

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

Синичева Юлия Игоревна

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
Белобородова Эльвира Ивановна

Томск – 2011 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Актуальность проблемы.....	7
Цель исследования.....	10
Задачи исследования.....	10
Научная новизна.....	11
Практическая значимость работы.....	12
Положения, выносимые на защиту.....	12
Апробация работы.....	13
Публикации по теме диссертации.....	13
Объем и структура диссертации.....	14
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Общие положения о циррозе печени.....	15
1.2. Этиологические варианты циррозов печени.....	16
1.3. Клиническая картина циррозов печени.....	18
1.4. Гематологические изменения при циррозах печени.....	22
1.5. Портальная гипертензия.....	24
1.5.1. Портальная гипертензия и ее последствия.....	24
1.5.2. Механизмы формирования портальной гипертензии при циррозе печени.....	27
1.5.3.Портокавальные анастомозы.....	30
1.6. Кровоснабжение печени (нормальная анатомия).....	33
1.6.1. Воротная вена.....	33
1.6.2. Верхняя брыжеечная вена.....	35
1.6.3. Селезеночная вена.....	36
1.6.4. Нижняя брыжеечная вена.....	36

1.6.5. Желудочные вены.....	37
1.6.6. Пупочная вена.....	37
1.7. Кровоснабжение печени (ультразвуковая анатомия).....	39
1.7.1. Воротная вена.....	39
1.7.2. Селезеночная вена.....	40
1.7.3. Верхняя брыжеечная вена.....	40
1.7.4. Печеночная артерия	40
1.8. Ультразвуковые показатели портального кровотока при циррозе печени	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Общая характеристика больных.....	46
2.2. Методы исследования.....	49
2.2.1. Оценка клинических синдромов.....	49
Общеклинические методы исследования.....	50
2. 2. 3. Биохимический анализ крови.....	51
2. 2. 4. Оценка состояния системы гемостаза.....	53
2. 2. 5. Методы исследования иммунного статуса.....	54
2. 2. 6. Серологические и молекулярно-генетические методы диагностики циррозов печени вирусной этиологии.....	54
2. 2. 7. Скрининговые инструментальные методы диагностики.....	55
2. 2. 7. Метод оценки печеночной гемодинамики.....	55
2. 2. 8. Методы морфологического исследования печени.....	58
2. 2. 9. Методы статистической оценки результатов.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	61
3.1. Результаты клинических данных и данных анамнеза.....	61
3.2. Результаты лабораторных данных.....	68
3.2.1. Оценка показателей общего анализа крови.....	68

3.2.2. Оценка показателей биохимического анализа крови.....	78
3.2.3. Оценка показателей коагулограммы.....	85
3.2.4. Оценка показателей доплеровского сканирования печени.....	87
3.3. Прогнозирование утяжеления классов циррозов печени по градации Child-Pugh.....	105
3.4. Оценка прогностической роли клинических и гемодинамических показателей при циррозах печени.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	112
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФП	альфа-фетопротеин
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВБВ	верхняя брыжеечная вена
ВВ	воротная вена
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРВ	варикозное расширение вен
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	доверительный интервал
ИО	индекс обкрадывания
ИФА	иммуноферментный анализ
МНО	международное нормализованное отношение
ОТП	ортотопическая трансплантация печени
ПА	печеночная артерия
ПВ	пупочная вена
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭП	печеночная энцефалопатия
СВ	селезеночная вена
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПИ	сплено-портальный индекс
ХЗП	хронические заболевания печени
ЦП	цирроз печени
ЩФ	щелочная фосфатаза
Нб	гемоглобин
НВV	вирусный гепатит В

Ht	гематокрит
HCV	вирусный гепатит С
LQ	нижний квартиль
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
MCV	средний объем эритроцитов
Me	медиана
MPV	средний объем тромбоцитов
NO	оксид азота
PCT	тромбокрит
PDW	относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму
P_1	индекс пульсируемости
P_{i-j}	уровень статистической значимости различий i -ой и j -ой сравняемых групп
PLT	тромбоциты
RBC	эритроциты
RDW	ширина распределения эритроцитов по объёму
R_1	индекс резистентности
UQ	верхний квартиль
$V_{об}$	объемная скорость кровотока
$V_{пик}$	пиковая скорость кровотока
WBC	лейкоциты
n. s.	not significant (не значимо)
γ -ГГТ	гамма-глутамилтранспептидаза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от хронических заболеваний печени, включая цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), ежегодно погибает более 700 тысяч человек. Несмотря на открытие в последнее время новых этиологических факторов поражения печени, на сегодняшний день одним из основных остается алкоголь. Злоупотребление алкоголем широко распространено во всех странах мира и представляет важную медицинскую и социальную проблемы [8]. При эпидемиологических исследованиях установлена прямая связь между частотой цирроза печени и уровнем употребления алкоголя населением многих стран [8]. Летальность от различных причин у лиц, неумеренно употребляющих алкоголь, в 2-4 раза выше, чем у населения в целом, а при соматических заболеваниях в случаях хронической алкогольной интоксикации смертность в 3-5 раз выше, чем среди неупотребляющих [3, 8, 15].

По данным ВОЗ в разных странах мира ежегодно около 300 тысяч человек заболевают вирусным гепатитом В. Во всем мире насчитывается более 350 миллионов носителей HBV-инфекции, 4,5 миллиона из которых по статистике погибают от цирроза печени [54]. В мире ежегодно умирают 40 миллионов человек от вирусного ЦП и ГЦК, развивающихся на фоне носительства вируса гепатита В. В разных странах от 1 до 5% населения поражены вирусом гепатита С. В России частота встречаемости HCV-инфекции составляет около 4,5% [50].

Роль гепатотропных вирусов при алкогольно-вирусных ЦП неоднозначна. Часть исследователей считают, что этиология ЦП существенно не влияет на выживаемость пациентов [10, 25, 41]. Другие авторы отмечают, что у пациентов с алкогольно-вирусными ЦП летальность выше [23] за счет повышенного риска развития ГЦК [101].

Основными причинами смерти при циррозах печени являются печеночная кома (40-60%) и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (20-40%). Гораздо реже встречаются рак печени, интеркуррентные инфекции и гепаторенальный синдром [44]. Ранняя диагностика хронических заболеваний печени очень важна, так как своевременное выявление данной патологии позволяет с помощью фармакологических и профилактических средств значительно увеличить длительность и улучшить качество жизни таких больных.

Единственным методом, существенно улучшающим прогноз у пациентов при терминальной стадии заболевания печени, является ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [1]. Однако, в России она большинству больных недоступна из-за дороговизны, недостаточного количества донорской печени, несовершенств законодательной базы в области трансплантологии [20]. В связи с этим актуально рациональное распределение донорской печени между пациентами, нуждающимися в трансплантации. В настоящее время проведение ОТП в первую очередь показано больным с классом С по градации Child-Pugh [33], что обуславливает актуальность ранней диагностики терминальной стадии ЦП. Методика доплеровского сканирования портального кровотока позволяет не только верифицировать диагноз цирроза печени, но и проводить динамический контроль над течением портальной гипертензии как у больных, ожидающих ОТП, так и у пациентов после трансплантации [129, 164] и оперативного лечения портальной гипертензии [130, 135].

Несмотря на достаточно длительное изучение возможностей доплерографии при хронических заболеваниях печени (ХЗП), данная проблема остается весьма актуальной: отсутствует общепринятая методика ультразвуковой ангиографии сосудов печени, существенно отличаются показатели печеночной гемодинамики у различных авторов, нет четких диагностических алгоритмов при обследовании пациентов с портальной

гипертензией, отсутствуют точные данные о характере изменений кровообращения при прогрессировании ХЗП [55, 61, 156].

По мнению большинства авторов, при ЦП отмечается повышение давления в системе воротной вены и, как следствие, снижение скорости воротного кровотока менее 15 см/сек [11, 43, 45, 55, 60, 64, 73, 77, 103, 112, 117, 127, 130, 140, 145, 153, 162]. По различным литературным данным, скорость воротного кровотока коррелирует с разными показателями: со степенью фиброзирования паренхимы печени [128], с функциональным классом Child-Pugh, с наличием варикозно расширенных вен (ВРВ) [68, 76, 103, 145, 162], но даже эти данные существенно отличаются у разных авторов. В то же время, в части работ не отмечены корреляции портального кровотока со степенью ВРВ и показателями биохимического анализа крови [74, 75]. Также существуют исследования, в которых отсутствуют корреляционные связи между параметрами воротного кровотока и классами Child-Pugh [60, 72], выраженностью варикозного расширения вен [152]. Одним из важнейших признаков портальной гипертензии является наличие функционирующих портосистемных коллатералей [43, 55, 67, 69, 71, 73, 83, 86, 87, 97, 106, 107, 114, 128, 144], однако, изменения кровотока в них недостаточно изучены [61]. Несмотря на общепринятые данные о том, что расширение селезеночной вены является высокочувствительным ранним признаком портальной гипертензии, существует достаточно малое количество работ, посвященных исследованию гемодинамики селезенки при портальной гипертензии [105]. При циррозе печени отмечается повышение объемной скорости кровотока в селезеночной вене [37, 55, 90, 104, 105] наряду со снижением линейных скоростных показателей [37, 43, 55, 168].

Как известно, кровоснабжение печени осуществляется через воротную вену (75%) и печеночную артерию (25%). Часть авторов считает, что при прогрессировании портальной гипертензии уменьшается удельный вес кровотока по воротной вене, увеличивается шунтирование крови по верхней

брыжеечной вене в нижнюю полую вену, а также возрастает кровоток по печеночной артерии. Данный процесс называется «артериализацией» печеночного кровотока и отражает прогрессирование цирроза печени [55, 85, 122, 144]. По данным других исследователей – воротный и артериальный кровотоки редуцируются в одинаковой степени [13, 14, 129]. Это обстоятельство подтверждает необходимость стандартизации протокола ультразвукового исследования сосудов печени и выявления параметров печеночного кровотока, позволяющих судить о тяжести заболевания [61, 156].

Актуальность настоящего исследования обусловлена отсутствием в зарубежной и отечественной литературе работ, посвященных системному изучению прогрессирования циррозов печени различной этиологии с одновременным учетом клинических, гематологических и гемодинамических факторов.

Цель исследования

Изучить закономерности и прогностическую значимость клинических, гематологических и гемодинамических факторов прогрессирования циррозов печени алкогольной, вирусной и смешанной этиологии.

Задачи исследования

1. Определить клинические проявления цирроза печени, отражающие ухудшение течения заболевания.
2. Оценить изменения в состоянии печеночного кровотока при прогрессировании цирроза печени.
3. Установить характер взаимосвязи основных клинических проявлений цирроза печени с параметрами печеночного кровотока.

4. Изучить клинические и гемодинамические особенности прогрессирования цирроза печени в зависимости от этиологического фактора.
5. Проанализировать прогностическую значимость клинических и гемодинамических показателей у больных циррозом печени.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное изучение состояния как венозного, так и артериального печеночного кровотока при циррозах печени вирусной и алкогольной этиологии с учетом класса заболевания по градации Child-Pugh. В ходе исследования выявлено, что при прогрессировании циррозов печени отмечается нарастание как венозной, так и артериальной составляющей портального кровотока с увеличением артериализации печеночного кровотока.

Впервые описаны особенности печеночной гемодинамики в зависимости от этиологического фактора заболевания. Установлено, что при прогрессировании алкогольного цирроза печени происходит нарастание асцита и диаметра селезеночной вены, сопоставимое со степенью тяжести процесса в печени. Также доказано, что для вирусной этиологии заболевания характерно постепенное увеличение кровотока по портокавальным анастомозам пропорционально длительности заболевания.

Впервые выявлены прогностически значимые показатели печеночного кровотока (объемная скорость кровотока в печеночной артерии и степень артериализации печеночного кровотока) и гемограммы (уровень эритроцитов, гематокрит). Для указанных параметров установлены пороговые прогностические значения, изменения относительно которых свидетельствуют о декомпенсации цирроза печени.

Практическая значимость работы

В результате исследования получено целостное представление о клинических, гематологических и гемодинамических аспектах прогрессирования циррозов печени алкогольной и вирусной этиологии, выявлены новые взаимосвязи между основными проявлениями данной нозологии, что повышает качество диагностики и является важным в определении тактики ведения и лечения больных с циррозами печени на амбулаторном и стационарном этапах. Выявленные пороговые прогностические значения для гематологических и гемодинамических факторов прогрессирования заболевания могут быть использованы в качестве дополнительных критериев развития декомпенсации цирроза печени. Подробное изучение печеночного кровотока при различных степенях тяжести заболевания позволяет с помощью легко воспроизводимых и неинвазивных методик доплеровского сканирования определить состояние печеночного кровообращения и объективно установить выраженность портальной гипертензии, которая является отражением такого патоморфологического процесса как фиброз печени. Это дает возможность оптимизировать лечение и может позволить увеличить выживаемость больных циррозами печени вирусной и алкогольной этиологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Прогрессирование цирроза печени характеризуется наряду с нарастанием выраженности асцита, печеночной энцефалопатии усилением проявлений астенического и анемического синдромов, а также увеличением диаметра верхней брыжеечной вены, объемной скорости кровотока в печеночной артерии и степени артериализации печеночного кровотока.
2. Особенности прогрессирующего течения алкогольного цирроза печени являются нарастание асцита и диаметра селезеночной вены. При

декомпенсации заболевания увеличение кровотока по параумбиликальной вене сопряжено с уменьшением размеров печени, а повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке – с возрастающим риском летального исхода. Для цирроза печени вирусной этиологии характерно постепенное увеличение венозной составляющей портального кровотока, сопоставимое с длительностью заболевания, но не зависящее от тяжести процесса в печени.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на 5-ой и 6-ой Областных научно-практических конференциях «Диагностика и лечение хронических гепатитов, достижения и перспективы» (г. Томск, 30 марта 2007 г., 3 апреля 2008 г.), на 16-й и 17-ой Всероссийских научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (г. Томск, 18-19 сентября 2008 г., 18 сентября 2009г.), на 7-ой и 9-ой Областных научно-практических конференциях «Диагностика и лечение хронических гепатитов, достижения и перспективы» (г. Томск, 2 апреля 2009 г., 7 апреля 2010 г.), а также на 8-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием и Красноярской краевой гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (г. Красноярск, 18 апреля 2008 г.).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 22 научные работы, включая 5 патентов РФ на изобретения и 5 статей в журналах перечня ВАК России, рекомендованных для публикации основных результатов кандидатских и докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3-х глав – «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 170 источников, из них 56 отечественных и 114 иностранных. Работа содержит 4 рисунка и 11 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие положения о циррозе печени

В настоящее время международным обществом по изучению заболеваний печени цирроз печени рассматривается как диффузный процесс с фиброзом и перестройкой нормальной архитектоники печени, приводящий к образованию структурно аномальных узлов.

С точки зрения морфологии цирроз печени – это необратимое хроническое поражение печени, для которого характерны выраженный фиброз и узловатая перестройка паренхимы.

Цирроз печени – завершающая стадия воспалительно-некротических и дегенеративно-некротических процессов в паренхиме или желчевыводящей системе печени, характеризующихся регенераторной, фибротической и сосудистой перестройкой. Смертность от ЦП занимает 4-5-е место в структуре общей смертности населения, и ее показатели в разных странах составляют 15-30 на 100 000 населения [3, 4, 8].

Несмотря на давнюю историю исследования такого заболевания, как цирроз печени, остается еще немало неясных вопросов относительно данной патологии. Патогенез цирроза печени весьма сложен и до сих пор остается недостаточно изученным. Известно, что патологической регенерации и деформации дольковой архитектуры печени предшествуют как мелко-, так и крупноочаговые некрозы паренхимы, либо прогрессирующее активное фиброобразование в области деструкции портальных и перипортальных желчных протоков. Некроз гепатоцитов или желчных протоков под воздействием различных этиологических причин – пусковой момент ЦП. Некротический процесс вызывает активную реакцию соединительной ткани, что в свою очередь приводит к некрозу ранее интактных гепатоцитов. Некроз является стимулом регенерации клеток, которая протекает в виде концентрического увеличения сохранившегося участка паренхимы. Упорядоченному регенераторному процессу с восстановлением нормальной

структуры дольки мешает образование фиброзных септ в местах некроза. Возникают участки паренхимы, полностью или частично окруженные соединительнотканными прослойками (псевдодольки). Важнейшим условием образования псевдодолек является развитие фиброзных септ между центральными венами и портальными трактами. Часто такие септы образуются на месте мостовидных некрозов, и их образование препятствует восстановлению нормальной структуры. Играть роль и воспалительные инфильтраты, распространяющиеся из портальных полей до центральных зон долек. В рубцующихся зонах нарушается сосудистый и лимфатический аппарат печени. Узлы-регенераты снабжаются кровью преимущественно из печеночной артерии, а ветви воротной вены образуют в септах анастомозы с печеночными венами, в результате чего портальная кровь недостаточно контактирует с гепатоцитами. Развивающаяся фиброзная ткань механически сдавливает венозные сосуды. Все вышеперечисленные изменения приводят к нарушению печеночной гемодинамики (портальная гипертензия), затруднению снабжения гепатоцитов портальной кровью и развитию внутripеченочного окольного кровоснабжения. В результате, указанные процессы, способствуя нарушению печеночной гемодинамики и развитию портальной гипертензии, приводят к повторным некрозам, замыкая порочный круг: «некроз – воспаление – неофибриллогенез – нарушение кровоснабжения гепатоцитов – некроз» [26].

