

**Т. М. Бенца**

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика, м. Київ

## Цироз печінки: сучасний погляд на проблему

**Вступ.** Цироз печінки (ЦП) належить до важливих медичних і соціально-економічних проблем не лише в Україні, а й у всьому світі. Актуальність хвороби зумовлена значною її поширеністю, збільшенням чисельності етіологічних чинників, а також виникненням тяжких ускладнень, що призводять до летального наслідку [17].

**Мета дослідження.** Зробити огляд наукової літератури й узагальнити опубліковані дослідження, присвячені проблемі вивчення етіології, класифікації, клінічних ознак та діагностики цирозу печінки.

**Матеріали й методи дослідження.** Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно етіології, класифікації, клінічних ознак та діагностики ЦП. Пошук джерел здійснено в наукометричних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, Research Gate, Cochrane Database of Systematic Reviews за ключовими словами: цироз печінки, діагностика, лікування. Відібрано та проаналізовано 37 джерел.

**Результати дослідження.** Сьогодні ЦП посідає 11 місце серед найбільш поширених причин смерті. За матеріалами ВООЗ, щорічно у світі від цієї недуги та її ускладнень помирає понад 1 млн людей [5]. Епідеміологічні дослідження показали, що у країнах Європи понад 29 млн населення страждають на ЦП [8]. Поширеність ЦП в Україні становить близько 1,0 %. Частіше страждають чоловіки: співвідношення хворих чоловічої і жіночої статей становить у середньому 3:1. Хворобу фіксують у всіх вікових групах, але частіше після 40 років [1].

ЦП – це хронічна дифузна поліетіологічна хвороба печінки, із властивим їй наростанням тяжкості, що характеризується ураженням паренхіми печінки з некрозом, дистрофією гепатоцитів, їх вузловою регенерацією, а також її інтерстицію з дифузним розростанням сполучної тканини, порушенням архітектоніки печінки, появою шунтів між порталною і центральними венами в обхід гепатоцитів, що призводить до виникнення недостатності печінки та порталної гіпертензії [1, 2, 22].

Термін «цироз» походить від грецького *kirgos* – жовтий (про колір ураженої цирозом печінки). Хворобу вперше описав понад 1000 років тому Абу Алі ібн Сіна.

Найчастішими причинами виникнення ЦП вважають хронічну інтоксикацію алкоголем (згідно з результатами різних досліджень від 40,0–50,0 до 70,0–80,0 %) та вірусні гепатити В, С і D (30,0–40,0 %) [26], рідше – неалкогольний стеатогепатит, хвороби жовчовивідних шляхів, хронічну серцеву недостатність, отруєння хімічними сполуками (тяжкі метали, хлоровані вуглеводні та нафталіни, бензол і його похідні тощо) та лікарськими засобами (цитостатики, наркотичні, гормональні протизаплідні, гепатотоксичні антибіотики тощо). Рідкісні форми ЦП зумовлені генетичними чинниками, що призводять до порушення обміну речовин (гемохроматоз, гепатолентикулярна дегенерація, недостатність  $\alpha_1$ -антитрипсину), або оклюзійними процесами в системі ворітної вени (синдром Д. Бадда – Г. Кіарі) [1].

Проста морфологічна класифікація ЦП запропонована Всесвітньою асоціацією гепатологів (Акапулько, 1974) та ВООЗ (1978). Згідно з їх рекомендаціями виділяють дрібновузлову, або дрібнонодулярну (діаметр вузлів від 1,0 до 3,0 мм), великовузлову, або макронодулярну (діаметр вузлів більше 3,0 мм), неповну септальну та змішану (спостерігаються вузли різних розмірів) форми.

Відповідно до Лос-Анджелеської класифікації (1994), ЦП розрізняють за етіологією, ступенем активності, визначеним біохімічними тестами (активність аланінамінотрансферази), морфологічними змінами печінки. Залежно від етіології виділяють ЦП: вірусний, алкогольний, медикаментозний, вроджений (гепатолентикулярна дегенерація, гемохроматоз, дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину, галактоземія, глікогеноз IV типу), застійний (недостатність кровообігу), хвороба та синдром Д. Бадда – Г. Кіарі, обмінно-аліментарний (накладення обхідного тонкокишкового анастомозу, ожиріння, тяжкі форми цукрового діабету) і невідомої етіології (криптогенний, індійський дитячий).

Доцільно розподіляти ЦП залежно від вираженості печінково-клітинної недостатності (компенсований, субкомпенсований, декомпенсований), ступеня портальної гіпертензії, активності процесу (вираженості запальних реакцій). Мінімальний ступінь активності характеризується підвищенням активності трансаміназ до 3 норм, середній ступінь активності – від 3 до 10 норм, висока активність супроводжується підвищенням активності трансаміназ понад 10 норм.

Ступінь тяжкості ЦП залежно від вираженості печінково-клітинної недостатності визначають за класифікацією Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю (С. G. Child – R. N. Pugh). Виокремлюють класи А, В і С залежно від показників білірубину, альбуміну, протромбінового індексу, стадії печінкової енцефалопатії, наявності асцити.

Шкала оцінки тяжкості хворих із хворобами печінки на кінцевій стадії (Model for end-stage liver disease - MELD) дозволяє уточнити життєвий прогноз хворих на ЦП. Застосовується формула:  $R = 0,957 \times \text{Log}(\text{креатинін, мг/дл}) + 0,378 \times \text{Log}(\text{білірубін, мг/дл}) + 1,120 \times \text{Log}(\text{міжнародне нормалізоване співвідношення}) + 0,643$ . Життєвий прогноз хворих зі значенням індексу MELD >18,0 оцінюється як несприятливий, за MELD >11,0 імовірність смертельного наслідку впродовж 30 днів становить 22,0 %.

