ускладненням цирозу печінки (частота розвитку варіює від 20 до 50 %). Причина виникнення ускладнення багатофакторіальна (гіпербілірубінемія, гіпогонадизм, зміни в метаболізмі Ca<sup>++</sup> і вітаміну D, дефіцит вітаміну K). Остеопороз призводить до переломів кісток і істотно впливає на тривалість і якість життя хворих.

Оцінка стану кісткової тканини рекомендується у всіх пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (денситометрія поперекових хребців та шийки стегна). За наявності клінічних проявів (болі у спині, зниження росту хворого, посилення кіфозу) показано проведення рентгенографії хребта у бічній проекції для виключення остеопоротичних деформацій хребців. Однак слід взяти до уваги, що в даний час не розроблені рекомендації з лікування цієї групи ускладнень хворих на ЦП.



## Трансплантація печінки

На сучасному етапі відзначається тенденція до більш раннього визначення показань до трансплантації, оскільки, враховуючи брак донорів та довгі терміни її очікування, раннє і водночас обґрунтоване включення до Листа очікування дає можливість пацієнтові з ЦП довше перебувати у полі зору трансплантолога, що збільшує шанси на операцію. Разом з тим, підсумовуючи результати кількох досліджень, проведених американським суспільством трансплантологів та американським суспільством з вивчення хвороб печінки, було досягнуто згоди про те, що тільки хворі з наявними на даний момент показаннями для трансплантації повинні включатись у Лист очікування. Пацієнти з розрахунком на необхідність такої терапії у майбутньому включатися до нього не повинні.

Наявність незворотного захворювання печінки з прогнозом життя менше 12 міс, відсутність інших методів лікування або діагноз хронічного захворювання печінки, що значно знижує якість життя та працездатність пацієнта, а також прогресуюче захворювання з очікуваною тривалістю життя меншим, ніж у разі трансплантації, є показаннями для його проведення. Цей радикальний метод показаний практично всім хворим з термінальною стадією захворювань печінки, ускладнених кровотечею з ВРВ стравоходу/шлунка, асцитом, ГРС, енцефалопатією, СБП. Додатковими показаннями до операції є виражена стомлюваність, неможливість вести нормальний спосіб життя, помітне схуднення та свербіж шкіри. Пацієнти з цирозом, які перенесли стравохідну або шлункову кровотечу як наслідок портальної гіпертензії та/або хоча б один епізод спонтанного бактеріального перитоніту, відповідають мінімальним критеріям включення в Лист очікування незалежно від класу Child–Pugh.

Слід наголосити, що наявність у пацієнтів з цирозом ВРВ стравоходу та/або кардії та наявна в анамнезі кровотеча з них розглядаються більшістю авторів як наполегливе показання до трансплантації печінки, незважаючи на задовільну її функцію.

Таким чином, головним принципом щодо показань для ортотопічної трансплантації печінки є прогнозування того, що виживання після її виконання перевищить тривалість життя хворого без неї.

До основних протипоказань щодо операції відносять:

- позапечінкові злоякісні захворювання;
- метастатичні ураження;
- активну ВІЛ-інфекцію;
- тяжкі супутні захворювання, що не коригуються трансплантацією;
- активний алкоголізм, наркоманію;
- позапечінковий сепсис;
- тяжкі захворювання серцево-судинної системи;
- психологічну та соціальну неспроможність хворого.

### **Тромбоз портальної вени**

Тромбоз портальної вени (ТПВ) при ЦП є частим ускладненням (від 8 до 25 %). Імовірність виникнення ТПВ збільшується у міру прогресування захворювання. У хворих з декомпенсованою стадією цирозу, що перебувають у Листі очікування трансплантації, вона становить до 30 % за наявності ГЦК. При цирозі печінки ТВВ пов'язують зі зниженням швидкості портального кровотоку через розвиток портальної гіпертензії та зниженням синтезу природних антикоагулянтів (протеїнів С та S, анти-тромбіну III) внаслідок печінкової недостатності. Клінічно тромбоз ворітної вени проявляється: кровотечею з ВРВС, розвитком рефрактерного асцити, тромбозу брижової вени, здуттям живота та порушенням перистальтики кишечника, збільшенням розмірів селезінки, болем у животі, нудотою, енцефалопатією, жовтяницею, лихоманкою та іншими симптомами печінкової недостатності.

Для встановлення діагнозу необхідно проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини з УЗ-доплерографією системи **ворітної** вени, КТ органів черевної порожнини з ангіографією системи ворітної вени. Ознаками ТПВ є виявлення ехопозитивного утворення у портальній вені та відсутність у ній кровотоку за даними доплерівського дослідження. Великі діагностичні можливості мають спіральна комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, хоча їх використання необов'язково при чіткому визначенні ТПВ за результатами УЗД.

Пропонуються різні підходи до терапії вказаного ускладнення. Зокрема, вивчається ефективність використання антикоагулянтів (низькомолекулярних гепаринів, сулодексиду) у пацієнтів з ЦП, які перебувають у Листі очікування трансплантації. За спостереженнями В. John та співавт., використання антикоагулянтної терапії, що сприяє відновленню прохідності судини, призводить до реканалізації останньої у 25–69 % випадків.