1.2. Этиологические варианты циррозов печени

В настоящее время одним из основных факторов поражения печени является алкоголь. Злоупотребление алкоголем широко распространено во всех странах мира и представляет важную медицинскую и социальную проблемы. При исследованиях установлена прямая связь между частотой цирроза печени и уровнем употребления алкоголя [4, 41]. Летальность от различных причин у лиц, неумеренно употребляющих алкоголь, в 2-4 раза выше, чем у населения в

целом, а при соматических заболеваниях в случаях хронической алкогольной интоксикации смертность в 3-5 раз выше, чем среди неупотребляющих [3].

В России, по официальным данным, насчитывается более 10 миллионов больных алкоголизмом. В Германии от алкогольного ЦП ежегодно умирает около 18 тысяч человек [15]. В США от 500 тысяч до 1 миллиона жителей имеют алкогольный ЦП [8]. Циррозогенный эффект HBV, HCV и HBV+HDV считается абсолютно доказанным [25, 38, 46, 54].

Фундаментальные отечественные и иностранные исследования выявили непосредственное гепатотоксическое воздействие этанола на молекулярном и субклеточном уровне, вмешательство в ферментативный метаболизм, а также воздействие на медиаторное звено, влекущее за собой нарушение нейрогуморальной регуляции деятельности органов и систем [8, 15, 30, 44, 100, 154, 157]. Злоупотребление алкоголем оказывает отрицательное действие на все органы, однако печень наиболее подвержена его влиянию, так как именно в ней происходит основное окисление этанола [3].

Основными причинами ЦП в США являются: HCV – 26% случаев, алкогольная болезнь печени – 21%, криптогенные – 18%, HCV в сочетании с алкогольной болезнью печени – 15%, HBV и HBV+HDV – 15%, а также другие причины (в том числе, билиарный ЦП, аутоиммунный и лекарственный гепатиты, трикуспидальная и правожелудочковая недостаточность) – 5% [169]. Таким образом, 77% случаев развития ЦП приходится на алкоголь и гепатотропные вирусы.

Данные по этиологии в совокупной выборке пациентов с ЦП в России отсутствуют. Существуют единичные исследования, проведенные А.И. Хазановым и соавт. на 1726 больных, находившихся на стационарном лечении с 1996 по 2005 гг. Алкогольная этиология ЦП отмечена у 45,2% пациентов, HCV – у 23,6%, HBV – у 16,6% [4]. По данным М.В. Маевской, у 39,7% стационарных больных причиной ЦП является алкоголь, у 19,9% – гепатотропные вирусы [24].

При изучении ЦП с летальным исходом доминирует алкогольная этиология [41, 54, 113, 147]. Роль гепатотропных вирусов при алкогольно-вирусных ЦП неоднозначна. Часть исследователей считают, что этиология ЦП существенно не влияет на выживаемость пациентов [10, 25]. Другие авторы отмечают, что у пациентов с алкогольно-вирусными ЦП летальность выше [24] за счет повышенного риска развития ГЦК [101].

Существуют данные, свидетельствующие о более высокой летальности при HCV-ЦП по сравнению с HBV-ЦП [119]. Ряд авторов не выделяет различий в выживаемости пациентов с HBV-ЦП и HCV-ЦП [167].

Отсутствие однозначного ответа на влияние этиологии на прогноз при ЦП обуславливает актуальность дальнейшего изучения данного вопроса.

1.3. Клиническая картина циррозов печени

Симптоматика ЦП зависит от этиологии, выраженности цирротического процесса, степени нарушения функции печени, стадии портальной гипертензии и активности воспалительного процесса. Для ЦП характерны следующие синдромы: астенический, болевой, диспепсический, геморрагический, холестатический, цитолитический, иммуновоспалительный, гиперспленизм, а также синдром портальной гипертензии, являющийся важнейшим отличием ЦП от хронических гепатитов [26, 38, 46].

В период портального гипертонического криза возникает кровотечение из вен пищевода и желудка, что приводит к разрыву тонкостенных венозных сосудов. В результате острой кровопотери происходит появление гипоксических некрозов печени и развитие эндогенной комы. При этом наличие крови в кишечнике и ее бактериальное разложение вносят экзогенный компонент. Кровотечение из вен пищевода проявляется рвотой алой кровью или «кофейной гущей», иногда первым симптомом является мелена [26, 38].

Печеночная энцефалопатия (ПЭП) – это результат токсического влияния на центральную нервную систему продуктов метаболизма азотистых соединений, в норме инактивируемых печенью (аммиак, производные фенола и индола, меркаптаны). В генезе энцефалопатии играет роль накопление в центральной нервной системе ложных нейротрансмиттеров, сходных по структуре с истинными, но в 50 раз менее эффективных [26, 31, 32].

В настоящее время доказано, что цирроз печени в своем развитии проходит ряд определенных стадий. В начальной стадии (компенсированной) ЦП, нередко протекающей латентно, без признаков печеночной недостаточности, портальная гипертензия является незначительной. Внепеченочные признаки болезни выражены слабо или отсутствуют, лабораторные показатели мало изменены или находятся в пределах нормы. Вместе с тем при морфологическом исследовании биоптатов печени обнаруживается характерная для ЦП картина. Клинически начальная стадия компенсированного ЦП проявляется это гепато- и спленомегалией, а также расширением диаметра воротной вены при ультразвуковом исследовании.

В стадии декомпенсации внепеченочные признаки выражены ярко и сочетаются с отчетливыми изменениями лабораторных исследований и явными признаками портальной гипертензии. Больные приобретают «типичный» вид: пониженное питание, атрофия мышц, телеангиэктазии, пальмарная эритема, увеличенная печень (бугристая или сморщенная), спленомегалия, асцит, «голова медузы», желтуха, геморрагии, отеки. В данной стадии наряду с портальной гипертензией, выраженными внепеченочными признаками имеются клиничко-лабораторные проявления печеночной недостаточности и гиперспленизма [26, 38].

Не очень четкие понятия «декомпенсация», «субкомпенсация» и «компенсация» в настоящее время заменены на степени тяжести, определяемые как классы А, В и С по градации Child-Pugh, которые, в свою очередь, определяются суммой баллов (табл. 1).

Степень тяжести цирроза печени по градации Child-Pugh

Показатель \ Число баллов	1	2	3
Билирубин, мг %	< 2	2-3	> 3
Альбумины, г/л	> 3,5	2,5-3,5	< 2,5
Протромбиновый индекс, %	> 60	50-60	< 50
Асцит	отсутствует	легко контролируется	трудно контролируется (резистентный)
Энцефалопатия	отсутствует	незначительная	выраженная

Примечание: сумма баллов по классу А – от 5 до 6, по классу В – от 7 до 9, по классу С – 10 и более.

Данная классификация появилась в 1964 году, когда Child и Turcotte создали модель для оценки операционного риска при портокавальном шунтировании у пациентов с ЦП. В 1973 г. Pugh и соавт. внесли в нее изменения – заменили пищевой статус протромбиновым временем. В современной классификации вместо протромбинового времени учитывается протромбиновый индекс (ПТИ) [25].

За длительное время применения шкалы Child-Pugh появились некоторые сложности. Изначально при создании данной шкалы стадия ПЭП и асцит оценивались у постели больного. В настоящее время ПЭП устанавливается с помощью психометрических тестов и по уменьшению волн α -ритма электроэнцефалограммы, а асцит – с помощью ультразвукового исследования. Интерпретация данных субъективных симптомов может существенно отличаться у различных исследователей. Также асцит и стадия ПЭП могут изменяться на фоне введения раствора альбумина, применения лактулозы и

мочегонной терапии, что еще больше затрудняет объективную оценку данных симптомов [41, 78, 160].

С течением времени с непрерывными переменными модели Child-Pugh, для которых рассчитаны пороговые значения, тоже возникли сложности. Например, внутривенное введение раствора альбумина перед оценкой тяжести ЦП по градации Child-Pugh может существенно изменить интерпретацию уровня сывороточного альбумина [41]. Также сложно интерпретировать с помощью данной классификации уровень билирубина, который может снижаться при лечении препаратами урсодезоксихолевой кислоты, однако при этом не происходит выздоровление [160].

Некоторые сложности существуют и с ПТИ, значения которого зависят от чувствительности медиопластина – реактива, используемого для определения данного показателя. В этой связи значение ПТИ может отличаться при проведении исследования в различных лабораториях [41]. Для решения указанной проблемы можно попробовать использовать международное нормализованное отношение (МНО). Однако необходимо помнить, что МНО и ПТИ не имеют линейной зависимости. Кроме того, МНО разрабатывалось для оценки эффекта антикоагулянтной терапии [41, 78, 160], а не для верификации тяжести ЦП, что затрудняет равноценную замену ПТИ на МНО в шкале Child-Pugh.

Одним из основных недостатков классификации Child-Pugh является значительная изменчивость функциональных показателей печени, используемых при определении класса ЦП, особенно под действием лечения. В результате возможна не вполне корректная оценка тяжести заболевания. В связи с этим в последнее время все большее значение в определении стадии процесса при ЦП приобретает ультразвуковая диагностика с применением методик доплеровского сканирования, поскольку состояние печеночного кровотока меняется в течение более длительных временных промежутков. Портальная гипертензия – ведущий синдром при ЦП, поэтому именно ее точная

оценка позволяет оптимизировать диагностику и лечение пациентов с данной нозологией.

1.4. Гематологические изменения при циррозах печени

Для ЦП характерны изменения во всех ростках кроветворения, сопровождающиеся анемией, тромбоцитопенией, лимфопенией. Также в зависимости от этиологии ЦП и развития осложнений возникает или лейкопения, или лейкоцитоз [38, 54].

Часто при ЦП вне зависимости от этиологии у пациентов наблюдается тромбоцитопения, обусловленная как сниженным образованием тромбоцитов в костном мозге под действием этиологического фактора (алкоголь, гепатотропные вирусы), так и повышенным их разрушением в селезенке вследствие гиперспленизма [38, 54]. Снижение количества тромбоцитов и нарушение их функций определяют повышенный риск геморрагических осложнений у пациентов с ЦП [38, 54].

При ЦП в воспалительных процессах участвуют лейкоциты, легко проникающие через фенестры в эндотелии сосудов внутрь печеночных долек. Затем они мигрируют в зоны презентации антигена и вызывают воспаление, некроз, фиброз и как итог – цирроз [16].

При алкогольных поражениях печени в периферической крови выявляется нейтрофильный лейкоцитоз [54] и снижение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, но патогенез этого явления пока не изучен [115]. Предполагается, что развитие лимфопении связано с гиперспленизмом [115]. По мнению некоторых авторов, развитие относительной лимфопении, характерное для пациентов с ЦП, может быть обусловлено иммунодепрессивным действием HVC и HBV, а также аутоиммунной направленностью патологических процессов [47].

По литературным данным анемия встречается у 74,5% больных с вирусными ЦП: нормохромная нормоцитарная анемия – в 48% случаев при наличии кровотечений в анамнезе и в 43,3% – без кровотечений в анамнезе, а характерная для кровопотери гипохромная микроцитарная анемия – только в 20% случаев [166]. Из представленных данных видно, что не только кровопотеря приводит к возникновению анемического синдрома при ЦП. Также существуют исследования, в которых тромбоцитопения, анемия и лейкопения встречались по отдельности или в сочетании у 91% пациентов с алкогольным ЦП, а при изучении миелограммы выявлены высокая клеточность костного мозга и умеренный миелофиброз [123]. Имеются работы, в которых установлено, что анемия чаще встречается у женщин и прямо пропорциональна тяжести алкогольного ЦП [88].

Таким образом, анемический синдром характерен для большинства пациентов с ЦП и отражает прогрессирование заболевания. Патогенез анемии может быть обусловлен разными механизмами. Во-первых, это проявление синдрома гиперспленизма, характерного для портальной гипертензии. Во-вторых, анемия является следствием геморрагического синдрома при печеночной недостаточности, при которой снижается синтез плазменных факторов свертывания крови [41]. В-третьих, для алкогольного ЦП характерны гемолитическая анемия [94, 157], а также дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ [54]. Пятой причиной анемического синдрома является угнетение костномозгового кроветворения из-за высокой концентрации в крови образующихся в кишечнике токсинов, возникающее из-за снижения обезвреживающей функции печени и характерное для ЦП. Репликация в костном мозге HCV и HBV, а также хроническая алкогольная интоксикация приводят к миелосупрессии [157].

Таким образом, при ЦП наблюдаются изменения качественного и количественного состава периферической крови, поэтому при оценке прогрессирования заболевания необходимо учитывать показатели гемограммы.

1.5. Портальная гипертензия

1.5.1. Портальная гипертензия и ее последствия

Известно, что в развитии портальной гипертензии наибольшее значение имеет сдавление разветвлений воротной вены узлами регенерирующих гепатоцитов или разросшейся фиброзной тканью. Уменьшение количества гепатоцитов и внутрипеченочный шунтовой кровотока снижают функциональную способность печени и обуславливают эндотоксемию, бактериемию. Портальная гипертензия является причиной развития портокавального шунтирования, асцита и спленомегалии [26, 38].

Коллатерали (портокавальные анастомозы) между бассейном воротной вены и системным венозным кровотоком развиваются при повышении давления в воротной вене до 25-30 мм рт. ст. Наибольшее клиническое значение имеют анастомозы в области нижней трети пищевода и кардиальной части желудка, поскольку кровотечение из варикозно расширенных вен этой области является одним из самых тяжелых осложнений ЦП, приводящих к летальному исходу [26].

Современными учеными доказано, что кровотечение из вен пищевода и желудка возникает в период портального гипертензивного криза, что приводит к разрыву тонкостенных венозных сосудов. Разрыв может произойти и в результате эрозии вен желудочным рефлюктом. Варикозное расширение вен пищевода находят у 60 % больных ЦП, а 25 % погибают от кровотечения из них. Острая кровопотеря приводит к появлению гипоксических некрозов печени и развитию эндогенной комы. Наличие крови в кишечнике и ее бактериальное разложение вносят экзогенный компонент.

Изучение причин асцита как проявления синдрома портальной гипертензии показало, что в его развитии главную роль играет внутрипеченочный портальный блок вследствие механического препятствия току портальной крови, обусловленному нарушением архитектоники и в известной мере возрастанием притока артериальной крови. Повышение

синусоидального давления приводит к увеличению образования лимфы – до 15-20 л (при норме – 8-9 л). Такое количество не может быть удалено, в связи с чем, часть жидкости просачивается в полость брюшины, образуя асцит.

Спленомегалия также развивается вследствие портальной гипертензии. Помимо венозного застоя, увеличению селезенки способствуют иммунные реакции и разрастание соединительной ткани.

Важным достижением современной науки явилось доказательство «портокавальной», то есть экзогенной энцефалопатии, которая выступает серьезным последствием портальной гипертензии и может закончиться развитием «шунтовой» комы. Также при ЦП возможно развитие и собственно печеночной, или эндогенной, комы. Этот вид комы является проявлением гепатоцеллюлярной недостаточности. При ЦП обычно развивается смешанная кома вследствие обеих названных причин.

Из ранних симптомов портальной гипертензии (до появления асцита) наблюдаются: 1) метеоризм; 2) диспепсические расстройства (снижение аппетита, тошнота). Другие клинические проявления отмечаются позднее (спленомегалия, асцит, варикозное расширение вен пищевода, желудка, геморроидальных вен). Нередко больные узнают о болезни после проведения ультразвукового исследования, в ходе которого выявляют расширение портальной и селезеночной вен и умеренную (не пальпируемую) спленомегалию [26].

В начальной, компенсированной фазе портальная гипертензия клинически не проявляется или проявляется неспецифическими диспепсическими нарушениями – метеоризмом, склонностью к диарее, тошнотой и болью в верхней половине живота (чаще в подложечной области). Биохимические пробы печени могут не отличаться от нормальных величин даже при резко выраженной портальной гипертензии. На начальной (доклинической) стадии портальная гипертензия может быть диагностирована при пункции селезенки с определением внутриселезеночного давления путем

катетеризации печеночных вен и воротной вены или методом прямой чрескожной транспеченочной манометрии тонкой иглой, вводимой в воротную вену, а также при пробе с нагрузкой аммиаком, при ультразвуковом или ангиографическом рентгеноконтрастном исследовании портальной системы [26, 55].