Під час об'єктивного обстеження хворого на ЦП привертають увагу наявність своєрідних судинних утворень на шкірі плечового поясу та обличчя у вигляді зірочок (телеангіоектазії), пальмарна еритема (почервоніння долонь, пальців), часто – жовтяничне забарвлення шкірних покривів і слизових оболонок різного ступеня, малиновий язик («печінковий»), сліди розчухування, можлива гінекомастія у чоловіків. Печінка збільшена, ущільнена, з гострим нижнім краєм, болюча під час пальпації. Селезінка теж збільшена. Живіт збільшується у розмірах через появу рідини в черевній порожнині (асцит), на передній і бічних поверхнях живота розширені підшкірні вени («голова медузи»).

Результати лабораторних досліджень підтверджують анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, характерні біохімічні зміни (гіпергаммаглобулінемію, гіпоальбумінемію, підвищення активності трансаміназ, гіпербілірубінемію за рахунок кон'югованої фракції), зменшення протромбінового індексу та інших показників згортання крові. Імунологічні методи дослідження сироватки крові виявляють підвищення титру Ig A у хворих на ЦП алкогольного генезу, переважно Ig G та M-вірусного.

Ультразвукове обстеження дає змогу визначити розміри печінки та селезінки, щільність їх паренхіми, візуалізувати наявність вузлів і поширення процесу, виявити ознаки портальної гіпертензії. У разі дрібновузлового ЦП печінка збільшується рівномірно, а за великовузлового – виділяються окремі вузли, структура тканини неоднорідна. На пізніх стадіях хвороби права частка печінки зменшується.

Комп'ютерна томографія – більш інформативний метод, особливо у хворих із асцитом чи вираженим

метеоризмом. Можна отримати інформацію про щільність, гомогенність тканини печінки, добре визначається навіть невелика кількість асцитної рідини.

Пункційна біопсія печінки дозволяє провести гістологічне дослідження біоптату, визначити характер патологічного процесу та його стадію.

Непряма еластометрія печінки, або фіброскан – доступний неінвазивний метод, за допомогою якого визначають ступінь фіброзу, розмір і обриси країв, а також оцінюють функцію і роботу печінки. Оцінку фіброзу проводять за шкалою Metavir: 0,0 – норма (<6,1 кПа), 1,0–3,0 – формуються сполучнотканинні волокна (6,1–14,0 кПа), 4,0 – відбувається переродження клітин і формування ЦП (>14,0 кПа) [15].

З метою раннього виявлення хворих на ЦП з високим ризиком виникнення ускладнень застосовують також вібраційну транз'єнтну еластографію та магнітно-резонансну еластографію [32].

Хоча ЦП, незалежно від причин, – це фінальна стадія хвороби печінки із наростанням тяжкості, цей діагноз не слід вважати вирокком для хворого. Адже сьогодні існують досить ефективні методи лікування, які часто дають змогу якщо невилікувати хворого, то запобігти негативному перебігу хвороби і контролювати його.

Усім хворим на ЦП призначають повноцінне збалансоване п'яти-шестизразове харчування з обмеженням уживання рідини та солоної їжі (особливо за наявності набряково-асцитного синдрому). У разі енцефалопатії споживання білка зменшують до кількості, за якої немає симптомів аміачної інтоксикації. Якщо турбує свербіж шкіри, слід зменшити кількість м'ясних білків, бобових продуктів, які містять триптофан, тирозин, цистин і метіонін (джерело токсичних метаболітів і аміаку) [1].

Етіотропне лікування хворих на ЦП алкогольного походження полягає у відмові від алкоголю. Якщо є ЦП вірусної етіології (HCV або HBV), проводиться противірусне лікування. Противірусну терапію доцільно призначати хворим на компенсований ЦП класу А за Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю. «Золотим стандартом» лікування хронічного вірусного гепатиту С сьогодні є комбінація пегільованих інтерферонів із рибавірином упродовж 48 тижнів. Якщо неможливо застосовувати пегільований інтерферон, призначають лікарські засоби  $\alpha_2$ -інтерферону. До схеми лікування хронічного вірусного гепатиту В включають поєднання інтерферону з ламівудином [1]. Противірусна терапія хворих на ЦП класу В за Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю проводиться редукованими дозами згідно з технологією режиму поступового збільшення дози (low accelerated dose regimen – LADR). Повільне, під контролем лабораторних показників, збільшення дози  $\alpha_2$ -інтерферону (з «кроком» 1 млн МО) та можливе згодом приєднання рибавіріну значно пролонгує курс лікування і в разі задовільної переносимості дозволяє суттєво знизити частоту декомпенсації цирозу й зменшити ризик виникнення гепатоцелюлярної карциноми. Декомпенсований ЦП класу С за Ч. Г. Чайлд –

Р. Н. П'ю здебільшого не дозволяє проводити противірусне лікування.

З метою коригування цитолізного синдрому в лікувальному комплексі застосовують есенціальні фосфоліпіди, які здатні відновлювати структуру та функції мембран гепатоцитів і запобігати їх деструкції, а для лікування мезенхімально-запального синдрому – адеметіонін, який бере участь у більшості біохімічних реакцій в організмі. Синдром холестазу коригують призначенням урсодезоксихолевої кислоти [2].