### **7. Завдання для самостійної роботи:**

1. Дайте визначення ЦП.
2. Найбільш часті причини розвитку ЦП.
3. Як класифікується ЦП?
4. Клінічна симптоматика ЦП.
5. Основні ускладнення, що виникають ЦП.
6. Особливості ЦП при вірусних ураженнях печінки.
7. Перебіг ЦП при алкогольному генезі захворювання.
8. Діагностика та диференційна діагностика ЦП.
9. Лікування ЦП залежно від етіології.
10. Клінічна симптоматика при печінковій енцефалопатії.
11. Діагностика та диференційна діагностика печінкової енцефалопатії.
12. Лікування печінкової енцефалопатії.
13. Клінічні прояви асцити, діагностика та диференційна діагностика.

14. Лікування неускладненого асцити.
15. Лікування інфікованого асцити.
16. Гепаторенальний синдром: клінічні прояви, діагностика та лікування.
17. Клініка та діагностика портальної гіпертензії.
18. Клінічні прояви, профілактика та лікування кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка.
19. Дилуційна гіпонатріємія та остеопороз при ЦП.

### 8. Ситуаційні задачі для визначення кінцевого рівня знань

1. Хворий Р. скаржиться на печію, пекучий біль за грудиною. З анамнезу відомо, що 5 років тому переніс вірусний гепатит В, зловживає алкоголем. Вранці після прийому їжі та підняття важкості з'явилось блювання свіжою темною кров'ю. Об'єктивно: шкірні покриви бліді, вологі, пульс – 93/хв, АТ – 90/60 мм рт. ст. Склери іктеричні, живіт збільшений в розмірі внаслідок асцити, гепатоспленомегалія. Яка на Вашу думку найбільш ймовірна причина кровотечі?

- А. Виразка 12-палої кишки.      Д. Розрив варикозних вен стравоходу.*  
*В. Синдром Мелорі-Вейса.      Е. Ахалазія стравоходу.*  
*С. Синдром Бадда-Кіарі.*

2. Хворий Н. скаржиться на появу різкої слабкості, блідості шкірних покривів, холодний піт, появу спраги, спостерігалось блювання з домішками крові темно-вишневого кольору, в анамнезі цироз печінки протягом 6 років. Назвіть найбільш ймовірну причину розвитку даної кровотечі?

- А. Портальна гіпертензія.      Д. Тромбоемболія легеневої артерії.*  
*В. Малігнізація.      Е. Серцева недостатність.*  
*С. Тромбоз печінкових вен.*

3. Хворий Б. скаржиться на помірний біль у надчеревній ділянці, постійне здуття живота, яке збільшується після вживання їжі. З анамнезу відомо, що хворіє на цироз печінки. При огляді: розширенні підшкірні вени живота, ознаки наявності вільної рідини в черевній порожнині, гепатоспленомегалія. За результатами УЗД: розширення портальної вени, збільшення печінки і селезінки. Оберіть найбільш ймовірне ускладнення цирозу печінки у даного хворого.

- А. Дисбактеріоз кишечника.      Д. Тромбоз ворітної вени.*  
*В. Перитоніт.      Е. Печінково-клітинна недостатність.*  
*С. Портальна гіпертензія.*

4. Хворий З. (45 років) останні 2 роки лікується з приводу цирозу печінки. Скаржиться, що за місяць значно збільшився живіт, посилилась загальна слабкість. Протягом останніх 2 тиж приймав фуросемід щодня. Які найбільш ймовірні зміни електролітів можна очікувати в крові?

- А. Гіперкаліємію.      Д. Гіпернатріємію.*  
*В. Гіпокаліємію.      Е. Гіпокальціємію.*  
*С. Гіперкальціємію.*

5. Хворий Ч. (43 роки) має скарги на блювання яскраво-червоною кров'ю. З анамнезу відомо, що протягом 6 років має мікронодулярний цироз печінки вірусної етіології. За останні 6 міс спостерігається збільшення живота внаслідок присутності рідини. Що необхідно зробити в першу чергу?

*A. Вазопрессин 20 ОД в/в.*

*D. Мезатон 1 % розчин – 2 мл в/м.*

*B. Ковтання шматочків льоду.*

*E. Кордіамін 2 мл в/м.*

*C. Преднізолон 30 мг в/в.*

6. Жінка Д. (40 років) має скарги на запаморочення, посилення жовтушності, судоми. Погіршення стану відмічає за останні 10 днів. З анамнезу відомо, що хворіє на мікронодулярний криптогенний цироз печінки. Яке дослідження необхідно призначити з метою виявлення причини погіршення стану?