На стадии начальной декомпенсации портальная гипертензия сопровождается умеренным варикозным расширением вен нижней трети пищевода и кардии, которые выявляются эндоскопически или рентгенологически, а также незначительными явлениями гиперспленизма [55].

Стадия декомпенсированной (осложненной) портальной гипертензии характеризуется развитием одного или чаще нескольких симптомов: значительной цитопении (гиперспленизм); тромбоцитопении с геморрагическим синдромом и анемией; резко выраженного варикозного расширения вен нижних 2/3 пищевода, свода и кардиального отдела желудка с возможными пищеводно-желудочными кровотечениями; развитием отечно-асцитического синдрома и портокавальной шунтовой энцефалопатии [26, 38].

Появление одного из симптомов портальной гипертензии (асцит, кровотечение) достаточно для постановки диагноза. У одной трети больных циррозом печени и портальной гипертензией образование коллатералей (варикозов) может сопровождаться их разрывами, что приводит к кровотечению из сосудов желудочно-кишечного тракта. Варикозное расширение вен возникает при давлении в воротной системе более 12 мм рт. ст. При этом отсутствует корреляция между величиной давления и частотой разрывов варикозных узлов [55]. При одинаковом давлении в портальной системе у одних больных нет варикозного расширения вен, а у других, наоборот, наблюдаются большие варикозные узлы. Таким образом, существует множество факторов, влияющих на появление варикозных узлов и на степень риска их разрыва при портальной гипертензии. Наилучшим критерием прогнозирования угрозы возникновения кровотечения является величина

варикозных узлов. Исследования показали, что частота кровотечений из больших узлов выше, чем из маленьких. Это объясняется тем, что натяжение стенки зависит от ее толщины и диаметра узла. Чем узел больше, а стенка тоньше, тем больше угроза разрыва. Еще одним эндоскопическим маркером угрозы развития кровотечения является состояние сосудистой стенки. Наличие красных полосок, точек на синеватой поверхности узелков говорит о возможном появлении кровотечения [55].

1.5.2. Механизмы формирования портальной гипертензии при циррозе печени

Портальная гипертензия является результатом постоянно увеличивающегося кровяного давления в воротной вене или в одной из ее ветвей (физиологически портальное давление достигает максимально 7-12 мм рт. ст.). Гипертензия возникает в результате комбинации увеличения венозного сопротивления в предпеченочной, печеночной и постпеченочной части портальной системы и увеличенного спланхнатического (брюшного) кровотока. Это происходит в результате уменьшения артериального сосудистого сопротивления. Портальная гипертензия классифицируется как допеченочная, печеночная (пресинусоидальная, синусоидальная, постсинусоидальная) или постпеченочная, в зависимости от локализации сопротивления кровотоку.

Известно, что портальная гипертензия сопровождает целый ряд заболеваний различной этиологии, объединенных единым патофизиологическим фактором – повышением давления в системе воротной вены [55].

Одной из самых частых причин портальной гипертензии является цирроз печени. Тяжесть данного синдрома у пациентов, как правило, определяет прогноз и тактику лечения.

Основными показателями печеночной перфузии считаются параметры портального и артериального печеночного кровотока, портального сосудистого сопротивления, портального давления и портопеченочного градиента (градиент давления между воротной и нижней полой венами). Портальное сосудистое сопротивление регулируется в норме сфинктером, расположенным в постсинусоидальном участке печеночной вены [12, 165]. Обычно в норме величина портального давления не превышает 10 мм рт. ст. при показателях портопеченочного градиента давления около 7 мм рт. ст. [12, 65, 111]. Различные патологические состояния (гипоксия, ишемия и др.) запускают нейрогуморальные механизмы, отвечающие за постоянство перфузии печени. Норадреналин, ангиотензин и стимуляция симпатических печеночных нервов повышают сопротивление в области пресинусоидальных сфинктеров портальных венул [12, 110].

Эндотелин-1 существенно увеличивает портальное сосудистое сопротивление, вызывая непосредственно сокращение синусоидальных клеток [12, 151]. В это же время местно действующие дилататоры – простагландин I₂ (простациклин) и оксид азота (NO) уменьшают сосудистое сопротивление [12, 118, 121].

На данный момент существуют две теории патогенеза синдрома портальной гипертензии при циррозе печени. Основной из них является *backward flow* – увеличение сосудистого печеночного сопротивления, преимущественно на уровне синусоидов [12, 155]. Все факторы, повышающие резистентность, делятся на обратимые (связаны с изменениями метаболизма местно действующих вазоактивных веществ: NO и эндотелина-1, вырабатываемых синусоидальными клетками в ответ на воздействие эндотоксинов портальной крови на сенсibilизированные макрофаги [12, 148, 150], причем уровень NO-синтазы уменьшается, а уровень эндотелина-1 увеличивается [12, 95, 99]) и статические (связаны с фиброзом и формированием регенераторных узлов, нарушающих архитектуру печени

[12, 143]). Все эти факторы способствуют повышению сосудистого портального сопротивления, и предшествующие коллатеральные вены компенсаторно расширяются с формированием портокавальных шунтов. При этом нормализации портального давления не наступает, а наоборот, наблюдается тип внутриорганного кровообращения, сопровождающийся увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что приводит к хронизации портальной гипертензии (теория forward flow) [12]. Причиной гипердинамического типа внутриорганного кровотока являются вазоактивные вещества, такие как простагландины, глюкагон, желчные кислоты, аденозин и др., а также бактериальные липополисахариды, обычно устраняемые печенью и поступающие через сеть естественных портокавальных шунтов [12, 62, 149].

Известно, что портопеченочный градиент давления у больных циррозом печени определяется двумя факторами:

1. портальным сосудистым сопротивлением;
2. резистентностью коллатеральной сети.

Исследования показывают, что увеличение градиента до 120 мм вод. ст. способствует формированию варикозно расширенных вен пищевода и желудка [12, 65]. Однако стоит заметить, что подобная ситуация наблюдается примерно у 50% больных и достигает больших размеров только у 9-36% [12, 134]. Это связано с различными путями гепатофугального кровотока, которые могут развиваться при портальной гипертензии, а гастроэзофагеальное соединение является только одним из них. Известно, что у больных с высоким риском развития кровотечения из варикозно расширенных вен даже небольшие изменения портального давления могут быть клинически значимыми [12].

1.5.3.Портокавальные анастомозы

Постоянное повышение давления крови в портальной системе наблюдается при циррозе печени любой этиологии и на любом этапе заболевания. У здоровых людей через печень протекает около 1 л портальной и 0,5 л артериальной крови за 1 мин при низком давлении (4-6 мм рт. ст.). Оба потока соединяются на уровне синусоидов, где смешанная портальная и артериальная кровь интенсивно контактируют с микроворсинками гепатоцитов в пространствах Диссе, что обеспечивает выполнение печенью метаболических функций. Прогрессирующее повышение механического сопротивления току крови вследствие нарушения архитектоники печени в сочетании с повышенным притоком крови через систему печеночной артерии приводит к постепенному увеличению давления в главном стволе воротной вены до достижения плато на уровне 25-30 мм рт. ст. При этом развивается интенсивная коллатеральная циркуляция [55].

Если при портальной гипертензии давление в малой печеночной вене больше или равно 12 мм рт. ст., то между портальной и кавальной системами возникает коллатеральное кровообращение. По коллатералям отводится часть портального кровотока от печени, что способствует уменьшению портальной гипертензии, но никогда полностью не устраняет ее [55].

Коллатерали возникают в местах близкого расположения друг от друга ветвей портальной и системной венозной сети: в слизистой оболочке пищевода, где ветви левой желудочной вены соприкасаются с ветвями непарной; в слизистой оболочке прямой кишки между верхней и нижней геморроидальными венами; на передней брюшной стенке между пупочными и эпигастральными венами.

Анастомозы между воротной веной и верхней и нижней полыми венами обеспечивают коллатеральное кровообращение при нарушении кровотока в одной из этих систем [55]. В случае необходимости коллатеральное кровообращение обеспечивается анастомозами:

1. Желудочно-пищеводные анастомозы обеспечивают коллатеральное кровообращение между верхней полой веной и венами пищевода через левые вены желудка, короткие желудочные вены и их ветви. Вены верхней части и свода желудка могут быть расширены без патологических изменений. Вены пищевода при этом обычно не изменены.
2. Брыжеечно-прямокишечные анастомозы: ветви нижней брыжеечной вены образуют венозное сплетение со средней и нижними венами прямой кишки.
3. Пупочно-надчревные анастомозы: через пупочную вену левый главный приток воротной вены анастомозирует с надчревной веной.
4. Селезеночно-брюшинные анастомозы образуются между поверхностными венами селезенки и венами брюшной полости (поясничными, полунепарной, надчревыми), а также диафрагмальными и межреберными венами.
5. Забрюшинные анастомозы образуются между брыжеечными венами и околопозвоночным венозным сплетением, обеспечивая связь с нижней и верхней полыми венами.
6. Чреспеченочные анастомозы объединяют вены диафрагмы, брюшной стенки и притоки нижней полых вен с поверхностными венами печени.
7. Селезеночно-почечные анастомозы: диафрагмальные, расположенные около поджелудочной железы и желудочные венозные сплетения анастомозируют с левой почечной веной через восходящую поясничную вену.
8. Прямые портокавальные анастомозы иногда обеспечивают непосредственную связь между полыми и воротными венами (через венозный проток, вену желчного пузыря).

Крайне опасны анастомозы, шунтирующие портальную кровь через непарную вену и левую коронарную вену желудка в тонкостенные

подслизистые и периадвентициальные венозные сплетения нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка. Анастомозы между системами воротной и нижней полой вены (в обход внутрипеченочного препятствия) образуются в передней брюшной стенке, вокруг прямой кишки и между селезеночной и левой почечной венами. Повышение давления в указанных коллатералях может вызвать тяжелые желудочно-кишечные, геморроидальные кровотечения и развитие экзогенной энцефалопатии в результате образования портокавального шунта.

С клинической точки зрения портокавальные анастомозы делятся на две группы: обеспечивающие ток крови к печени (гепатопетальный) и к нижней полой вене (гепатофугальный) [12, 13, 14].

Группы портокавальных анастомозов:

1. Гепатопетальная часть. Приносит портальную кровь в печень, если воротная вена перекрыта, но внутрипеченочные сосуды функционируют нормально. Включает в себя добавочные вены Саппея (околопупочные вены), глубокие пузырьные вены, сальниковые вены, печеночноободочные вены, диафрагмальные вены и вены поддерживающей связки.
2. Гепатофугальная часть. Позволяет обойти заблокированную внутрипеченочную портальную систему. Пути оттока включают в себя следующие сосуды:
 - левую желудочную вену, пищеводные вены, непарную и полунепарную вены, нижнюю полую вену (повышение давления сопровождается расширением варикозных вен пищевода).
 - верхние прямокишечные вены, средние и нижние прямокишечные вены, нижнюю полую вену (повышение давления сопровождается варикозным расширением внутренних прямокишечных вен).
 - пупочную и околопупочную вены, поверхностные вены брюшной стенки, верхнюю и нижнюю надчревные вены (при повышении давления формируется голова Медузы).

- вены Ретция (ретроперитонеальные), нижнюю полую вену [12, 13, 14].

1.6. Кровоснабжение печени (нормальная анатомия)

1.6.1. Воротная вена

Воротная вена образуется при слиянии верхней брыжеечной и селезеночной вен на уровне 1-2-ых поясничных позвонков. У людей пикнического типа она начинается на уровне 12-го грудного или 1-го поясничного позвонка, а у астеников – 1-3-го поясничных позвонков [55]. От места своего начала воротная вена тянется к воротам печени по нижнему краю печеночно-двенадцатиперстной связки. В толще связки воротная вена располагается вместе с общим желчным протоком и общей печеночной артерией, причем проток занимает обычно крайнее положение справа (редко спереди или слева), левее находится артерия. В воротах печени воротная вена разделяется на правую и левую долевыми ветви. Правая долевая ветвь проходит в горизонтальном направлении и обычно раздваивается на сегментарные правую переднюю и правую заднюю ветви, которые в свою очередь разделяются на более мелкие субсегментарные вены в паренхиме правой доли печени. Левая долевая ветвь, направляясь к левой части ворот печени, отдает по пути ветви к хвостатой и квадратной долям, а затем также разделяется на более мелкие сегментарные и субсегментарные вены в паренхиме левой доли печени [5, 36, 45, 55].

Концевые ветви порталных междольковых вен образуют синусоиды, в которые впадают и артериолы печеночных артерий. В синусоидах смешивается венозная и артериальная кровь, при помощи пресинусоидальных и постсинусоидальных сфинктеров выравнивается артериальное и венозное давление, регулируется приток и отток крови и происходит контакт ее с печеночными клетками. При циррозе печени образуются артериопортальные шунты, развивается компенсаторное расширение печеночной артерии,

увеличение кровотока по которой способствует поддержанию перфузии синусоидов.

Длина воротной вены 6 (3-9) см. Диаметр участка воротной вены при посмертной спленопортографии на отдаленном от печени участке – 2,3 см, около ворот печени – 1,9 см; при исследовании *in vivo* – 1,39 (0,9-2,5) см [55].

В образовании воротной вены участвуют селезеночная вена, верхняя брыжеечная вена, нижняя брыжеечная вена и левая желудочная вена. Существуют следующие варианты образования воротной вены:

1. Селезеночная вена и верхняя брыжеечная вена (селезеночная вена впадает в верхнюю брыжеечную вену), 42%.
2. Селезеночная вена и верхняя брыжеечная вена (верхняя брыжеечная вена впадает в селезеночную вену), 29%.
3. Селезеночная вена, верхняя и нижняя брыжеечные вены, 20%.
4. Селезеночная вена, верхняя, нижняя брыжеечные вены, правая желудочная вена.
5. Селезеночная, верхняя брыжеечная, нижняя брыжеечная вены (левая желудочная вена впадает в селезеночную или в верхнюю брыжеечную вену).

Четвертый и пятый варианты вместе встречаются в 9% случаев [55].

Воротная вена связана многочисленными анастомозами с полыми венами (портокавальные анастомозы). К ним относятся анастомозы с венами пищевода и венами желудка, прямой кишки, околопупочными венами, венами передней брюшной стенки, а также анастомозы между корнями вен портальной системы (верхней и нижней брыжеечных, селезеночной и др.) и венами забрюшинного пространства (почечными, надпочечными, венами яичка или яичника и др.). Анастомозы играют важную роль в развитии коллатерального кровообращения при нарушениях оттока в системе воротной вены [38].

Воротная гемодинамика характеризуется постепенным перепадом от высокого давления в брыжеечных артериях до самого низкого уровня в

печеночных венах. Существенно, что кровь проходит две капиллярные системы: капилляры органов брюшной полости и синусоидальное русло печени. Обе капиллярные сети соединены между собой воротной веной. Перепад давления в портальном русле составляет 120 мм рт. ст. Кровоток может увеличиваться или уменьшаться при изменениях градиента давления. Известно, что портальный кровоток зависит не только от градиента давления, но и от гидромеханического сопротивления сосудов портального русла, величина которого определяется суммарным сопротивлением первой и второй капиллярных систем. Изменение сопротивления на уровне хотя бы одной капиллярной системы является причиной изменения суммарного сопротивления и приводит к увеличению или уменьшению портального кровотока [12, 55]. Важно подчеркнуть, что перепад давления в первой капиллярной сети составляет 110 мм рт. ст., а во второй – всего 10 мм рт. ст. Следовательно, основную роль в изменении портального кровотока играет капиллярная система органов брюшной полости, которая является мощным физиологическим краном. Значительные колебания гидромеханического сопротивления происходят в результате изменения просвета сосудов под влиянием нервной и гуморальной регуляции.

Через портальное русло у человека кровь протекает со скоростью в среднем 1,5 л/мин, что составляет почти 1/3 общего минутного объема крови человеческого организма. Кровоток у здорового человека через воротную вену составляет 100-1500 мл/мин. По ней в печень поступает 80% всей крови и около 60-70% проходящего через печень кислорода [55].

1.6.2. Верхняя брыжеечная вена

Верхняя брыжеечная вена лежит справа от верхней брыжеечной артерии, проходит в толще брыжейки тонкой кишки под телом поджелудочной железы, образуется при слиянии вен, отходящей от тонкой, толстой кишки и головки

поджелудочной железы. Артерия и вена кровоснабжают одну и ту же область (вены тощей и подвздошной кишок; правая желудочносальниковая вена; вены поджелудочной железы; вена подвздошной и ободочной кишок; вена червеобразного отростка; правая вена ободочной кишки; средняя вена ободочной кишки; вены поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки) [5, 55]. Диаметр верхней брыжеечной вены около 1,7 см, значения этого показателя у разных авторов колеблются от 0,8 до 2,0 см [55].