Важливим компонентом лікування хворих на ЦП є регулярне очищення товстої кишки для видалення азотовмісних субстанцій, особливо за шлунково-кишковою кровотечею, харчового перевантаження білком і закрепу. З цією метою застосовують лактулозу всередину – по 25,0–30,0 мл двічі–тричі впродовж дня до досягнення частоти випорожнень двічі–тричі на добу та м'якої консистенції калу. Для санації кишки від аміакпродукувальної мікрофлори рекомендується курсове лікування антибактеріальними лікарськими засобами, які не мають гепатотоксичних властивостей (амоксцилін тощо) [2].

Ускладнення ЦП, зокрема асцит, варикозне розширення вен стравоходу та шлунка з наступним виникненням кровотечі з них, печінкова енцефалопатія, гепаторенальний синдром, гіперспленізм, спонтанний бактерійний перитоніт і гепатоцелюлярна карцинома виникають унаслідок синдрому портальної гіпертензії і гепатоцелюлярної недостатності [25]. Портальна гіпертензія характеризується збільшенням градієнта тиску між портальним і кавальним венозними басейнами. Клінічно значущим вважається показник печінкового венозного градієнта тиску 10,0 мм рт. ст. і вище, який свідчить про інтенсивну колатеральну циркуляцію унаслідок розширення колатеральних вен із виникненням численних портосистемних шунтів. Основним чинником виникнення портальної гіпертензії у хворих на ЦП є підвищення опору кровоплину в печінці. Дифузний фіброз печінки, нодулярна перебудова її паренхіми, капіляризація синусоїд, наявність мікротромбів у внутрішньопечінковій судинній сітці призводять до дисфункції синусоїдальних ендотеліальних клітин. Ці клітини в нормі продукують вазоактивні субстанції, що регулюють синусоїдальну резистентність, – вазодилатативні (оксид азоту, простагландин E<sub>2</sub>) та вазоконстрикторні (ендотелін-1, ангіотензин II, лейкотрієни, норадреналін). Дисфункція цих клітин призводить до посилення продукції вазоконстрикторів, чутливості до них і зменшення вмісту вазодилататорів. У підсумку порушується синусоїдальна релаксація з виникненням вазоконстрикції у внутрішньопечінковій судинній сітці [2, 22].

Для визначення прогнозу у хворих на ЦП на час виникнення таких ускладнень, як шлунково-кишкова кровотеча, кома, сепсис, застосовується система критеріїв спрощеної шкали оцінки гострих ускладнень (Simplified Acute Physiology Score - SAPS), яка включає такі параметри: вік, частота серцевих скорочень та дихання, систолічний артеріальний тиск, температура

тіла, діурез, гематокрит, число лейкоцитів крові, показники сечовини, калію, натрію, бікарбонатів у сироватці крові, стадію печінкової коми [22].

Найбільш поширене ускладнення ЦП (виникає у 20,0 % хворих), яке погіршує якість життя і виживання та призводить до шпиталізації, – асцит [7]. Це стан, за якого спостерігається патологічне скупчення рідини в черевній порожнині. Алгоритм лікування асциту включає немедикаментозні методи та фармакологічну корекцію, дозволяючи адекватно керувати асцитом і запобігати небажаним побічним гемодинамічним реакціям. Дозоване вживання солі (до 2,0 г/добу) і призначення діуретиків – основа лікування хворих із асцитом [24]. Однак першочерговим має бути етіотропне лікування. За наявності ЦП алкогольного генезу припинення вживання алкоголю суттєво зменшує вираженість асциту та інших синдромів алкогольної хвороби печінки. Аналогічно специфічне лікування ЦП вірусної етіології сприяє поліпшенню стану хворого і підвищує ефективність лікування асциту. Призначають калійзберігальні (спіронолактон) та петлеві (фуросемід) діуретики. Як показали результати рандомізованого дослідження хворих із уперше виниклим асцитом та збереженою функцією нирок, у результаті монотерапії спіронолактоном сповільнюється темп діурезу [29]. Крім цього, тривале вживання спіронолактону може спровокувати гіперкаліємію, а отже, тяжкі гемодинамічні порушення, що обмежує його призначення як єдиного діуретика.

На початковому етапі лікування рекомендується щоденне призначення 100,0 мг спіронолактону і 40,0 мг фуросеміду внутрішньо. Ефективність лікування контролюють за допомогою щоденного вимірювання темпу діурезу, об'єму живота і маси тіла. Зменшення маси тіла не має перевищувати 500,0 г/добу за відсутності виражених периферійних набряків. Лікування має супроводжуватися динамічним контролем вмісту калію, натрію, креатиніну у крові та оцінювання вираженості печінкової енцефалопатії [27]. Якщо зменшення маси тіла і темп діурезу під впливом лікування недостатні, дози спіронолактону та фуросеміду збільшують через кожних три–п'ять днів, зберігаючи співвідношення доз 10:4 відповідно (таке співвідношення дозволяє підтримувати нормакаліємію). Максимально дозволені добові дози спіронолактону і фуросеміду – 400,0 і 160,0 мг відповідно. У хворих на ЦП алкогольної етіології часто виражені водно-електролітні порушення, тому може виникати гіпокаліємія. У цьому випадку призначення фуросеміду можна відтермінувати, доки вміст калію у крові не відновиться до референтних значень. Сильніший діуретичний ефект і менший ризик виникнення електролітних порушень має торасемід. Важливими його особливостями, на відміну від фуросеміду, є блокада рецепторів альдостерону й відсутність «феномену рикошету», який асоціюється зі затримкою натрію та води. Починають з мінімальних доз торасеміду (5,0–10,0 мг/добу), за потреби збільшують до 20,0 мг/добу.