*A. Визначення рівня холестерину.*

*B. Визначення рівня аліаку сироватки.*

*C. Визначення рівня лужної фосфатази.*

*D. Визначення АЛАТ та АСАт.*

*E. Визначення вмісту  $\alpha$ -фетопротеїну.*

7. У хворого Ф. відмічається дрібновузловий цироз печінки. За останні 3 міс з'явилась задишка, набряки нижніх кінцівок, асцит. Отримував гепатопротектори та глюкокортикоїди. Яку комбінацію препаратів найбільш доцільно додати до лікування в даному випадку?

*A. Нерабол + фуросемід.*

*D. Лідоканін + гіпотіазид.*

*B. Альдактон + аскорутин.*

*E. Альдактон + фуросемід.*

*C. Альбумін + аскорутин.*

8. Хворий У. має скарги на головний біль, блювання, відразу до їжі, безсоння, жовтушність шкірних покривів, здуття живота, печінковий запах з рота. Скарги з'явились після вживання спиртних напоїв. В анамнезі цироз печінки. Назвіть найбільш ймовірне ускладнення цирозу печінки?

*A. Портальна гіпертензія.*

*B. Кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу.*

*C. Печінково-клітинна недостатність.*

*D. Тромбоз брижових судин.*

*E. Гостра виразка шлунка.*

9. Хворий П. має скарги на помірний біль в епігастральній ділянці, здуття живота, яке посилюється після прийому їжі. З анамнезу відомо, що тривалий час хворіє на цироз печінки. При огляді: розширені підшкірні вени живота, ознаки вільної рідини в черевній порожнині, гепатоспленомегалія. УЗД: розширені портальні вени, збільшення печінки та селезінки. Про яке ускладнення ЦП слід думати в першу чергу?

*A. Печінково-клітинна недостатність.*

*D. Дисбактеріоз кишечника.*

*B. Тромбоз ворітної вени.*

*E. Перитоніт.*

*C. Портальна гіпертензія.*

10. Хвора Д.(26 років) має скарги на виражений свербіж шкіри, що посилюється ввечері, тупий біль в правому підребер'ї. Вважає себе хворою 2 роки після пологів. Об'єктивно: жовтушність шкірних покривів, ксантелазми на повіках. Печінка +6 см виступає з-під краю ребрової дуги, щільна, край рівний, безболісний. Селезінка +3 см. Реакція на поверхневий антиген вірусу гепатиту В негативна. Назвіть форму ураження печінки у даної хворої.

*A. Хронічний гепатит.*

*D. Хронічний холецистит.*

*B. Жировий гепатоз.*

*E. Первинний біліарний цироз.*

*C. Гемохроматоз.*

### Відповіді:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	A	C	B	A	D	E	B	C	E

## 9. Список рекомендованої літератури

### Основна:

1. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах : Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826.

2. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Алкогольний гепатит». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Аутоімунний гепатит». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» : Наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826.

3. Внутрішні хвороби : підручник : у 2 ч. / Л. В. Глушко, С. В. Федоров, І. М. Скрипник та ін. 2-е вид. (стереотип.). Київ : ВСВ «Медицина», 2022. Ч. 1. Розділи 1–8. 680 с.

4. Внутрішні хвороби : підручник : у 2 ч. / Л. В. Глушко, С. В. Федоров, І. М. Скрипник та ін. 2-е вид. (стереотип.). Київ : ВСВ «Медицина», 2022. Ч. 2. Розділи 9–24. 584 с.

5. Внутрішні хвороби : підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19 / адаптований А. С. Свінціцьким, П. Гасвські. Львів : Практична медицина, 2019. 1632 с.

### Додаткова:

1. Гастроентерология в таблицах и схемах / под ред. проф. Г. Д. Фадеенко. Киев : Доктор – Медиа – Групп, 2016. 152 с.

2. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю. М. Мостового. 29-те вид., доп. і перероб. Вінниця : ДП «Державна картографічна фабрика», 2021. 792 с.

3. Colombo M. EASL clinical practice guidelines for the management of occupational liver diseases. Liver Int. 2020 Feb;40 Suppl 1:136. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.14349>

4. Dalekos GN, Koskinas J, Papatheodoridis GV. Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Ann Gastroenterol. 2019 Jan-Feb. 32 (1):1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30598587>

5. European Association for the Study of the Liver. ASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol. 2021 Sep;75(3):659-689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>

6. Herrine, Steven K. et al. AGA Technical Review on Initial Testing and Management of Acute Liver Disease. Gastroenterology. 2017 Feb;152(3):648-664.e5.

7. Loomba, Rohit et al. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology. 2020 May;158(6):1822-1830.

*Навчальне видання*

# **ВЕДЕННЯ ХВОРОГО З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯМИ**

*Методичні вказівки  
для здобувачів вищої медичної освіти та лікарів-інтернів*

Упорядники Железнякова Наталія Мерабівна  
Молодан Володимир Ілліч  
Просоленко Костянтин Олександрович  
Лапшина Катерина Аркадіївна  
Візір Марина Олександрівна

Відповідальна за випуск Н. М. Железнякова



Редактор Е. С. Депрінда  
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 2,8. Зам. № 23-34284.

---

**Редакційно-видавничий відділ  
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022  
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.