1.6.3. Селезеночная вена

Селезеночная вена также является одним из главных корней воротной вены. Она начинается в селезенке 3-5 ветвями (*v. polaris superior*; *v. terminalis superior*; *v. terminalis medius*; *v. terminalis inferior*; *v. polaris inferior*), идущими от отдельных ее сегментов. Вблизи хвоста поджелудочной железы они сливаются с короткими венами желудка, образуя основной ствол вены [5, 55]. Отдельные сегментарные вены селезенки вскоре объединяются в общий ствол, который позади хвоста и тела поджелудочной железы обычно образует дугу выпуклостью книзу и, достигнув правого края позвоночника, на уровне 1-го или 2-го поясничного позвонка продолжается в воротную вену. Длина селезеночной вены 12,8 (8-19) см, диаметр 1,02 (0,6-1,6) см. По ходу селезеночной вены, кроме многих мелких ветвей (вены поджелудочной железы; короткие вены желудка; левая желудочно-сальниковая вена) в нее вливается нижняя брыжеечная вена, которая часто впадает в ВВ [55].

1.6.4. Нижняя брыжеечная вена

Нижняя брыжеечная вена, начинаясь в малом тазу вместе с верхней веной прямой кишки и образуя дугу, направленную кверху и влево, идет к воротной вене. В нижнюю брыжеечную вену впадают вены сигмовидной кишки, и левая

вена ободочной кишки [5, 55]. В малом тазу нижняя брыжеечная вена анастомозирует с ветвями внутренней подвздошной вены, диаметр ее составляет около 0,6 см [55].

1.6.5. Желудочные вены

Левая и правая желудочные вены и препилорические вены, начинающиеся на передней стороне привратника, объединяются в один ствол, направляются кверху и, образуя дугу выпуклостью влево, проходят перед позвоночником и открываются непосредственно в воротную вену, а иногда – в селезеночную вену. Вены пищевода образуют важный анастомоз между верхней полой и воротной венами [55].

1.6.6. Пупочная вена

Пупочная вена идет от пупка через серповидную печеночную связку к левой стреловидной борозде печени, по которой она проходит к левой ветви воротной вены. Отсюда к нижней полой вене тянется венозный проток, фактически закрывающийся после рождения [5, 55]. Просвет пупочной вены может быть проходим – до 0,2-0,4 см. Околопупочные вены впадают частично в пупочную вену, а частично – непосредственно в воротную вену. Они осуществляют связь между воротной и полыми венами. Иногда пупочная вена, прободая диафрагму, может открываться в правое предсердие [55].

1.6.7. Печеночная артерия

Общая печеночная артерия является ветвью чревного ствола. Длина ее обычно не превышает 4 см. От чревного ствола она отходит вправо, ложится на медиальную ножку диафрагмы и, следуя по верхнему краю поджелудочной

железы слева направо, входит в толщу малого сальника и разделяется на две ветви: собственную печеночную и желудочно-двенадцатиперстную артерии. Собственная печеночная артерия направляется к воротам печени в составе печеночно-дуоденальной связки, располагаясь слева от общего желчного протока и кпереди от воротной вены и отдавая на своем пути правую желудочную артерию. Ближе к воротам печени собственная печеночная артерия делится на левую и правую ветви, снабжающие соответственные доли печени артериальной кровью.

Правая ветвь имеет длину 3-5 см и направляется в правую сторону ворот печени. Она проходит под общим печеночным протоком и располагается спереди и сверху от воротной вены, находясь между ней и правым печеночным протоком. От неё после прохождения и реже перед прохождением под общим печеночным протоком отходит желчепузырная артерия. Иногда желчепузырная артерия отходит от собственной печеночной артерии или от сегментарной ветви правой печеночной артерии. Чаще всего ещё в пределах ворот печени правая печеночная артерия делится на сегментарные ветви. В 10 % случаев она отдаёт ветвь к 4 сегменту печени.

Левая печеночная артерия короче правой, длинна ее составляет обычно 1-3 см. В воротах печени она направляется в левую сторону, проходит кпереди от левой воротной вены и отдаёт веточки к 1-му сегменту печени. Не доходя борозды круглой связки, она делится на 2-3 ветви, снабжающие 2-ой, 3-ий, 4-ый сегменты печени. Ветви, снабжающие 2-ой и 3-ий сегменты печени, пересекают левую ветвь воротной вены снизу [5, 36, 45, 51, 55].

По мнению большинства авторов, печеночная артерия является наиболее вариабельным элементом портальной триады. Строение чревного ствола, а, следовательно, и формирование печеночной артерии также подвержено значительной индивидуальной изменчивости [9, 48, 51, 55, 56].

В воротной системе анастомозов артерий с венами в норме не обнаружено. Печеночная артерия обеспечивает постоянство печеночного

кровотока. Из печеночной артерии печень получает 35% крови и 50% кислорода. Портальная вена поставляет 70-75% всей поступающей крови. Такая двойная доставка крови практически исключает развитие ишемических очагов печени. Это крайне редкое явление, так как содержание кислорода в портальной венозной крови достаточно для нормального функционирования печени даже в случае полного выключения печеночной артерии. Аномалии печеночных артерий – редкая патология. Расширение печеночной артерии, увеличение потока и извилистый ее ход в виде «штопора» обычно наблюдаются у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией [55].

1.7. Кровоснабжение печени (ультразвуковая анатомия)

1.7.1. Воротная вена

Основной ствол воротной вены формируется из селезеночной и брыжеечных вен в области перешейка поджелудочной железы. Место слияния этих вен можно визуализировать при поперечном или продольном сканировании в эпигастральной области, правее от срединной линии тела. Анатомическими ориентирами будут служить: головка поджелудочной железы и селезеночная вена, которая определяется по задней или нижней поверхности тела и хвоста поджелудочной железы при поперечном и поперечно-косом сканировании. Ее диаметр не превышает в норме 0,7-0,8 см [55].

Воротную вену обычно лоцируют при косом сканировании в области правого подреберья (датчик располагается перпендикулярно реберной дуге) в положении больного на левом боку. Для ее визуализации можно использовать доступ через правые межреберные промежутки, что особенно актуально при проведении доплеровского исследования, когда направление распространения ультразвуковых волн должно максимально совпадать с ходом сосуда. Нормальный диаметр основного ствола воротной вены варьирует в пределах от 0,9 до 1,4 см (обычно не превышает в области ворот печени 1,3 см) [55].

1.7.2. Селезеночная вена

Визуализировать селезеночную вену можно при помещении датчика в область эпигастрия и его смещения его каудальнее до момента появления селезеночной вены на экране монитора, также данный сосуд может быть найден в области ворот селезенки при сканировании через левые межреберные промежутки [55].

1.7.3. Верхняя брыжеечная вена

Визуализация верхней брыжеечной вены в поперечном сечении осуществляется путем поиска селезеночной вены и смещения датчика каудальнее нее. При продольном сканировании верхняя брыжеечная вена обычно видна кпереди и справа от аорты и верхней брыжеечной артерии [55].

1.7.4. Печеночная артерия

Печеночная артерия лоцируется в области ворот печени, в составе печеночной триады. Для ее визуализации обычно используют косое сканирование в направлении перпендикулярном правой реберной дуге. При этом больной исследуется в положении лежа на левом боку.

Печеночная артерия имеет вид трубчатой структуры с эхопозитивными стенками, диаметром 0,45-0,51 см [55, 153]. Анатомическими ориентирами при ее поиске являются другие элементы печеночной триады – воротная вена и холедох. Характерным отличием печеночной артерии от холедоха является ее поперечное расположение в составе триады, а также наличие цветового сигнала при цветном доплеровском картировании. Небольшой диаметр и артериальный спектр кровотока отличают ее от воротной вены. Печеночную артерию можно визуализировать на всем протяжении – от места отхождения от чревного ствола и до бифуркации на правую и левую долевые ветви в области ворот печени.

Расширение печеночной артерии, увеличение потока и извилистый ее ход обычно наблюдаются у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. Из-за выраженной оксигенации артериальной крови при портальной гипертензии печеночная артерия может легко выявляться при цветном доплеровском картировании [55].

1.8. Ультразвуковые показатели портального кровотока при циррозе печени

Наиболее распространенной причиной портальной гипертензии является цирроз печени, ультразвуковая диагностика которого часто затруднена. На основании исследования в режиме серой шкалы диагноз обычно возможно поставить только на поздней стадии заболевания при визуализации печени с выраженной неоднородной структурой паренхимы и неровным бугристым контуром, которые сочетаются с признаками портальной гипертензии (асцит, расширение вен портальной системы, спленомегалия) [19, 55]. При отсутствии ультразвуковой картины, характерной для сформировавшегося цирроза печени с синдромом портальной гипертензии, доплеровские методики позволяют получить дополнительную информацию [55].

При циррозе печени отмечается повышение давления в портальной системе и, как следствие, снижение скорости воротного кровотока [54]. Такое изменение портального кровотока было установлено в самых ранних доплеровских исследованиях и подтверждено данными различных инвазивных и неинвазивных диагностических методик. Снижение линейной скорости воротного кровотока менее 15 см/сек характерно для цирроза печени по данным большинства авторов [11, 43, 45, 55, 60, 64, 73, 77, 103, 112, 117, 127, 130, 140, 145, 153, 162]. В то же время объемная скорость кровотока в воротной вене, по некоторым сведениям, не имеет высокой диагностической ценности [21, 79, 120, 127, 128, 131, 133].

По данным различных исследователей скорость воротного кровотока коррелирует со многими показателями: со степенью фиброобразования в печени [128], с функциональными классами цирроза печени по классификации Child-Pugh и наличием варикозно расширенных вен пищевода [103, 145, 162]. При этом P. Taourel [75] не установил взаимосвязи между скоростью воротного кровотока и наличием или степенью варикоза. Корреляции между скоростью портального кровообращения и изменениями биохимических показателей крови в его исследовании также не было получено.

В исследовании W. Gorka [140] скорость воротного кровотока зависела от наличия варикоза, но не коррелировала с его степенью. По данным R. Kutlu [139] взаимосвязь между показателями кровотока в портальной вене и функциональными классами цирроза печени по классификации Child-Pugh не установлена.

Несмотря на достаточно длительное изучение возможностей доплерографии при хронических заболеваниях печени и патологии печеночных сосудов, данная проблема остается весьма актуальной: отсутствует общепринятая методика ультразвукового исследования сосудов печени, существенно отличаются показатели печеночной гемодинамики по данным различных авторов.

Абсолютным признаком развившейся портальной гипертензии при циррозе печени является наличие функционирующих портосистемных анастомозов, по которым происходит сброс крови в обход печени. К ним относятся варикозное расширение вен пищевода и желудка, наличие кровообращения в параумбиликальной вене, спленоренальные и спленогастральные коллатерали, анастомозы в стенке желчного пузыря и т.д. [43, 55, 67, 69, 71, 73, 83, 86, 87, 97, 106, 107, 114, 128, 144].

По данным анатомических исследований [13] реканализация параумбиликальной вены при ее диаметре 0,3-1,1 см отмечается у 40% пациентов с циррозом печени. Часть авторов [66, 93] считают, что

функционирующая околопупочная вена предупреждает формирование варикозного расширения вен пищевода и снижает риск развития кровотечения из них, в то время как другие авторы не разделяют такую точку зрения и не отмечают зависимости между степенью варикоза и состоянием параумбиликальной вены [124].

Кровоток в притоках воротной вены также исследован недостаточно. Несмотря на общепринятые данные о том, что расширение селезеночной вены является высокочувствительным ранним признаком портальной гипертензии, существует достаточно малое количество работ, в которых бы исследовались изменения кровообращения в селезенке при синдроме портальной гипертензии. При циррозе печени отмечается повышение объемной скорости кровотока в селезеночной вене [37, 55, 90, 104, 105], при этом линейные скоростные показатели кровотока снижаются [37, 43, 55, 168].

В литературе существует мало данных о состоянии артериального печеночного кровотока при портальной гипертензии. До настоящего времени нет единого мнения о характере изменения печеночного кровотока при циррозе печени: по данным одних авторов при этом заболевании происходит повышение артериального притока [55, 85, 122, 144], другие исследователи считают, что воротный и артериальный кровоток уменьшаются в одинаковой степени [13, 14].

Как известно, кровоснабжение печени осуществляется через воротную вену (75%) и печеночную артерию (25%). При прогрессировании портальной гипертензии уменьшается удельный вес кровотока по воротной вене, увеличивается шунтирование крови по анастомозам в нижнюю полую вену и возрастает кровоток по печеночной артерии. Данный процесс называется «артериализацией» печеночного кровотока и отражает прогрессирование цирроза печени. Такого мнения придерживаются большинство авторов [55, 85, 122, 144]. Некоторые исследователи расходятся во взглядах с

вышеприведенными авторами об изменении кровообращения в печени при развитии цирроза.

А.К. Ерамишанцев [14] отмечает небольшие различия в изменении объемной скорости воротного кровотока у здоровых и больных с начальной стадией цирроза печени. В его исследовании у декомпенсированных больных отмечалось снижение кровотока в воротной вене и в печеночной артерии. При этом в большей степени снижался артериальный, а не воротный кровоток.

Г.Г. Гугушвили [13] указывает на существенное уменьшение портального и артериального печеночного кровотока при циррозе печени. По его мнению в начальной стадии цирроза печени из кровообращения выключается до 30 % ветвей воротной вены и печеночной артерии. При второй стадии (стадии сформировавшейся болезни) может выключаться до 60 % сосудов. При третьей (терминальной) стадии поражается большинство сосудов (до 70-80 %).

Существует ряд индексов, отражающих повышение резистентности печеночной артерии при циррозе. Наиболее известным и часто используемым является индекс резистентности (R_1), рассчитываемый как отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к максимальной систолической скорости кровотока в печеночной артерии. Повышение индекса резистентности более 0,70-0,74 у больных циррозом печени отмечают большинство авторов [21, 55, 125, 133, 136, 141, 161]. При анализе указанных исследований обращают на себя внимание существенные различия в количественных данных. Ряд авторов отмечает низкую информативность R_1 печеночной артерии для диагностики цирроза печени [35, 74, 75, 97]. По мнению К. Numata и F. Piscaglia [91, 96, 102, 158], на увеличение индекса резистентности печеночной артерии оказывает влияние развитие фиброзной ткани в печени и процесс старения. Также данный индекс может использоваться для дифференцировки пациентов с хроническим гепатитом от больных циррозом печени.

Все вышперечисленные данные указывают на необходимость создания единого алгоритма ультразвукового исследования портального кровотока при хронических заболеваниях печени, протекающих с развитием синдрома портальной гипертензии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с 2006 по 2009 годы на кафедре терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России (заведующий кафедрой – д.м.н. Белобородова Е.В.), на базе отделения гастроэнтерологии ОГБУЗ Томской областной клинической больницы (главный врач – Заюков М.Н.). Исследование наблюдательное, проспективное (когортное), с оценкой конечной твердой точки – наступление летального исхода от ЦП.

2.1. Общая характеристика больных

В исследование были включены 95 пациентов (42 мужчины и 53 женщины) в возрасте от 34 до 72 лет (Me=50) с циррозом печени алкогольной, вирусной (В, С, В+С, В+D) и смешанной (алкоголь+вирус) этиологии. Длительность цирроза печени составила от 0,5 до 8 лет (Me=1). До момента исследования больные не получали длительных стандартных схем лечения.

Анамнестически у больных были исключены прием гепатотоксичных лекарственных препаратов и воздействие токсических веществ. У всех пациентов была исключена тяжелая сопутствующая патология. Пациенты не включались в исследование, если от них не было получено письменного информированного согласия. Все пациенты проживали на территории Томской области, и их обследование проводилось в течение одной госпитализации, что составляло в среднем 3-6 недель.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. До проведения любых процедур, связанных с исследованием было получено письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.
2. Мужчины и женщины от 18 до 75 лет включительно.

3. Больные с циррозом печени вирусной (В, С, В+С, В+D), алкогольной и смешанной (алкоголь+вирус) этиологии. Наличие серологических признаков вирусных циррозов печени (методы ИФА и ПЦР).