До діуретиків другого ряду, які застосовують для лікування хворих із асцитом, належить гідрохлортіазид. Однак додавання його до комбінації спіронолактону та фуросеміду може призвести до вираженої гіпонатріємії [28]. Амілорид, який належить до групи калійзберігальних діуретиків, менш ефективний, ніж спіронолактон, але його застосування (10,0–40,0 мг/добу) може бути виправданим у хворих із гінекомастією [2].

Рефрактерний асцит трапляється приблизно у 5,0–10,0 % хворих на ЦП. Спостерігається швидкий рецидив після парацентезу з видаленням асцитної рідини, втрата чутливості до діуретиків. Таким хворим здійснюють регулярний лікувальний парацентез із інфузіями альбуміну або транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (transjugular intrahepatic portosystemic shunting – TIPS). TIPS – малоінвазивне оперативне втручання, яке проводиться під контролем рентгеноскопії і передбачає виконання низки ендovasкулярних процедур. Після пункції яремної вени за допомогою судинних стентів утворюється внутрішньопечінкове з'єднання між великими печінковими венами та гілками ворітної вени. Унаслідок цього відбувається виразна декомпресія портальної системи [34, 35].

Американська асоціація з вивчення хвороб печінки (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) не рекомендує призначати нестероїдні протизапальні лікарські засоби хворим на ЦП з рефрактерним асцитом, оскільки вони здатні зменшувати екскрецію натрію з організму [19]. Позаяк у хворих на ЦП з рефрактерним асцитом із наявністю гіповолемії низький артеріальний тиск є предиктором зменшення шансу виживання і залежить від вмісту вазопресину, ангіотензину й альдостерону у крові, експерти Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver – EASL) та AASLD рекомендують обережно призначати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину.

Неселективні  $\beta$ -адреноблокатори належать до активних нейрогормональних модуляторів, які зменшують портальну гіпертензію. Застосовують пропранолол (40,0–80,0 мг/добу) або карведилол (25,0–50,0 мг/добу). Одним із можливих побічних ефектів неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів є артеріальна гіпотензія, тому перед їх призначенням хворим із рефрактерним асцитом слід оцінити всі ризики та переваги [20, 31].

Поширеність бактеріальної інфекції в ушпиталених хворих на ЦП у світі становить від 33,0 до 47,0 %. У разі приєднання інфекції смертність серед хворих на ЦП зростає на 19,0 % [12]. Ризик інфекції прямо пропорційний тяжкості хвороби, що підтверджується її частішим виникненням у хворих на ЦП класу С за шкалою Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю (порівняно з хворими класів А і В). До інших чинників ризику належать гострі інфекційні хвороби в анамнезі, шлунково-кишкові кровотечі та зловживання алкоголем. Бактерійну

інфекцію можуть спровокувати медичні процедури: встановлення внутрішньовенних і сечовивідних катетерів, ендоскопічна склеротерапія, лігування варикозно розширених вен, TIPS і парацентез [14].

До патогенетичних чинників виникнення бактерійних інфекцій у хворих на ЦП належать: синдром портальної гіпертензії (призводить до утворення портосистемних анастомозів, що зумовлює проходження артеріальної крові в обхід печінки, без процесу детоксикації); дисфункція ретикулоендотеліальної системи; порушення фагоцитозу нейтрофілів і бактерійна транслокація внаслідок виникнення синдрому надлишкового бактерійного росту та порушення бар'єрної функції кишки. Частіше такі інфекції зумовлені поширенням бактерій кишкового походження, переважно грампозитивних коків [13]. Із огляду на це рекомендується емпіричне призначення антибактерійних лікарських засобів. Якщо можна взяти проби для бактеріологічного дослідження до призначення антибіотиків, згодом лікування може бути скориговане відповідно до його результатів [11].

Спонтанний бактерійний перитоніт останнім часом трапляється рідше, однак для хворих на ЦП проблема досі актуальна. Припускають, що у його виникненні важлива роль належить умовно-патогенній мікрофлорі – під впливом набряку кишкових петель унаслідок лімфостазу та порушень імунітету кишкова флора проникає у вільну черевну порожнину і набуває виразних патогенних властивостей. Діагностують спонтанний бактерійний перитоніт у разі збільшення абсолютної кількості поліморфно-ядерних лейкоцитів  $\geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup> у асцитній рідині, якщо в черевній порожнині немає інших інфекційно-запальних змін. У стаціонарі таким хворим слід негайно призначати антибіотики, оскільки очікування результатів бактеріологічного дослідження загрожує тяжкими наслідками та підвищенням ризику летального кінця. Крім цього, за появи клінічних ознак спонтанного бактерійного перитоніту в деяких випадках отримують хибнонегативні результати дослідження. У проспективному дослідженні, у якому хворим проводили серію бактеріологічних проб асцитної рідини до призначення антибіотиків, лише у 34,5 % випадку був позитивний результат посіву [27]. Тому емпіричне антибактерійне лікування необхідне в разі появи ознак спонтанного бактерійного перитоніту (фебрильна температура, абдомінальний больовий синдром, посилення енцефалопатії) та за відсутності збільшення кількості поліморфно-ядерних лейкоцитів  $\geq 250,0$  клітин/мм<sup>3</sup> у асцитній рідині.

Перевагу слід віддавати цефалоспоринам третього покоління, які призначаються 5- або 10-денним курсом. Доведено, що за додавання альбуміну до цефотаксиму смертність знижується з 29,0 до 10,0 % [12].