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Невозможность или нежелание пациента дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования.
2. Больные с другими заболеваниями печени: хронические гепатиты, болезнь Вильсона-Коновалова и Бадда-Киари, с аномалиями сосудов портального тракта, гемохроматоз, кардиальный и билиарный циррозы печени, гепатоцеллюлярная карцинома и т.д.
3. Пациенты с реконструктивными операциями на желудке и органах панкреатодуоденальной зоны.
4. Пациенты с наличием любого онкологического заболевания, с заболеваниями, приводящими к нарушению гемостаза, прием медикаментозных средств, могущий повлиять на состояние печени и печеночный кровоток, пациенты с эндокринопатиями, с тяжелыми заболеваниями сердца, легких, почек, и другими неконтролируемыми заболеваниями, которые, могут повлиять на результаты работы.
5. Острые вирусные гепатиты.
6. Наркомания.
7. Пересадка крупных органов и функционирующий в настоящее время трансплантат.
8. Больные с острыми психозами, в том числе ранее перенесенными, с выраженными психическими расстройствами.
9. Беременные или кормящие женщины.
10. Возраст старше 75 лет и моложе 18 лет.

Все пациенты были поделены на три группы в зависимости от степени тяжести цирроза печени согласно классам по классификации Child-Pugh.

В первую группу (1 гр.) вошли 21 пациент с классом А по Child-Pugh, из них 11 мужчин и 10 женщин в возрасте от 34 до 69 лет (Me=53). Вторую группу (2 гр.) составили 40 пациентов с классом В по Child-Pugh, из них 16 мужчин и 24 женщины в возрасте от 30 до 72 лет (Me=50,5). В третью группу (3 гр.) вошли 34 пациент с классом С по Child-Pugh, из них 15 мужчин и 19 женщин в возрасте от 34 до 71 года (Me=47).

В зависимости от этиологического фактора все пациенты внутри групп были разделены на подгруппы (подгр.). Подгруппу «а» составили пациенты с циррозом печени алкогольной этиологии – 9 человек из 1 гр. (подгр. 1а), 13 человек из 2 гр. (подгр. 2а) и 15 человек из 3 гр. (подгр. 3а); подгруппа «б» включала в себя пациентов с циррозом печени вирусной (HCV, HBV, HCV+HBV) этиологии – 4 человека из 1 гр. (подгр. 1б), 10 человек из 2 гр. (подгр. 2б) и 3 человека из 3 гр. (подгр. 3б); подгруппа «в» включала в себя пациентов с циррозом печени смешанной (алкоголь+вирус) этиологии – 8 человек из 1 гр. (подгр. 1в), 17 человек из 2 гр. (подгр. 2в) и 16 человек из 3 гр. (подгр. 3в).

Данные по распределению пациентов по этиологическому фактору и классам тяжести цирроза по градации Child-Pugh представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных циррозом печени по этиологическому фактору и классам тяжести по градации Child-Pugh

Этиологический фактор Класс по Child-Pugh	Алкоголь	Вирус	Алкоголь + вирус
А	9	4	8
В	13	10	17
С	15	3	16

Основные группы и подгруппы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, давности цирроза печени.

Диагноз цирроза печени был верифицирован на основании жалоб, данных анамнеза, объективного статуса, инструментальных и лабораторных данных (общеклинические исследования, эзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия, оценка печеночной энцефалопатии, идентификация гепатотропного вируса – ИФА и ПЦР, лапароскопия с прицельной биопсией печени и пункционной биопсии печени – по показаниям).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Оценка клинических синдромов

Всем пациентам проведена оценка основных клинических синдромов, таких как диспепсический, астенический, геморрагический, а также верифицировались спленомегалия, гепатомегалия и печеночная энцефалопатия.

Для оценки выраженности клинических синдромов – астенического, диспепсического и геморрагического, нами использовались субъективные пяти шаговые балльные рейтинговые шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого синдрома: 0 баллов – синдром отсутствует, 1 балл – легкая выраженность, 2 балла – умеренная выраженность, 3 балла – значительная выраженность, 4 балла – чрезвычайная выраженность.

Гепато- и спленомегалия оценивались при помощи перкуторного исследования размеров печени и селезенки по Курлову. За норму принимались размеры печени, равные 8-9*9-10*10-11 см, поперечник селезенки 5-7 см и длинник 10-12 см. Данные объективного исследования подтверждались методом ультразвуковой диагностики.

Стадия ПЭП определялась с учетом состояния сознания, оцененной с помощью теста Рейтана на последовательное соединение чисел. Тест заключается в последовательном соединении пациентом чисел от 1 до 25 на

время. Если пациент выполняет тест менее чем за 30 сек, то это говорит о том, что ПЭП у него отсутствует, если за 30-50 сек, то это соответствует 1 стадии ПЭП, 50-80 сек – 2 стадия, 80-120 сек – 3 стадия, и если пациент не справляется с тестом или выполняет его более чем за 120 сек – 4 стадия.

Частота употребления алкоголя определялась по трехбалльной шкале: 1 балл – 1-2 раза в неделю, редкие эпизодические запои; 2 балла – 3-4 раза в неделю, запои до 3 дней не более 1 раза в месяц; 3 балла – более 4 раз в неделю, запои более 3 дней и чаще 1 раза в месяц.

Общеклинические методы исследования

1. Проведение общего анализа крови на гематологическом анализаторе MICROS 60 (фирма «HORIBA ABX», Франция) с определением колориметрическим методом содержания гемоглобина (норма у мужчин 132-164 г/л, у женщин 115-145 г/л), подсчетом в камере Горяева форменных элементов крови:

- эритроциты (норма у мужчин $4,0-5,5 \times 10^{12}/л$, у женщин $3,7-4,7 \times 10^{12}/л$);
- лейкоциты (норма $4,0-9,0 \times 10^9/л$);
- тромбоциты (норма $180,0-320,0 \times 10^9/л$).

Были рассчитаны эритроцитарные и тромбоцитарные индексы:

- среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН, норма 27-31 пг);
- средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС, норма 330-370 г/л);
- ширина распределения эритроцитов по объему (RDW, норма 0,12-0,15%);
- средний объем эритроцитов (MCV, норма 80-95 $\mu\text{м}^3$);
- средний объем тромбоцитов (MPV, норма 7-10 фл);

- относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму (PDW, норма 0,15-0,17%);
- тромбоцит (PCT, норма 0,108-0,282).

Рассчитана лейкоцитарная формула, показатели которой в норме составили:

- палочкоядерные нейтрофилы 2-4% от общего числа лейкоцитов;
- сегментоядерные нейтрофилы 47-67%;
- эозинофилы 0,5-5,0%;
- базофилы 0-1%;
- лимфоциты 25-35%;
- моноциты 2-6%.

Определялось СОЭ микрометодом Панченкова (норма у мужчин 1-10 мм/ч, у женщин 2-15 мм/ч) и гематокрит (норма 39-49%) [22].

2. Проведение общего анализа мочи с определением содержания белка с помощью пробы с сульфосалициловой кислотой и выявление количества форменных элементов крови в осадке мочи (проба Нечипоренко);
3. Рентгенография органов грудной клетки;
4. Электрокардиография.

2. 2. 3. Биохимический анализ крови

1. Определение общего белка в сыворотки крови (норма – 65-85 г/л) биуретовым методом и определение уровня альбумина (норма – 35-50 г/л), оцененного унифицированным колориметрическим методом с применением реагентов ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, Санкт-Петербург).
2. Уровень глюкозы сыворотки определялся ферментативно-колориметрическим методом с применением реагентов фирмы «Herbos Dijagnostika» (Хорватия). Норма – 3,3-5,5 ммоль/л.
3. Синдром холестаза определялся кинетически по уровню щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови кинетическим, УФ методом (IFCC)

- наборами реагентов фирмы «Herbos Dijagnostika» (Хорватия). Нормальный уровень показателя – до 120 МЕ/л.
4. Состояние пигментного обмена отражал уровень общего билирубина и его фракций в сыворотке крови, определяемые методом Ендрассика-Клеггорна-Грофа. Нормальный уровень показателя общего билирубина – до 20,5 мкмоль/л.
 5. Синдром цитолиза определялся в сыворотке крови по активности АСТ, АЛТ унифицированным методом по оптимизированному оптическому тесту наборами для кинетических определений УФ методом (IFCC) наборами реагентов фирмы «Herbos Dijagnostika» (Хорватия). Нормальные уровни показателей: АСТ, АЛТ до 40 МЕ/л.
 6. Уровень гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГГТ) определялся кинетическим методом реактивами фирмы «Herbos Dijagnostika» (Хорватия). Нормальные значения: мужчины ≤ 50 Е/л, женщины ≤ 30 Е/л.
 7. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови определялось «по конечной точке» реагентами фирмы «Herbos Dijagnostika» (Хорватия) ферментативно-колориметрическим методом. Нормальный уровень показателя: мужчины – 210-430 мкмоль/л, женщины – 150-360 мкмоль/л.
 8. Для выявления синдрома мезенхимального воспаления определялась тимоловая проба, чувствительная к диспротеинемии. Нормальный уровень показателя – до 5 ЕД.
 9. Уровень α -амилазы сыворотки крови определялся по методу Смита и Роз в модификации Дроздовой. Норма показателя – 7,6-28,0 г/ч·л.
 10. Содержание креатинина в сыворотки крови исследовалось набором реагентов ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, С.-Петербург) псевдокинетическим методом по реакции Яффе без депротеинизации. Нормальный уровень показателя у женщин – до 95 ммоль/л, у – мужчин до 115 ммоль/л.

11. Уровень мочевины сыворотки оценивался набором реагентов НОВОКАРБ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) ферментативно-колориметрическим методом. Норма показателя – 2,5-8,3 ммоль/л.
12. Содержание железа в сыворотке крови определялось набором реагентов ЖЕЛЕЗО ФС (ЗАО «Диакон-ДС», Россия, г. Пущино) колориметрическим методом без депротеинизации. Нормальное значение показателя – 8,9-31,2 мкмоль/л.
13. Уровень общего холестерина сыворотки крови определялся ферментативно-колориметрическим методом с помощью реагентов ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, С.-Петербург). Нормальное значение показателя менее 5,15 ммоль/л.
14. Для установления степени нарушений межклеточных взаимодействий гепатоцитов всем пациентам определялся уровень онкомаркера АФП в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа наборами фирмы «Алкор Био» (Россия, Санкт-Петербург). Нормальное значение показателя – до 10 МЕ/мл.

2. 2. 4. Оценка состояния системы гемостаза

1. Исследовались следующие показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза: определение уровня тромбоцитов в крови путем подсчета их в гематологическом анализаторе (нормальное значение показателя – $180-320 \times 10^9$ /л) и длительности кровотечения по Дьюку (норма показателя до 5 минут).
2. Состояние коагуляционного звена гемостаза отражали протромбиновый индекс (ПТИ), определенный по методу Квика (нормальное значение показателя 85-105%), уровень общего фибриногена, исследованный унифицированным методом Рутберга (норма показателя 2-4 г/л), а также активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (нормальное

значение показателя 35-50 сек) и время свертывания крови (норма показателя 5-10 минут).

2. 2. 5. Методы исследования иммунного статуса

Основные показатели состояния клеточного звена иммунитета:

- Т-лимфоциты – методом розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК);
- В-лимфоциты – методом непрямого розеткообразования с эритроцитами барана (ЕАС-РОК);
- Т-супрессоры (CD-8+) – теофиллинчувствительные РОК;
- Т-хелперы (CD-4+) – теофиллинчувствительные РОК.

Показатели гуморального звена иммунитета:

- Сывороточные иммуноглобулины А, М, G – методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини;
- ЦИК – методом преципитации раствором полиэтиленгликоля.

2. 2. 6. Серологические и молекулярно-генетические методы диагностики циррозов печени вирусной этиологии

Серологические маркеры гепатотропных вирусов определялись с помощью ИФА тест-наборами производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия):

1. Верификация HBV-инфекции:

- поверхностный антиген вируса гепатита В (HBs Ag) и антитела к HBs Ag,
- Hbe Ag и антитела к Hbe Ag,
- суммарные антитела с Hbcor Ag, антитела класса IgM к Hbcor Ag.

2. Верификация HDV-инфекции:

- антитела к вирусу гепатита дельта.

3. Верификация HCV-инфекции:

- суммарные антитела к антигенам вируса гепатит С (анти-HCV),
- антитела класса IgM к HCVcore,
- антитела класса IgG к HCVcore,
- антитела анти-HCV NS3-4.

Верификация репликативной фазы развития гепатотропных вирусов проводилась методом проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами НПФ «Литех» (г. Москва).

2. 2. 7. Скрининговые инструментальные методы диагностики

Пациентам проводились общепризнанные инструментальные методы диагностики:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печень, селезенка, почки, поджелудочная железа) с определением количества свободной жидкости в брюшной полости на аппарате фирмы «Aloka»;
- эзофагогастродуоденоскопия (с целью исключения патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки и определения степени варикозного расширения вен пищевода и желудка) эндоскопической установкой фирмы «Olympus»;
- ректороманоскопия (для исключения патологии прямой кишки и определения степени варикозного расширения вен) эндоскопом фирмы «Olympus».

2. 2. 7. Метод оценки печеночной гемодинамики

Исследование портального кровотока было проведено методом серошкальной эхографии, использовался режим импульсно-волновой

доплерографии на аппарате Logiq-7 («General Electric», USA) с помощью датчика с частотой 3,5 МГц.

Перед исследованиями исключались прием чая, кофе, алкогольных напитков, курение, а также вечерний приём лекарственных препаратов, влияющих на гемодинамику и психический статус пациента. В кабинете поддерживался постоянный температурный режим $18\pm 2^\circ\text{C}$. Накануне проведения процедуры исключались прием пищи за 5 часов и жидкости за 3 часа до исследования.

Исследование печеночной гемодинамики проводил врач ультразвуковой диагностики Соловцов М.А. Для исследования выбирался чёткий прямолинейный участок сосуда с углом сканирования менее 60° , по возможности менее 30° . Контрольный объём устанавливался по центру сосуда и занимал не менее $2/3$ его просвета, выполнялась коррекция угла между ультразвуковым лучом и потоком крови в сосуде. Для анализа бралось среднее значение из 3 различных измерений.

Оценивались следующие показатели портального кровотока:

1. Визуализация ВБВ в поперечном сечении достигалась путем смещения датчика каудальнее селезеночной вены. Для получения продольного сечения ВБВ было необходимо визуализировать селезеночную вену и место ее слияния с ВБВ и далее повернуть датчик на 90° . Показатели кровотока в ВБВ:
 - диаметр ВБВ;
 - объемная скорость ($V_{об}$) кровотока ВБВ;
 - пиковая скорость ($V_{пик}$) кровотока ВБВ.
2. Кровоток в ВВ измерялся при продольном сканировании гепатодуоденальной связки в плоскости перпендикулярной правой рёберной дуге непосредственно в воротах печени. Как правило, это соответствовало 2-3 см выше места слияния селезеночной и верхней брыжеечной вен.

Оценивались следующие показатели кровотока в воротной вене:

- диаметр ВВ;
 - объемная скорость кровотока ВВ;
 - пиковая скорость кровотока ВВ.
3. СВ измерялась на уровне тела поджелудочной железы перед поперечным сечением верхней брыжеечной артерии. Показатели кровотока в селезеночной вене:
- диаметр СВ;
 - объемная скорость кровотока СВ;
 - пиковая скорость кровотока СВ.
4. Основной ствол ПА визуализировался в области ворот печени, до места ее деления на правую и левую ветви, там же регистрировались следующие показатели:
- диаметр ПА;
 - объемная скорость кровотока ПА;
 - пиковая скорость кровотока ПА.
5. Реканализованная пупочная вена лоцировалась в круглой связке печени, у нее измерялся диаметр.
6. Рассчитывались основные гемодинамические индексы:
- сплено-портальный индекс (СПИ): отношение объемной скорости в СВ к объемной скорости кровотока в ВВ, выраженное в процентах;
 - модифицированный индекс обкрадывания (ИО), свидетельствующий об увеличении портосистемного шунтирования, а соответственно и о прогрессировании портальной гипертензии [11]:
- $$\text{ИО} = V_{\text{обВВ}} - (V_{\text{обВВ}} + V_{\text{обСВ}})$$
- пульсационный индекс печеночной артерии (P_1).
 - индекс резистентности (R_1) печеночной артерии, равный отношению разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к максимальной систолической скорости кровотока в

печеночной артерии. Определяется с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера.

- степень артериализации печеночного кровотока, равная отношению объемной скорости в ПА к суммарному кровотоку в воротной вене и печеночной артерии, выраженная в процентах.

2. 2. 8. Методы морфологического исследования печени

Биоптаты печени получали методом чрескожной пункционной биопсии или прицельной биопсии печени при лапароскопическом доступе (по показаниям).