Рецидив спонтанного бактерійного перитоніту виникає у 69,0 % хворих на ЦП упродовж року. Факторами ризику рецидиву є наявність цього ускладнення в анамнезі, вміст загального білка в асцитній рідині менше 1,0 г/дл або кровотеча з варикозно розширених

вен. З метою запобігти спонтанному бактерійному перитоніту у хворих із низьким вмістом асцитного білка й обтяженим анамнезом доцільно призначати норфлоксацин по 400,0 мг/добу [27]. Плацебоконтрольовані дослідження за участю хворих на ЦП показали ефективність рифаксиміну, який слід призначати по 1200,0 мг/добу всередину (по 600,0 мг двічі) упродовж 7–10 днів [30].

Діагностичні критерії гепаторенального синдрому включають: наявність гострого захворювання печінки або хронічної її хвороби зі щораз тяжчою недостатністю і синдромом портальної гіпертензії; збільшення вмісту сироваткового креатиніну понад 1,5 мг/дл; відсутність позитивної динаміки у вигляді зменшення вмісту креатиніну крові під впливом лікування і/або збільшення його вмісту за введення альбуміну; відсутність у схемі лікування нефротоксичних лікарських засобів; відсутність органічного ураження нирок, на що можуть вказувати протеїнурія (>500,0 мг/добу), мікрогематурія (>50 еритроцитів у полі зору) та/або патологічні зміни, виявлені ультразвуковим обстеженням [16].

Виділяють два типи гепаторенального синдрому. Перший тип перебігає гостро, частіше виникає внаслідок ЦП алкогольного генезу та/або після проведення лапароцентезу з видаленням великої кількості асцитної рідини без наступної інфузії альбуміну; він характеризується збільшенням вмісту сироваткового креатиніну до понад 2,5 мг/дл менш ніж за два тижні. Другий тип виникає за наявності резистентного асцити, перебігає повільніше, з менш вираженим ступенем ниркової недостатності й умістом сироваткового креатиніну в межах 1,5–2,5 мг/дл. Частота виникнення гепаторенального синдрому після маніфестації цирозу з асцитом становить 18,0 і 39,0 % впродовж одного та п'яти років відповідно [36].

Одна з основних вимог щодо тактики курації гепаторенального синдрому – обмеження кількості споживаної рідини та інфузій, контроль за станом водно-електролітного балансу (боротьба з гіпонатріємією і гіперкаліємією у разі призначення калійзберігальних діуретиків). Доведено ефективність фармакологічних засобів, зокрема вазоконстрикторів, для лікування хворих із гепаторенальним синдромом переважно першого типу [9]. Перевагу слід віддавати терліпресину, який збільшує тонус гладеньких м'язів судинної стінки, викликає звуження артеріол, вен і венул у черевній порожнині, сповільнює кровоплин у гладеньком'язових органах і печінці, зменшує тиск у портальній системі. Терліпресин рекомендовано вводити внутрішньовенно болюсно (по 1,0 мг через кожні 4–6 год) або безперервно краплинно (2,0 мг/добу). У багатоцентровому рандомізованому дослідженні поєднання терліпресину та 20,0% розчину альбуміну (1,0–2,0 мг терліпресину через кожні 4–6 год внутрішньовенно болюсно та 1,0 г/кг альбуміну упродовж 1–3 діб із наступним переходом на дозу 40,0 г/добу внутрішньовенно краплинно) продемонструвало переваги над застосуванням лише альбуміну: більш

суттєво знижувався вміст сироваткового креатиніну, суттєво поліпшувалися мікроциркуляція і функція нирок. Максимальна тривалість лікування терліпресином до 14 діб. Крім цього, терліпресин ефективний для профілактики судинної дисфункції після видалення великого об'єму асцитної рідини [37]. Вживаність у разі вибору такої тактики лікування виявилась вищою серед хворих із гепаторенальним синдромом першого типу [3, 21]. Якщо терліпресин недоступний, його можна замінити на норадреналін, а якщо недоступні обидва, використовувати мідодрин і октреотид. На думку експертів AASLD, найдоцільніше застосовувати комбінацію мідодрину (2,5 мг внутрішньовенно) та октреотиду (100,0 мкг підшкірно трічі на добу) [10]. Доведено, що у хворих на ЦП із показником кліренс-креатиніну 41,0–80,0 мл/хв пентоксифілін перевершує плацебо у профілактиці гепаторенального синдрому [33, 36]. Проте у деяких випадках лікування гепаторенального синдрому не приносить успіху.

Варикозне розширення вен стравоходу є проявом портальної гіпертензії. Його поширеність коливається від 40,0 % (для хворих на ЦП класу А) до 85,0 % (клас С), а виникнення свідчить про наростання тяжкості ЦП, корелює з нею. Кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу – найчастіша причина смерті упродовж шести тижнів від початку виникнення цього ускладнення не менш ніж 20,0 % хворих. Для хворих на ЦП у стадії декомпенсації рекомендовано ендоскопічний скринінг через кожних два-три роки або щорічно за декомпенсації хвороби [18]. Застосування неселективних β-адреноблокаторів у хворих із варикозним розширенням вен значно зменшує частоту виникнення першої кровотечі й відповідно знижує смертність [6]. Так, пропранолол призначають усередину дозою, за якої частота пульсу у спокої зменшується на 25,0 %, або до 55 уд./хв у разі брадикардії на початку. Дозування – від 10,0 до 320,0 мг/добу. Профілактичне лікування, якщо немає небажаних побічних ефектів, проводиться тривалий час. Побічні реакції коригуються зменшенням дози. З метою первинної профілактики виникнення кровотечі за умови вживання β-адреноблокаторів застосовують ендоскопічне лігування варикозно розширених вен стравоходу. Розроблений J. Rosch і співавторами в 1969 р. [14] TIPS слід застосовувати тільки за неефективності комбінації фармакотерапії та ендоскопічного лікування [18].