Забор материала осуществлялся после исключения всех абсолютных и относительных противопоказаний и предварительного общеклинического исследования пациентов с обязательным контролем основных показателей гемостаза. Для получения биоптата использовался одноразовый набор «Нераfix» фирмы «Braun» (Германия) с внутренним диаметром иглы от 1,4 до 1,8 мм и длиной иглы 88 мм. Полученный фрагмент ткани печени тотчас же помещался в нейтральный формалин, состоящий из 96° спирта и формалина в соотношении ¼ соответственно.

Препараты готовились по стандартной методике, заливались в парафин [39]. Срезы толщиной 5-6 мкм исследовались с помощью следующих гистологических методик: окраска гематоксилином и эозином, окраска на РНК и ДНК пиронином по Браше, окраска коллагеновых волокон соединительной ткани стромы печени пикрофуксином по Ван-Гизону, окраска на жир суданом-3, ШИК-реакция по Мак-Манусу на гликоген и гликопротеиды [39].

Биоптаты считались информативными при обнаружении 4-х и более портальных трактов, которые определялись как фокусы соединительной ткани в пределах паренхимы с полноценными триадами (печеночная артерия, воротная вена, желчный проток).

Степень фиброза рассчитывали по Desmet V.J. et al. [39]. При наличии портального и перипортального фиброза – слабая, одной и более портопортальных септ – умеренная, одной и более портоцентральных септ – тяжелая, наличие ложных долек – цирроз печени. В исследование включались пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом цирроза печени.

2. 2. 9. Методы статистической оценки результатов

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica v8.0 (StatSoft, США). Проверка групп на нормальность распределения признаков проведена с помощью критерия Лиллиефорса.

Распределение признаков в сравниваемых группах не подчинялось законам нормального распределения ($p < 0,05$ для критерия Лиллиефорса), поэтому описание количественных данных проводилось при помощи представления медианы (Me), а также 25-го перцентиля – нижнего квартиля (LQ) и 75-го перцентиля – верхнего квартиля (UQ) [42].

Для множественного сравнения групп применялся непараметрический критерий Крускал-Уоллиса, в случае выявленных статистически значимых различий проводился post-hoc анализ.

Достоверность различий качественных признаков определяли с помощью точного двустороннего критерия Фишера.

Корреляционные связи между переменными оценивались методом Спирмена. Корреляционные связи считались слабыми при $|R| < 0,3$, средними – при $0,3 < |R| < 0,7$, сильными – при $|R| > 0,7$. В работе представлены только средние и сильные корреляционные связи. Статистически значимыми считались результаты по всем применяемым методам при $p < 0,05$.

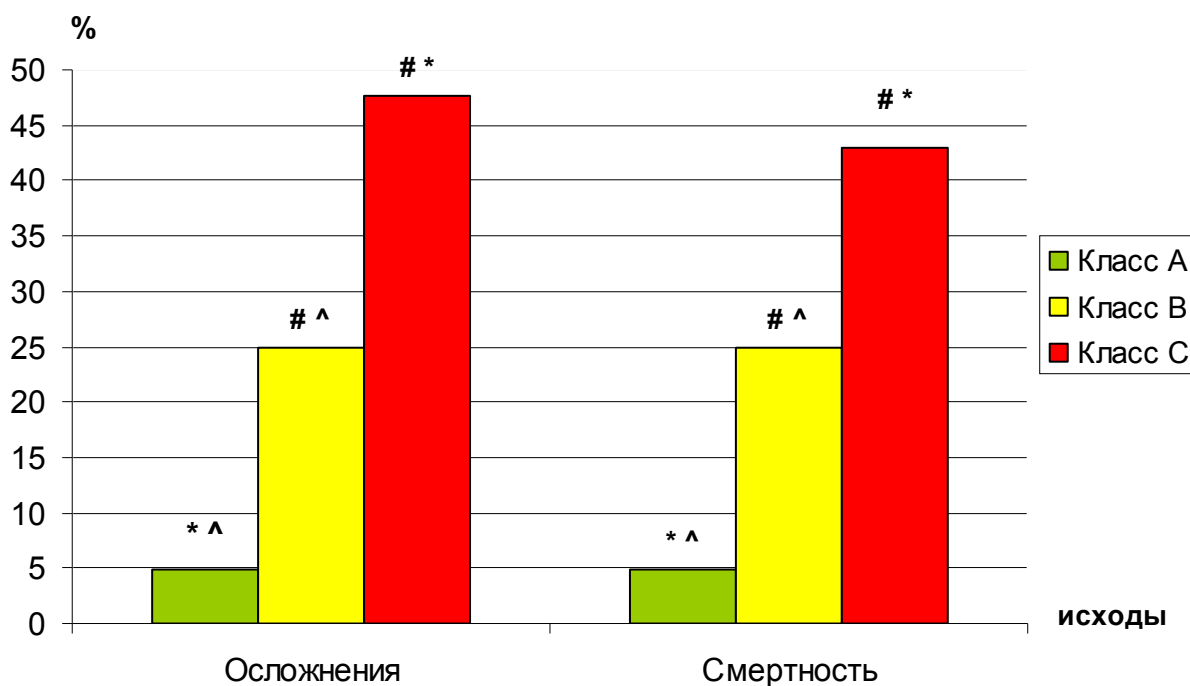
Пороговые прогностические значения количественных переменных получены путем анализа в сравниваемых группах их 95%-ых доверительных

интервалов (ДИ), полученных по таблице рангов, определяющих границы 95%-ых ДИ в зависимости от объема выборки [42].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты клинических данных и данных анамнеза

При анализе анамнестических данных установлено, что статистически значимые различия ($p < 0,05$) между классами Child-Pugh получены для смертности и наблюдаемых осложнений в течение года (рис. 1), а также для таких показателей как месяцы до осложнений и месяцы до смерти. Значения указанных показателей во всех классах ЦП значимо отличались между собой. Осложнения ЦП (кровотечение из варикозно расширенных вен прямой кишки, пищевода и желудка, печеночная кома) в течение первого года наблюдения отмечались у пациентов с классом А (группа 1) в 4,8% случаев (1 человек), с классом В (группа 2) – 25% (10 человек) и с классом С (группа 3) – 47,6% (10 человек).



Примечание: # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от А класса Child-Pugh;

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от В класса Child-Pugh;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от С класса Child-Pugh.

Рис. 1. Частота встречаемости осложнений и смертности у пациентов с циррозом печени при различных классах Child-Pugh, (%).

Смертность в течение первого года наблюдения среди пациентов 1-ой группы составила 4,8% случаев (1 человек), 2-ой группы – 25% (10 человек) и 3-ей группы – 42,9% (9 человек). Причем все пациенты (кроме одного случая, когда причина смерти не была установлена) погибли от развившихся осложнений основного заболевания.

В результате нашей работы было выявлено, что такие анамнестические данные как наблюдаемые осложнения и смерть пациента в течение первого года наблюдения, а также месяцы до развившегося осложнения и до смерти отличаются у всех классов пациентов по градации Child-Pugh. Причем количество осложнений (кровотечение из варикозно расширенных вен прямой кишки, пищевода и желудка, печеночная кома) и смертность в течение года достоверно увеличивается с утяжелением класса цирроза печени. Напротив, месяцы до развития осложнений и смерти существенно уменьшаются при прогрессировании заболевания. Таким образом, полученные результаты подтверждают состоятельность функциональных классов по градации Child-Pugh для прогнозирования возможности развития осложнений и наступления летального исхода у пациентов с ЦП.

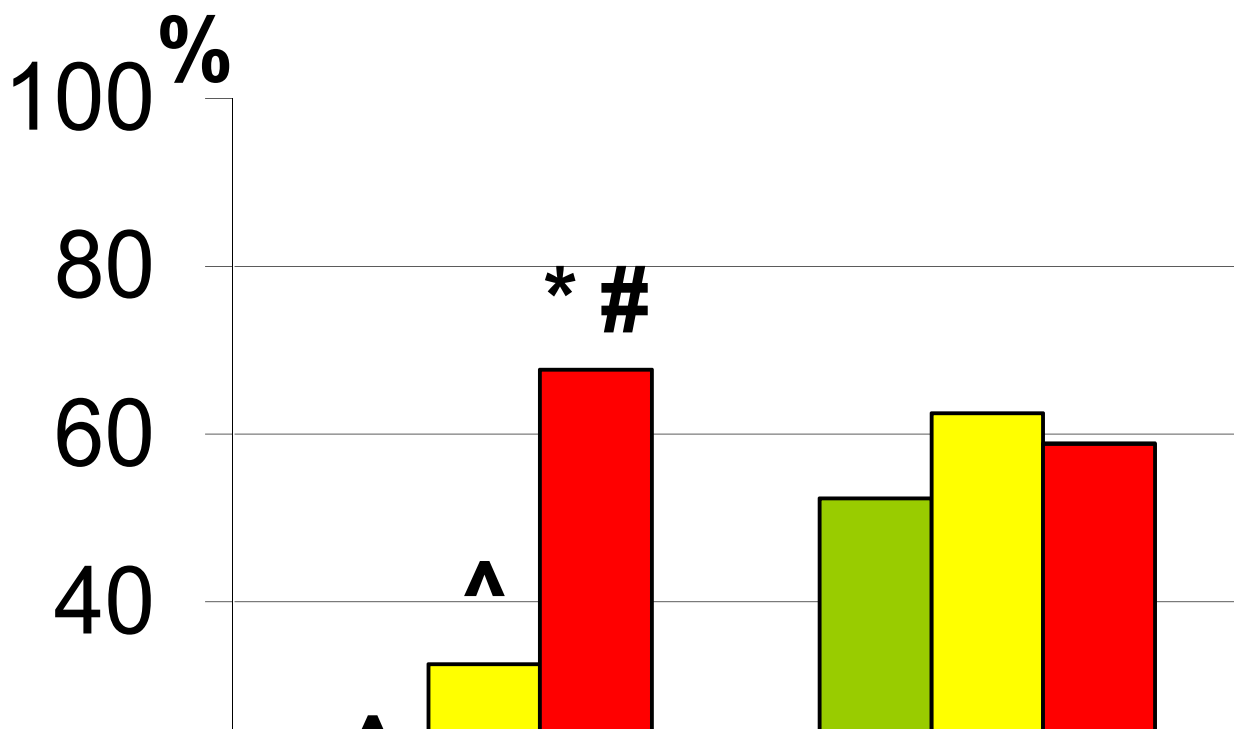
При анализе больных по полу и возрасту не получено значимых различий между группами пациентов, что доказывает их сопоставимость по указанным признакам.

При исследовании частоты встречаемости основных клинических проявлений цирроза печени исследовались такие качественные признаки как асцит, гепато- и спленомегалия.

В нашей работе количество пациентов с асцитом составило 14,3% (3 пациента) в 1-й группе, 32,5% (13 пациентов) во 2-й группе и 67,6% (23 пациента) в 3-й группе (рис. 2). Несмотря на удвоение данного показателя в каждой группе по сравнению с предыдущей, статистически значимые отличия выявлены только между 2-й и 3-й ($p=0,042$), 1-й и 3-й группами ($p=0,023$). Аналогичные данные получены и для выраженности асцита, нарастающей при

прогрессировании ЦП. Значимы различия между В и С ($p=0,045$), а также А и С классами ($p=0,028$).

Так как выраженная портальная гипертензия и печеночно-клеточная недостаточность наблюдаются при декомпенсации заболевания, то логично предположить, что и асцит будет развиваться именно при прогрессировании этой стадии ЦП, что и находит подтверждения в нашем исследовании.



Примечание: # – статистически значимые отличия ($p<0,05$) от А класса Child-Pugh;
 * – статистически значимые отличия ($p<0,05$) от В класса Child-Pugh;
 ^ – статистически значимые отличия ($p<0,05$) от С класса Child-Pugh.

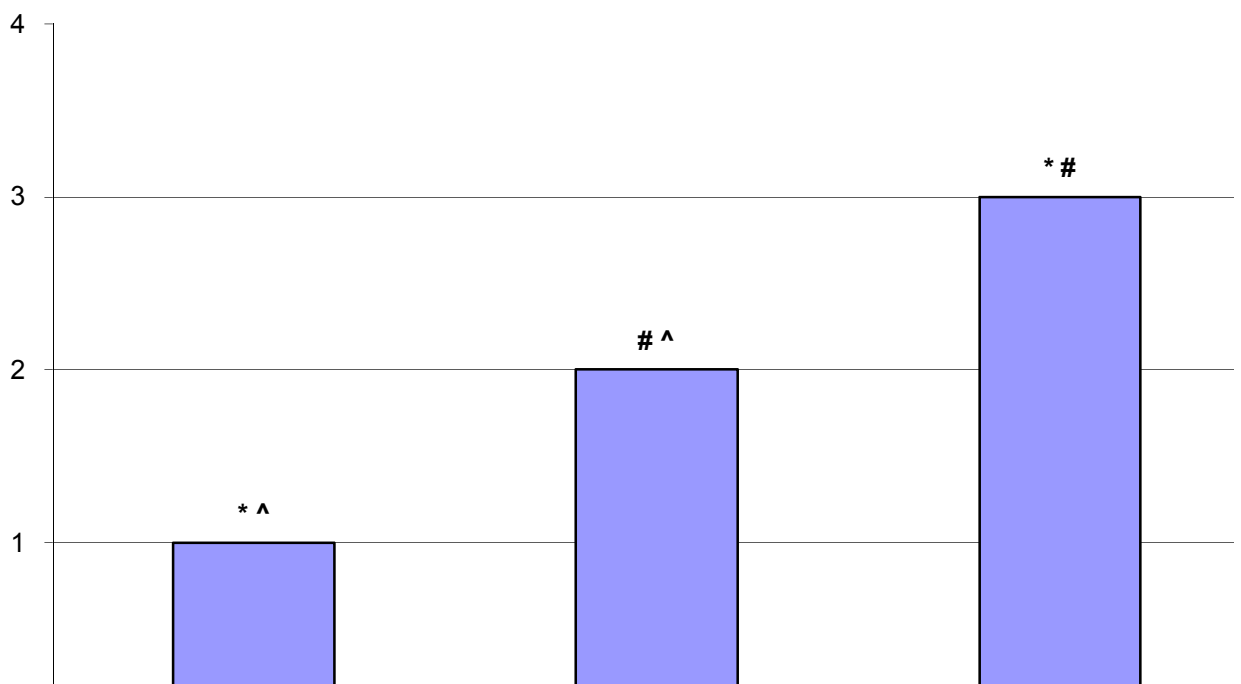
Рис. 2. Частота встречаемости клинических симптомов у пациентов с циррозом печени при различных классах Child-Pugh, (%).

В нашей работе отсутствуют статистически значимые различия в группах пациентов по таким клиническим проявлениям ЦП как гепатомегалия и спленомегалия. Выраженность данных симптомов была максимальной во 2-й группе и составила 62,5% (25 человек) и 85% (34 человека) соответственно, в то время как в 1-й группе – 52,3% (11 человек) и 76,2% (16 человек), а в 3-й группе – 58,8% (20 человек) и 70,6% (24 человека) соответственно (см. рис. 2). Это может быть связано с тем, что данные проявления заболевания встречаются с

разной частотой при различной этиологии заболевания. Так при вирусной этиологии ЦП спленомегалия наблюдается чаще и появляется раньше, чем при алкогольном поражении печени [26, 38]. Появление гепатомегалии при вирусных ЦП чаще наблюдается при репликации вируса и синдроме цитолиза, а при алкогольном – во время атаки острого алкогольного гепатита, наслаивающегося на ЦП [3]. В литературе не встречаются данные, указывающие на зависимость гепато- и спленомегалии от стадии ЦП.

При изучении стадии ПЭП установлены статистически значимые различия между всеми группами пациентов ($p < 0,05$). В 1-й группе показатель находился в пределах 0-2 стадий, $Me=1$ [$LQ=0$; $UQ=2$], во 2-й группе отмечалась ПЭП 0-4 стадий ($Me=2$ [$LQ=1$; $UQ=2$]). В 3-й группе хоть и наблюдались все стадии ПЭП, но $Me=3$ [$LQ=1$; $UQ=3$]. Такие закономерности характерны для всех этиологических подгрупп пациентов (рис. 3).

стадия ПЭП



Примечание: # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от А класса Child-Pugh;

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от В класса Child-Pugh;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от С класса Child-Pugh.

Рис. 3. Структура стадий печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени при различных классах Child-Pugh.

При изучении подгрупп пациентов с разными этиологическими факторами выявлено, что такое проявление как асцит наиболее характерно для алкогольного и смешанных ЦП. Причем при изолированном алкогольном поражении печени по данному признаку наблюдаются статистически значимые различия между классами А и С ($p=0,025$). Полученные нами результаты не противоречат литературным данным [3, 26, 38]. Появление асцита у пациентов с алкогольной этиологией заболевания наблюдается раньше, чем при ЦП другой этиологии, так как именно для данной категории больных характерно раннее появление и быстрое прогрессирование портальной гипертензии, приводящее к появлению асцита [3].

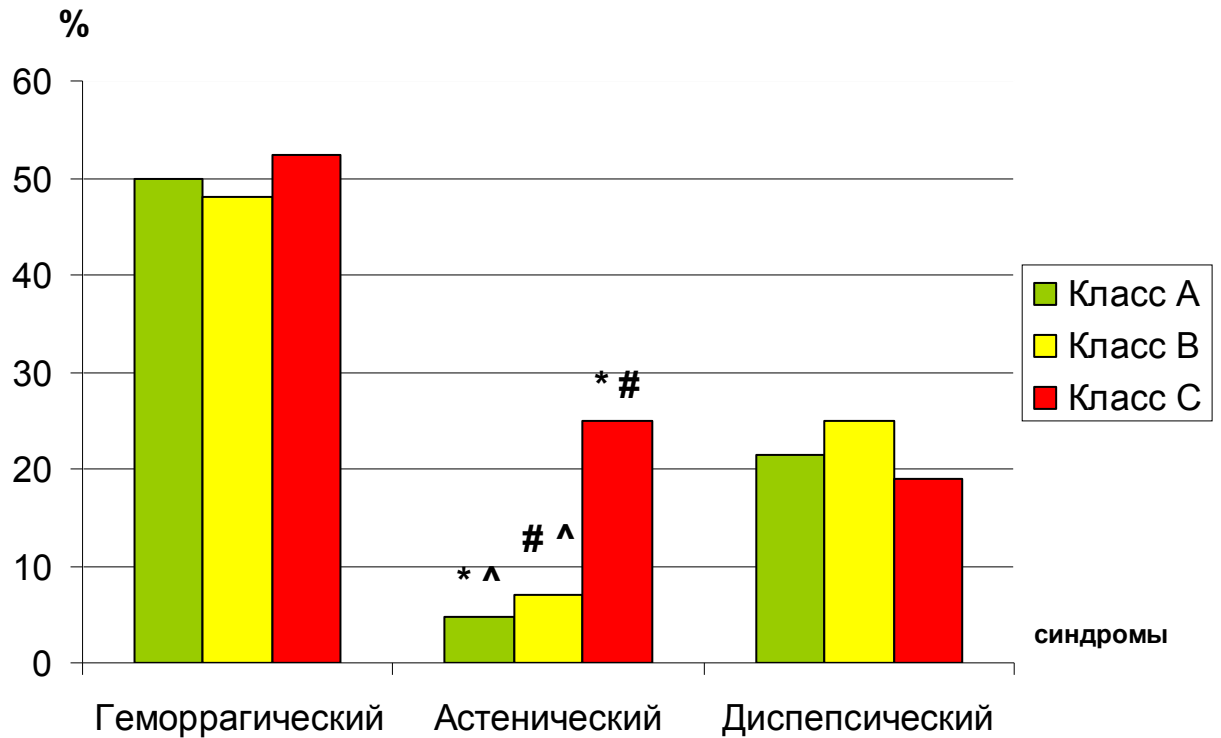
Степень ВРВ различается у пациентов основных групп только при изолированном алкогольном поражении печени. При этом класс А отличается от С ($p=0,035$). Между А и В, а также В и С классами аналогичных закономерностей не выявлено.

При изучении основных клинических синдромов при ЦП отмечено, что субъективно геморрагический синдром в 1-й группе ощущали 50%, во 2-й группе – 48% и в 3-й группе – 52,4%. Диспепсический синдром в 1-й группе наблюдался в 21,4% случаев, во 2-й группе – в 25% случаев, в 3-й группе – в 19% случаев. Статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Астенический синдром отмечался в 1-й группе у 4,8% пациентов, во 2-й группе – у 7,1%, а в 3-й – у 25%. При этом получены статистически значимые различия между А и В ($p=0,044$), В и С ($p=0,017$), А и С ($p=0,013$) классами (рис.4). Также установлено, что выраженность астенического синдрома напрямую зависит от прогрессирования ЦП и различается между А и В ($p=0,047$), В и С ($p=0,021$), А и С классами ($p=0,018$).

Таким образом, при анализе основных клинических проявлений ЦП наиболее информативными для определения степени тяжести данной нозологии являются асцит, печеночная энцефалопатия и выраженность астенического синдрома. К аналогичному заключению приходят и другие

авторы [2, 6, 26, 38, 54], так как именно эти признаки заболевания отражают важные звенья в патогенезе ЦП.



Примечание: # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от А класса Child-Pugh;
 * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от В класса Child-Pugh;
 ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от С класса Child-Pugh.

Рис. 4. Частота встречаемости клинических синдромов у пациентов с циррозом печени при различных классах Child-Pugh, (%).

При анализе полученных в ходе исследования данных отмечается удваивание количества пациентов с асцитом при утяжелении каждого класса по Child-Pugh. При этом статистически значимые отличия установлены между классами А и С, В и С. Данный факт можно объяснить тем, что у больных декомпенсация заболевания чаще всего начинается или с паренхиматозного типа с развитием печеночно-клеточной недостаточности и синдрома цитолиза, или с сосудистого типа с появлением и усилением синдрома портальной гипертензии, проявлением которого является асцит. При прогрессировании заболевания из-за развития узлов регенерации в печени происходит сдавление ветвей печеночных вен с развитием внутрипеченочного портального блока и

повышением синусоидального давления. Данные изменения приводят к избыточному образованию лимфы, которая не может быть полностью удалена и начинает просачиваться в брюшную полость с образованием асцита. У пациентов декомпенсация заболевания чаще всего начинается по одному из указанных типов. При этом если она проходит по паренхиматозному типу со снижением белково-синтетической функции печени и падением онкотического давления плазмы, то асцит может не появляться или быть непостоянным, что, вероятно, является объяснением отсутствия значимых различий между классами А и В по данному признаку.

По субъективным данным у всех обследованных статистически значимо увеличивалась частота астенического синдрома при прогрессировании цирроза печени. Полученные результаты позволяют говорить о том, что выраженность астенического синдрома отражает степень тяжести цирроза печени.

При изучении частоты встречаемости синдромов у пациентов с разной этиологией ЦП установлено, что при алкогольном и вирусном ЦП астенический синдром встречается в 95% и 92,3%, геморрагический – в 55% и 47,8%, диспепсический – в 85% и 87% соответственно, что указывает на отсутствие отличий между частотой встречаемости клинических синдромов при различной этиологии ЦП.

В ходе нашего исследования установлено, что такие проявления ЦП как асцит и степень ВРВ напрямую коррелируют с классами Child-Pugh только у пациентов с алкогольным поражением печени. Так как асцит и варикозное расширение вен являются проявлениями синдрома портальной гипертензии, то мы можем говорить о том, что при действии на печень такого фактора как алкоголь, наблюдается прогрессия данного синдрома. Полученные результаты не противоречат литературным сведениям, в которых указывается, что данные признаки наряду с кровотечениями из варикозно расширенных вен обычно появляются раньше при алкогольном ЦП, чем при ЦП другой этиологии [3, 26].

Так как асцит и варикозное расширение вен являются проявлениями синдрома портальной гипертензии, то мы можем говорить о прогрессировании данного синдрома при действии на печень такого фактора как алкоголь.

Изучение корреляционных связей внутри основных групп выявило прямую зависимость между выраженностью астенического, геморрагического ($n=16$; $r=0,62$; $p=0,018$) и диспепсического ($n=16$; $r=0,60$; $p=0,024$) синдромов при классе А. Аналогичных данных у пациентов других классов не получено.

Таким образом, при компенсированной стадии заболевания присутствует тесная взаимосвязь между выраженностью основных субъективных синдромов ЦП, имеющих в своем развитии сходные патогенетические механизмы.

3.2. Результаты лабораторных данных

3.2.1. Оценка показателей общего анализа крови

При проведении исследований были выявлены существенные отличия в картине общего анализа крови у пациентов с различными классами ЦП по градации Child-Pugh (табл. 3).

Из полученных результатов следует, что параметрами периферической крови, статистически значимо изменяющимися при утяжелении течения ЦП, являются: количество эритроцитов, гемоглобин, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов по объему, количество лейкоцитов, количество сегментоядерных нейтрофилов, относительное количество лимфоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему и гематокрит.

При исследовании других показателей общего анализа крови (PLT, PCT, MCV, MCH, MPV, СОЭ, палочкоядерные нейтрофилы, эозинофилы, моноциты), статистически значимых различий между группами пациентов выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 3

Показатели периферической крови у пациентов с различными классами
цирроза печени по градации Child-Pugh, Me (LQ-UQ)

Показатель \ Класс	А (1 группа)		В (2 группа)		С (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	H**	P***	post-hoc анализ
Эритроциты, $10^{12}/л$	21	4,3 (3,9; 4,8)	40	4,1 (3,4; 4,4)	34	3,1 (2,9; 4,1)	17,505	<0,001	$P_{1-2}=0,384$ $P_{2-3}=0,009$ $P_{1-3}<0,001$
Гемоглобин, г/л	21	135,0 (127,0; 141,0)	40	132,0 (114,0; 139,5)	34	114,5 (88,0; 39,0)	7,615	0,022	$P_{1-2}=1,0$ $P_{2-3}=0,118$ $P_{1-3}=0,031$
МСНС, г/л	21	354,0 (343,0; 360,0)	40	359,0 (355,0; 366,5)	33	362,0 (353,0; 370,0)	8,027	0,018	$P_{1-2}=0,082$ $P_{2-3}=1,0$ $P_{1-3}=0,017$
MCV, $\mu\text{м}^3$	21	89 (81; 93)	39	89 (84; 94)	33	94 (83; 99)	3,125	0,209	n. s.
MCH, пг	21	31,6 (28,3; 33,2)	40	32,2 (30,3; 34,1)	33	34,3 (30,2; 36,9)	4,881	0,087	n. s.
RDW, %	21	14,7 (13,5; 15,7)	40	15,6 (14,4; 16,9)	33	16,7 (14,7; 18,6)	8,358	0,015	$P_{1-2}=0,451$ $P_{2-3}=0,247$ $P_{1-3}=0,013$

Продолжение таблицы 3

Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	21	6,0 (3,4; 8,7)	40	6,5 (4,2; 10,4)	34	8,8 (5,9; 13,2)	6,851	0,033	$P_{1-2}=0,764$ $P_{2-3}=0,262$ $P_{1-3}=0,033$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	20	2,0 (0,5; 4,5)	40	3,0 (1,0; 5,0)	34	4,0 (1,0; 8,0)	3,227	0,199	n. s.
Сегментоядерные нейтрофилы, %	20	49,5 (45,5; 61,5)	40	58,5 (48,5; 67,5)	34	64,0 (56,0; 1,0)	6,797	0,033	$P_{1-2}=0,344$ $P_{2-3}=0,591$ $P_{1-3}=0,028$
Эозинофилы, %	20	2,0 (1,0; 5,0)	39	2,0 (0,0; 5,0)	34	0,5 (0,0; 3,0)	4,856	0,088	n. s.
Моноциты, %	20	6,0 (4,5; 9,5)	40	6,0 (5,0; 10,0)	34	5,0 (3,0; 7,0)	3,993	0,136	n. s.
Лимфоциты, %	20	32,5 (26,0; 42,5)	40	26,5 (19,0; 35,0)	34	23,0 (19,0; 29,0)	7,926	0,019	$P_{1-2}=0,112$ $P_{2-3}=1,0$ $P_{1-3}=0,016$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	21	183,0 (131,0; 224,0)	40	142,5 (108,5; 206,0)	34	174,5 (126,0; 256,0)	1,514	0,469	n. s.
РСТ	21	0,16 (0,1; 0,2)	40	0,12 (0,09; 0,18)	32	0,13 (0,1; 0,17)	0,579	0,749	n. s.

Окончание таблицы 3

MPV, фл	21	8,3 (7,9; 8,8)	40	8,1 (7,2; 8,8)	33	7,6 (7,2; 8,4)	3,251	0,197	n. s.
PDW, %	21	14,7 (13,3; 15,5)	40	12,4 (9,2; 14,8)	33	13,2 (10,4; 14,7)	7,424	0,024	P ₁₋₂ =0,028 P ₂₋₃ =1,0 P ₁₋₃ =0,069
Гематокрит, %	21	36,1 (34,0; 39,5)	40	36,7 (30,6; 39,1)	32	30,1 (25,3; 37,1)	10,571	0,005	P ₁₋₂ =0,746 P ₂₋₃ =0,047 P ₁₋₃ =0,006
СОЭ, мм/ч	21	14,0 (7,0; 20,0)	40	17,5 (8,5; 35,5)	34	22,5 (8,0; 38,0)	4,194	0,123	n. s.

Примечание: * – число больных, ** – наблюдаемое значение критерия, *** – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

Таким образом, при изучении состояния периферической крови установлено, что на декомпенсацию цирроза печени у пациентов в первую очередь реагируют показатели, отражающие состояние эритроцитарного ростка кроветворения. Выявлено, что при утяжелении заболевания статистически значимо увеличивается средняя концентрация гемоглобина в эритроците, и уменьшаются такие показатели как количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците характеризует отношение количества гемоглобина к объему клетки и является достаточно постоянным для конкретного человека. Повышение средней концентрации гемоглобина в эритроците выше физиологической нормы фактически невозможно, так как подобный процесс приводит к его кристаллизации и гемолизу эритроцита. Понижение показателя наблюдается при железодефицитной анемии, талассемии и некоторых гемоглобинопатиях [28]. Исходя из вышеизложенного, средняя концентрация гемоглобина в эритроците является чувствительным тестом, отражающим нарушение процессов гемоглобинообразования. У пациентов всех классов циррозов печени данный показатель укладывался в физиологическую норму. Однако, учитывая относительное постоянство параметра для конкретного пациента, мы рекомендуем использовать данный показатель для динамического контроля над ухудшением процесса гемоглобинообразования. Подобные изменения в итоге приводят к развитию анемического синдрома, у приведенной категории больных. При наблюдающейся тенденции к увеличению показателя можно говорить о переходе заболевания в фазу декомпенсации.

Количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит статистически значимо уменьшаются при прогрессировании ЦП, что говорит о серьезном поражении эритроцитарного ростка и развитии анемического синдрома у данной категории больных и совпадает с данными, полученными другими авторами [3, 26, 38].

Наиболее информативным эритроцитарным индексом является ширина распределения эритроцитов по объему, отражающая степень анизоцитоза эритроцитов. При прогрессировании ЦП происходило постепенное увеличение индекса, значимо отличающегося у пациентов классов А и С, что доказывает нарастание анизоцитоза при утяжелении течения заболевания. Этот показатель изучался у пациентов с диффузными заболеваниями печени [142]. Авторы отмечают нарастание данного параметра у пациентов с циррозом печени, но не сопоставляют его со стадией заболевания. Также выраженный анизоцитоз эритроцитов наблюдается при недостатке фолиевой кислоты и витамина В₁₂ и приводит к установленному нами нарушению миелопоэза, проявляющемуся увеличением ширины распределения эритроцитов по объему. Существуют литературные данные, описывающие развитие В₁₂- и фолиеводефицитной анемии при ЦП и злоупотреблении алкоголем [54].

Высокая степень анизоцитоза в сочетании со снижением количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита характерны для железодефицитной анемии. Также при ней должно наблюдаться понижение средней концентрации гемоглобина в эритроците [28]. В нашем исследовании этот показатель статистически значимо увеличивался при прогрессировании заболевания. Полученные результаты позволяют предположить, что у пациентов с циррозом печени на начальных этапах заболевания к развитию анемического синдрома приводит в первую очередь нарушение процесса гемоглобинообразования, а не какие-либо другие причины (включая хроническую кровопотерю).

Развитие анемии у пациентов с ЦП отмечают многие авторы. Большинство из них связывают возникновение анемического синдрома с гиперспленизмом при наличии портальной гипертензии [3, 28, 54]. При печеночно-клеточной недостаточности всегда усилен распад эритроцитов. Механизм этого процесса сложный. Главным фактором является гиперспленизм. Кроме того, в шпоровидных клетках имеются дефекты

мембраны, приводящие к снижению текучести, что в комплексе с нарушением архитектоники усиливает распад клеток в селезенке [54].

Также в генезе анемии в нашем исследовании важную роль играет развитие геморрагического синдрома при повреждении варикозно расширенных узлов желудка и прямой кишки, а также повышенная кровоточивость десен и носовые кровотечения. Часть авторов считают, что к развитию анемического синдрома приводит не только кровопотеря, которая наблюдается у 74,5% пациентов с вирусными ЦП. Характерная для кровопотери гипохромная микроцитарная анемия отмечена только в 20% случаев, а нормохромная нормоцитарная анемия – в 43,3% случаев без кровотечений и в 48% случаев – при наличии кровотечений в анамнезе [166].