Кровотечу з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка може спровокувати приєднання коагулопатії за наявності синдрому гіперспленізму та гепатоцелюлярної недостатності. Тактика лікування хворих передбачає призначення розчину вітаміну К парентерально (добова доза 10,0 мг) упродовж трьох днів. Гостра кровотеча з варикозно розширених вен вимагає переливання тромбоконтрату і свіжозамороженої плазми [4, 23]. Для корекції порушень у системі гемостазу призначають лікарські засоби заліза, вітамін В<sub>12</sub>, фолієву кислоту, активатори тромбопоетину

(етамзилат натрію) та інгібітори тромболізу (ε-амінокапронову кислоту).

**Висновки.** Цироз печінки – одна з найбільш грізних поліорганних хвороб людини з множинними патогенетичними ланками, до якої незмінно призводять віруси гепатитів, алкоголь, токсичні речовини, лікарські засоби, ультрафіолетове випромінювання, генетичні чинники, деякі хронічні хвороби внутрішніх органів. Існує низка класифікацій цирозу печінки – за морфологією, етіологією, тяжкістю, перебігом, вираженістю печінково-клітинної недостатності тощо. Обстеження хворих має бути своєчасним, скрупульозним, комплексним, із використанням сучасних клінічно-лабораторних та інструментальних методів. Під час об'єктивного огляду хворого традиційно привертають увагу телеангіоектазії, пальмарна еритема, жовтяниця, «малиновий» язик, сліди розчухування, гінекомастія у чоловіків, наявність асцити та «голови медузи», під час пальпації печінка збільшена, ущільнена, з гострим нижнім краєм, болюча, селезінка збільшена. Окрім рутинних лабораторних методів застосовують

імунологічні дослідження, з-поміж основних інструментальних – ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію, непряму еластометрію печінки або фіброскан, езофагогастрофіброскопію, пункційну біопсію печінки, зокрема найсучасніші – вібраційну транзйентну еластографію і магнітно-резонансну еластографію.

Незважаючи на те що цироз печінки – фінальна стадія хвороби печінки, цей діагноз не слід вважати вироком для хворого, оскільки існують досить ефективні методи лікування зі застосуванням принципів диференційованості – впливу як на етіологічний чинник і стан власне печінки, так і наявні коморбідні ураження та їх ускладнення, що часто дозволяє якщо невилікувати хворого, то уникнути негативного перебігу хвороби. Серед них – дотримання дієти, застосування етіотропних лікарських засобів, санація кишки, коригування клінічно-лабораторних синдромів, синдрому портальної гіпертензії, ендотеліальної і вегетативної дисфункцій як причини виникнення коморбідних уражень та їх ускладнень.

#### Список літератури

1. Харченко НВ, Бабака ОЯ, редактори. Гастроентерологія. К.: Друкар; 2007. 720 с. (Kharchenko N, Babak O, editors. Gastroenterology. Kyiv: Drukar; 2007. 720 p.). (Ukrainian)
2. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство (пер. с англ.). Апросина ЗГ, Мухин НА, ред. М.: Гэотар-Медицина; 1999. 864 с. (Sherlock Sh, Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract: a practical guide (translated from English). Aprosina ZG, Mukhina NA, editors. M.: Geotar-Medicine; 1999. 864 p.). (Russian)
3. Allegretti AS, Israelsen M, Krag A, Jovani M, Goldin AH, Schulman AR et al. Terlipressin versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD005162.
4. Argo CK, Balogun RA. Blood products, volume control and renal support in the coagulopathy of liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):73-85.
5. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of Liver Diseases in the World. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-171.
6. Baiges A, Hernández-Gea V, Bosch J. Pharmacologic Prevention of Variceal Bleeding and Rebleeding. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):68-80.
7. Benmassaoud A, Freeman SC, Roccarina FD, Plaz Torres MC, Sutton AJ, Cooper NJ et al. Treatment for ascites in adults with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD013123.
8. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The Burden of Liver Disease in Europe: A Review of Available Epidemiological Data. *J Hepatol.* 2013;58(3):593-608.
9. Colle I, Laterre P-F. Hepatorenal syndrome: the clinical impact of vasoactive therapy. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(2):173-188.
10. Esraïlian E, Pantangeo ER, Kyulo NL, Hu K-Q, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci.* 2007;52(3):742-748.
11. Fernández J, Acevedo J. New antibiotic strategies in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1495-1500.
12. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 2012;55(5):1551-1561.
13. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56(Suppl 1):1-12.
14. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35(1):140-148.
15. Ferraioli G, Wong VW-S, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(12):2419-2440.
16. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):23.
17. Global, Regional, and National Age-Sex Specific Mortality for 264 Causes of Death, 1980-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1151-1210.
18. Hemández-Gea V, Berbel C, Baiges A, Garcia-Pagán JC. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):81-90.
19. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The Therapeutic Use of Analgesics in Patients With Liver Cirrhosis: A Literature Review and Evidence-Based Recommendations. *Hepat Mon.* 2014;14(10):e23539.
20. Kimer N, Feineis M, Moller S, Bendtsen F. Beta-blockers in cirrhosis and refractory ascites: a retrospective cohort study and review of the literature. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(2):129-137.
21. Martin-Llahi M, Pépin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1352-1359.

22. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology: A Clinical Textbook. 6<sup>th</sup> ed. Sydney: Flying Publisher; 2015. 655 p.
23. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;157(1):34-43.e1.
24. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl 1):122-134.
25. Poordad FF. Presentation and Complications Associated With Cirrhosis of the Liver. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(5):925-937.
26. Romanelli RG, Stasi C. Recent Advancements in Diagnosis and Therapy of Liver Cirrhosis. *Curr Drug Targets*. 2016;17(15):1804-1817.
27. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087-2107.
28. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010:1517-1541.
29. Santos J, Planas R, Pardo A, Durández R, Cabré E, Morillas RM et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol*. 2003;39(2):187-192.
30. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(8):853-861.
31. Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou P-E, Melot C, Valla D et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol*. 2011;55(4):794-799.
32. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1544-1577.
33. Stine JG, Wang J, Cornella SL, Behm BW, Henry Z, Shah NL et al. Treatment of Type-1 Hepatorenal Syndrome with Pentoxifylline: A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):300-306.
34. Strunk H, Marinova M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results With Review of the Literature. *Rofo*. 2018;190(8):701-711.
35. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Travis S, Armstrong MJ, Tsochatzis EA et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt-shunt in the management of portal hypertension. *Gut*. 2020;69(7):1173-1192.
36. Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS, Kumar A, Sarin SK. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3):210-217.
37. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0431.

Стаття надійшла до редакції журналу 20.07.2020 р.

#### Конфлікт інтересів

Автор цієї статті стверджує, що конфлікту інтересів немає.

## Цироз печінки: сучасний погляд на проблему

Т. М. Бенца

**Вступ.** Цироз печінки (ЦП) належить до важливих медичних і соціально-економічних проблем не лише в Україні, а й у всьому світі. Актуальність хвороби зумовлена значною її поширеністю, збільшенням чисельності етіологічних чинників, а також виникненням тяжких ускладнень, що призводять до летального наслідку.

**Мета.** Зробити огляд наукової літератури й узагальнити опубліковані дослідження, присвячені проблемі вивчення етіології, класифікації, клінічних ознак та діагностики цирозу печінки.

**Матеріали й методи.** Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно етіології, класифікації, клінічних ознак та діагностики ЦП.

**Результати.** ЦП посідає 11-те місце серед найбільш поширених причин смерті. Найчастішими причинами виникнення ЦП є хронічна інтоксикація алкоголем та вірусні гепатити В, С і D. ЦП властиве наростання тяжкості, що характеризується ураженням паренхіми печінки з некрозом, дистрофією гепатоцитів, їх вузловою регенерацією, а також її інтерстицію з дифузним розростанням сполучної тканини, що призводить до виникнення недостатності печінки та портальної гіпертензії. Попри існування низки класифікацій ЦП – за морфологією, етіологією, тяжкістю, перебігом, вираженістю печінково-клітинної недостатності, ступінь тяжкості хвороби зазвичай визначають оцінюючи функціональний резерв печінки (за класифікацією Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю). У хворих на ЦП часто виникають такі загрозливі для життя стани, як кровотеча з варикозно розширених вен, асцит, спонтанний бактерійний перитоніт, печінкова енцефалопатія, гепаторенальний синдром.

Фармакологічне лікування хворих на ЦП слід проводити відповідно до сучасних рекомендацій, поєднуючи з оптимізацією харчування і навчанням. Основне лікування неускладненого асцити – сечогінні лікарські засоби. Для лікування рефрактерного асцити рекомендується застосовувати вазоконстриктори і альбумін. У профілактиці виникнення та коригуванні спонтанного бактерійного перитоніту важливу роль відіграють антибіотики. Хворим із гепаторенальним синдромом рекомендують уводити вазопресор терліпресин і альбумін. Для лікування варикозно розширених вен стравоходу і шлунка застосовують ендоскопічні методи. Внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (transjugular intrahepatic portosystemic shunting – TIPS) використовується для лікування кровотеч із варикозно розширених вен або рефрактерного асцити. Неселективні  $\beta$ -адреноблокатори ефективно зменшують ризик повторної кровотечі з варикозно розширених вен у хворих на ЦП та помірним/тяжким варикозом.

**Висновки.** Цироз печінки – одна з найбільш грізних поліорганных хвороб людини з множинними патогенетичними ланками, що її спричинюють віруси гепатитів, алкоголь, токсичні речовини, лікарські засоби, ультрафіолетове випромінювання, генетичні чинники, деякі хронічні хвороби внутрішніх органів. Існує низка класифікацій цирозу печінки – за морфологією, етіологією, тяжкістю, перебігом, вираженістю печінково-клітинної недостатності тощо. Обстеження хворих вимагає своєчасності, скрупульозності, дотримання комплексного підходу зі застосуванням сучасних клінічно-лабораторних та інструментальних методів.

Незважаючи на те що цироз печінки – фінальна стадія хвороби печінки, сьогодні існують досить ефективні методи лікування зі застосуванням принципів диференційованості, що дозволяє якщо не вилікувати хворого, то уникнути негативного перебігу хвороби.

**Ключові слова:** цироз печінки, діагностика, лікування.

## Liver Cirrhosis: Modern Approach to the Problem

T. Bentsa

**Introduction.** Liver cirrhosis (LC) is an important medical and socio-economic problem not only in Ukraine, but throughout the world. The urgency of this disease is due to its significant spread, increase of the number of etiological factors, as well as the occurrence of severe complications, which often leads to death. The prognosis depends on several factors, such as etiology, the severity of liver damage, the presence of complications and concomitant diseases.

**The aim of the study.** To review the scientific literature and summarize the published studies devoted to the study of the etiology, classification, clinical picture and diagnosis of liver cirrhosis.

**Materials and methods.** The content analysis, the method of systemic and comparative analysis, the bibliosemantic method of studying the current scientific research on the etiology, classification, clinical picture and diagnosis of LC were used. The search for sources was carried out in scientometric databases: PubMed-NCBI, Medline, Research Gate, Cochrane Database of Systematic Reviews for the keywords: liver cirrhosis, diagnosis, treatment. 37 literary sources were selected and analyzed.

**Results.** LC is currently ranked 11th among the most common causes of death. The common causes of LC are chronic alcohol intoxication and viral hepatitis B, C, and D. LC is represented by an increase in severity, which is characterized by the lesions of the liver parenchyma with necrosis, dystrophy of hepatocytes, their nodular regeneration, as well as its interstitium with diffuse proliferation of connective tissue, leading to liver failure and portal hypertension. Most patients with cirrhosis remain asymptomatic until they develop decompensated LC. Despite the existence of a number of LC classifications – by morphology, etiology, severity, course, hepatocellular insufficiency stage, the severity of the disease is usually assessed by evaluation of the hepatic functional reserve (according to the C. G. Child – R. N. Pugh classification). Patients with LC often have life-threatening conditions such as variceal hemorrhages, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome. Variceal bleeding is a major complication of portal hypertension, which is associated with significant mortality. Ascites represents the most common decompensating event in patients with LC. The appearance of ascites is strongly related to portal hypertension, which leads to splanchnic arterial vasodilation, reduction of the effective circulating volume, activation of endogenous vasoconstrictor systems, and avid sodium and water retention in the kidneys. Bacterial translocation further worsens hemodynamic alterations of patients with cirrhosis and ascites. Ascites is also associated with a high risk of developing the further complications of cirrhosis such as dilutional hyponatremia, spontaneous bacterial peritonitis and/or other bacterial infections and acute kidney injury.

Pharmacotherapy for LC should be implemented in accordance with up-to-date guidelines and in conjunction with etiology management, nutritional optimization and patients' education. The main treatment of uncomplicated ascites is diuretics such as spironolactone in combination with a loop one. Vasoconstrictors and albumin are recommended for the treatment of refractory ascites. In its turn antibiotics play a well-established role in the treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. The administration of vasopressor terlipressin and albumin is recommended for



the treatment of hepatorenal syndrome. Pharmacological therapy of variceal bleeding aims to decrease the portal pressure by acting on its pathophysiological mechanisms such as increased hepatic vascular tone and splanchnic vasodilatation. Propranolol blocks the  $\beta$ -1 in the heart and the peripheral  $\beta$ -2 adrenergic receptors.  $\beta$ -1 blockade of cardiac receptors reduces heart rate, cardiac output and subsequently decreases flow into splanchnic circulation.  $\beta$ -2 blockade leads to unopposed  $\alpha$ -1 adrenergic activity that causes splanchnic vasoconstriction and reduction of portal inflow. Both effects contribute to reduction in portal pressure. Carvedilol is more powerful in reducing hepatic venous pressure gradient than traditional nonselective  $\beta$ -blockers. Endoscopic treatment in many cases is used for the variceal bleeding (eg., ligation of the esophageal varices and tissue glue usage for the gastric varices). A shunt (transjugular intrahepatic portosystemic shunting – TIPS) is used to treat severe and often repeat variceal hemorrhage or refractory ascites. Non-selective  $\beta$ -blockers effectively reduce variceal re-bleeding risk in LC patients with moderate/large varices.

**Conclusions.** Liver cirrhosis is one of the most dangerous multi-organ diseases of a human with multiple pathogenetic links, the causes of which invariably remain hepatitis viruses, alcohol, toxic substances, drugs, ultraviolet radiation, genetic factors, some chronic diseases of the internal organs. There are a number of classifications of liver cirrhosis – by morphology, etiology, severity, course, severity of hepatocellular insufficiency etc. Examination of this category of patients requires timeliness, scrupulousness, compliance with a comprehensive approach using modern clinical, laboratory and instrumental methods. During the objective examination of a patient a doctor traditionally draws attention to the presence of telangiectasia, palmar erythema, jaundice, "raspberry" tongue, scratching marks, gynecomastia in men, ascites and "caput medusae", during the palpation the liver is enlarged, dense, with a sharp lower edge, spleen is enlarged. Among the laboratory methods, in addition to routine ones, the immunological tests are used, among the main instrumental examination - ultrasound, computed tomography, indirect elastometry of the liver or Fibroscan, esophagogastrobioscopy, puncture biopsy of the liver, in particular modern ones – vibrational transient elastography and magnetic resonance elastography.

Although liver cirrhosis is the final stage of liver disease, this diagnosis cannot be considered a verdict for a patient, because today there are quite effective treatments using the principles of differentiation - the impact on the etiological factor, liver state and comorbid lesions and their complications often allows if not to cure the patient, then to prevent the negative disease course. Among them, there are diet, the use of etiotropic drugs, intestinal sanitation, correction of clinical and laboratory syndromes, portal hypertension syndrome, endothelial and autonomic dysfunction as causes of comorbid lesions and their complications.

**Keywords:** liver cirrhosis, diagnostics, treatment.

### Інформація про автора

Бенца Тетяна Михайлівна; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра терапії (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9; +38 (044) 272-28-75); доктор медичних наук, професор, професор; +38 (066) 737-56-44; bentsa\_t@i.ua; <http://orcid.org/0000-0001-9427-2549>.