В ходе исследования получено статистически значимое увеличение количества лейкоцитов в периферической крови с переходом цирроза печени в терминальную стадию, что может быть связано с развивающимися бактериальными осложнениями и негативными изменениями в иммунной системе у данной категории пациентов.

Снижение количества лимфоцитов при утяжелении течения цирроза печени, полученное у исследуемых, можно рассматривать как состояние иммунодефицита с нарушением Т-клеточного звена иммунной системы у данной категории больных. Большинство авторов считают, что развитие лимфопении связано с возникновением гиперспленизма [3, 41, 115]. Известно, что при алкогольном ЦП, сопровождающемся синдромом портальной гипертензии, наблюдается снижение абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов, но патогенез этого явления пока не изучен [41, 115]. Часть авторов считают, что лимфопения при ЦП имеет аутоиммунное происхождение, при этом также отмечается иммунодепрессивное влияние HCV и HBV [47].

Кроме того, у пациентов с классом С выявлены обратные средние корреляции между степенью ВРВ и состоянием эритроцитарного ростка: MCV (n=28; r=-0,38; p=0,045), MCH (n=28; r=-0,44; p=0,021), MCHC (n=28; r=-0,43;

$p=0,021$). Вероятно, полученные данные связаны с увеличением степени ВРВ и учащением кровотечений в терминальной стадии ЦП, что провоцирует развитие гипохромии эритроцитов, микроцитоза и снижения синтеза гемоглобина, сочетающихся с развитием постгеморрагической анемии.

При рассмотрении пациентов по подгруппам в зависимости от этиологии ЦП наиболее интересными представляются следующие результаты. В подгруппе с алкогольным ЦП отмечалось снижение уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и увеличение ширины распределения эритроцитов по объему при нарастании декомпенсации заболевания (табл. 4).

Полученные данные указывают на нарастание анемического синдрома у пациентов с ЦП алкогольной этиологии при прогрессировании заболевания и не противоречат мнению большинства авторов [3, 17, 28, 30, 54].

Генез анемии у пациентов с алкогольным ЦП может быть обусловлен дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а также истощением депо витамина B_{12} в печени [54]. Это предположение подтверждается увеличением ширины распределения эритроцитов по объему, указывающим на нарастание анизоцитоза при прогрессировании алкогольного ЦП. В то же время, высокая степень анизоцитоза в сочетании с анемическим синдромом характерны для железодефицитной анемии. Определенный вклад в развитие анемии у данной категории больных может вносить гемолиз, возникающий из-за снижения устойчивости мембран эритроцитов к перекисному окислению липидов при злоупотреблении алкоголем [92, 157]. Также хроническая алкогольная интоксикация может приводить к миелосупрессии [157].

Таблица 4

Показатели эритроцитарного роста у пациентов с алкогольным циррозом печени при различных классах по градации Child-Pugh, Me (LQ-UQ)

Показатель \ Класс	А (1 группа)		В (2 группа)		С (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	H**	p***	post-hoc анализ
Эритроциты, $10^{12}/л$	9	4,52 (4,27; 4,75)	13	3,72 (3,3; 4,36)	15	3,08 (2,91; 4,14)	11,322	0,004	$P_{1-2}=0,131$ $P_{2-3}=0,456$ $P_{1-3}=0,002$
Гемоглобин, г/л	9	142 (135; 151)	13	128 (107; 139)	15	100 (82; 116)	8,783	0,012	$P_{1-2}=0,674$ $P_{2-3}=0,216$ $P_{1-3}=0,012$
Гематокрит, %	9	39,5 (32,2; 42,5)	13	35,5 (29,5; 38,4)	15	27,6 (23,7; 32,2)	9,555	0,008	$P_{1-2}=0,366$ $P_{2-3}=0,303$ $P_{1-3}=0,007$
RDW, %	9	14,7 (13,4; 15,9)	13	15,7 (15,0; 16,7)	15	17,4 (16,0; 19,1)	8,131	0,017	$P_{1-2}=1,0$ $P_{2-3}=0,157$ $P_{1-3}=0,021$

Примечание: * – число больных, ** – наблюдаемое значение критерия, *** – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

При изучении корреляционных связей внутри подгрупп пациентов установлены корреляции между стадией ПЭП и выраженностью анемического синдрома у алкоголизирующихся пациентов. Это отражается в обратных корреляционных связях между выраженностью ПЭП и RBC ($n=33$; $r=-0,39$; $p=0,025$), Hb ($n=33$; $r=-0,51$; $p=0,0027$), Ht ($n=33$; $r=-0,53$; $p=0,001$). Также присутствуют обратные корреляции между выраженностью астенического синдрома и Ht ($n=29$; $r=-0,41$; $p=0,028$), Hb ($n=29$; $r=-0,32$; $p=0,012$), RBC ($n=29$; $r=-0,27$; $p=0,037$). Гематокрит является отражением соотношения форменных элементов крови к объему плазмы, но так как большинство клеток крови представлено эритроцитами, то мы можем говорить о соотношении астении и анемии. Полученные данные позволяют сделать вывод, что рано развивающийся анемический синдром у пациентов с алкогольным поражением печени является достаточно выраженным, так как оказывает влияние на характеристики сознания, объективным проявлением которых являются стадия ПЭП и выраженность астенического синдрома. Связь анемии с выраженностью ПЭП и астенического синдрома, полученная в наших исследованиях, может объясняться тем, что при развитии анемического синдрома снижается оксигенация крови, приводящая к гипоксии клеток. Клетки головного мозга очень чувствительны к гипоксии, в результате чего могут быстро появляться клинические проявления, связанные с ухудшением оксигенации головного мозга. Также из-за гипоксии клеток замедляются процессы окислительного фосфорилирования, приводящее к дефициту АТФ, что обуславливает снижение устойчивости клеток к воздействию неблагоприятных факторов, включая алкоголь [41]. Аналогичных данных при вирусных поражениях печени не получено, что позволяет нам расценивать алкоголь, способный ухудшить общее состояние и состояние сознания пациентов, как фактор более выраженной агрессии, чем гепатотропные вирусы.

Таким образом, из полученных данных видно, что для прогрессирования алкогольного ЦП характерно нарастание анемического синдрома, сопоставимое

с тяжестью процесса в печени. В связи с этим мы рекомендуем контролировать показатели эритроцитарного звена кроветворения для динамического наблюдения над течением заболевания и объективной оценки состояния сознания у алкоголизирующихся пациентов.

3.2.2. Оценка показателей биохимического анализа крови

В ходе исследования были выявлены существенные отличия в показателях биохимического анализа крови между группами пациентов с ЦП (табл. 5).

Статистически значимые различия между В и С классами ЦП наблюдались в содержании креатинина в сыворотке, что указывает на выраженное нарушение функции почек при декомпенсации заболевания и подтверждается литературными данными [3, 41]. Почечная дисфункция, развивающаяся в результате прогрессирования ЦП и проявляющаяся снижением скорости клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина, встречается у 75% пациентов с ЦП [41, 57, 80, 100, 137, 146]. Многие исследователи связывают данные нарушения с развитием системной вазодилатации, возникающей в результате повышения концентрации вазодилататоров в системном кровотоке (глюкагон, простагландин, NO) [27, 41, 54]. При ЦП наблюдается недостаточное разрушение вазодилататоров при нарушении нормального функционирования печени. Увеличение количества вазодилататоров приводит к открытию внутривисцеральных шунтов и падению фильтрационного давления, приводящее к снижению клиренса креатинина.

Таблица 5

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с различными классами цирроза печени
по градации Child-Pugh, Me (LQ-UQ)

Показатель \ Класс	А (1 группа)		В (2 группа)		С (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	H**	p***	post-hoc анализ
Общий белок, г/л	21	74 (70; 77)	40	72 (68; 77)	34	70 (67; 74)	6,031	0,049	P ₁₋₂ =0,850 P ₂₋₃ =0,331 P ₁₋₃ =0,049
Альбумины сыворотки, г/л	21	39 (37; 39)	40	35 (32; 38)	34	31 (28; 35)	32,557	<0,001	P ₁₋₂ =0,014 P ₂₋₃ =0,002 P ₁₋₃ <0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	21	12,6 (8,1; 24,2)	40	28,5 (18,2; 46,8)	34	65,3 (44,5; 125,4)	39,614	<0,001	P ₁₋₂ =0,011 P ₂₋₃ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
АСТ, МЕ/л	21	42 (37; 54)	39	56 (45; 81)	34	70 (52; 89)	10,628	0,005	P ₁₋₂ =0,056 P ₂₋₃ =0,798 P ₁₋₃ =0,004
АЛТ, МЕ/л	21	45,0 (35,0; 56,0)	39	47,0 (36,0; 60,0)	34	47,5 (39,0; 64,0)	0,453	0,797	n. s.

Продолжение таблицы 5

Мочевина, ммоль/л	20	5,7 (5,1; 7,1)	39	5,6 (4,7; 7,1)	33	5,0 (4,3; 5,6)	6,352	0,042	n. s.
Креатинин, ммоль/л	20	73,0 (68,5; 95,5)	38	80,0 (73,0; 96,0)	34	70,5 (62,0; 84,0)	6,602	0,037	P ₁₋₂ =0,582 P ₂₋₃ =0,032 P ₁₋₃ =1,0
СКФ, мл/мин	17	100,40 (84,32; 128,85)	36	89,99 (69,33; 112,68)	31	124,60 (70,41; 161,65)	4,753	0,093	n. s.
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	21	98,0 (80,0; 114,0)	40	129,0 (98,5; 168,5)	34	138,0 (96,0; 169,0)	8,817	0,012	P ₁₋₂ =0,020 P ₂₋₃ =1,0 P ₁₋₃ =0,023
Тимоловая проба, ЕД	21	3,4 (1,6; 4,2)	40	4,7 (2,9; 6,5)	32	4,1 (2,5; 5,5)	6,523	0,038	P ₁₋₂ =0,033 P ₂₋₃ =0,674 P ₁₋₃ =0,472
Общий холестерин, ммоль/л	19	4,3 (3,5; 4,8)	36	4,2 (3,4; 5,4)	31	3,6 (3,3; 4,1)	5,764	0,056	n. s.
Глюкоза, мкмоль/л	20	5,1 (4,5; 5,8)	40	5,1 (4,5; 5,6)	34	5,1 (4,6; 5,5)	0,058	0,971	n. s.

Окончание таблицы 5

γ-ГТТ, Е/л	19	56 (31; 149)	35	132 (60; 319)	30	110 (48; 160)	5,454	0,065	n. s.
Мочевая кислота, мкмоль/л	18	327 (285; 367)	37	331 (275; 374)	31	312 (284; 344)	0,697	0,706	n. s.
Железо, мкмоль/л	17	16,4 (11,9; 23,4)	37	17,21 (11,0; 25,0)	33	16,7 (11,7; 26,9)	0,011	0,995	n. s.
АФП, МЕ/мл	14	5,7 (3,7; 10,5)	22	8,4 (4,2; 14,7)	21	6,6 (2,5; 11,1)	1,393	0,498	n. s.

Примечание: * – число больных, ** – наблюдаемое значение критерия, *** – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

В ходе нашего исследования наряду с повышением общего билирубина отмечается увеличение АСТ при утяжелении течения цирроза печени. Статистически значимо АСТ отличалась между А и С классами. Несмотря на увеличение АЛТ при нарастании декомпенсации, статистически значимых различий между группами пациентов получено не было. Таким образом, при прогрессировании ЦП мы можем говорить об усилении синдрома цитолиза, характеризующегося повышением в крови печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) и билирубина. Аналогичные данные наблюдаются и в других исследованиях [10, 26, 34, 38]. По мнению некоторых авторов, синдром цитолиза позволяет судить об активности цирротического процесса [40, 41]. Известно, что при HCV повышение АСТ в большей степени отражает прогрессирование фиброза в печени, чем повышение активности АЛТ [40]. Таким образом, АСТ является более надежным индикатором утяжеления цирротического процесса в печени, чем АЛТ. Вероятно, это связано с тем, что АСТ в большей степени является не цитоплазматическим ферментом (как АЛТ), а митохондриальным. Исходя из этого, повышение значений АСТ в крови свидетельствует о более сильном повреждении гепатоцитов, чем увеличение уровня АЛТ.

Активность щелочной фосфатазы связана с клеточными мембранами [17], наибольшее повреждение которых наблюдается при начальных стадиях ЦП. При терминальной стадии заболевания в печени преобладают уже атрофические изменения и роль повреждения мембран уже не столь велика. В нашем исследовании это подтверждается статистически значимыми отличиями в данном показателе у пациентов А и В, а также А и С классов.

При изучении основных показателей биохимического анализа крови у пациентов с различной этиологией ЦП установлено, что наибольшую связь с этиологическим фактором имеют АСТ и уровень общего холестерина. Причем изменения этих показателей связаны с прогрессированием алкогольного ЦП (табл. 6).

Таблица 6

Показатели АСТ и общего холестерина у пациентов с алкогольным циррозом печени при различных классах по градации Child-Pugh, Me (LQ; UQ)

Показатель \ Класс	А (1 группа)		В (2 группа)		С (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ; UQ)	n	Me (LQ; UQ)	n	Me (LQ; UQ)	H**	P***	post-hoc анализ
АСТ, МЕ/л	9	42 (37; 46)	13	56 (46; 71)	15	68 (48; 87)	8,108	0,017	P ₁₋₂ =0,103 P ₂₋₃ =1,0 P ₁₋₃ =0,015
Общий холестерин, ммоль/л	9	4,3 (3,6; 4,7)	13	4,3 (4,0; 6,6)	15	3,4 (3,2; 3,9)	8,768	0,013	P ₁₋₂ =1,0 P ₂₋₃ =0,012 P ₁₋₃ =0,155

Примечание: * – число больных, ** – наблюдаемое значение критерия, *** – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

С нарастанием декомпенсации изолированного алкогольного ЦП происходило увеличение уровня АСТ. Статистически значимые отличия наблюдались между А и С классами. Повышение уровня АСТ при декомпенсации заболевания характерно для алкогольного ЦП и развивается раньше, чем при ЦП другой этиологии, что подтверждается и другими литературными источниками [3, 7, 25, 54]. Активность АСТ, которая выделяется из поврежденных алкоголем митохондрий гепатоцитов, повышена в большей степени, чем активность АЛТ, локализуемой в цитоплазме гепатоцитов [54].

Для алкогольного ЦП характерно снижение уровня общего холестерина при прогрессировании заболевания. Статистически значимо между собой по данному показателю отличались классы В и С, что позволяет говорить об отсутствии явного снижения синтетической способности печени при компенсированной стадии ЦП, в то время как при наступлении терминальной стадии заболевания отмечается выраженное нарушение синтетической функции органа у алкоголизирующихся пациентов.

Также у данной категории пациентов отмечается нарастание гипоальбуминемии при прогрессировании заболевания. При этом значимо по данному показателю между собой отличаются все классы Child-Pugh ($p < 0,05$). Именно снижение холестерина и альбуминов сыворотки при алкогольном ЦП, наблюдаемое в нашем исследовании, наиболее точно отражают ухудшение синтетической способности печени, так как их концентрация в крови напрямую зависит от состояния гепатоцитов.

Таким образом, нарастание АСТ и снижение уровня общего холестерина отражают прогрессирование ЦП алкогольной этиологии.

Нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом являются характерной чертой алкогольных заболеваний печени и указывают на выраженность активного воспалительного процесса в печени [41, 54], индикаторами которого являются АСТ, γ -ГГТ и гепатомегалия. В нашем

исследовании это подтверждается наличием корреляционных связей между лейкоцитами и γ -ГГТ ($n=31$; $r=0,38$; $p=0,03$), АСТ ($n=37$; $r=0,58$; $p=0,0001$), относительным количеством палочкоядерных нейтрофилов и γ -ГГТ ($n=31$; $r=0,61$; $p=0,0003$), АСТ ($n=37$; $r=0,43$; $p=0,008$), а также между размерами печени и γ -ГГТ ($n=31$; $r=0,39$; $p=0,029$). По нашему мнению, количество лейкоцитов в периферической крови отражает количество лейкоцитов в очаге воспаления, в данном случае – в печени. Мигрируя в очаг воспаления, лейкоциты усиливают отек. В результате происходит ухудшение кровотока в печени из-за сдавления внутрипеченочных сосудов, сопровождающееся некрозом гепатоцитов. Вокруг зоны некроза возникает перифокальное воспаление с участием лейкоцитов. Таким образом замыкается порочный круг: «воспалительный отек с лейкоцитарной инфильтрацией – сдавление внутрипеченочных сосудов – некроз гепатоцитов – отек с лейкоцитарной инфильтрацией».

Аналогичных изменений при вирусных ЦП не получено. Это еще раз подтверждает, что нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом являются характерной чертой алкогольного ЦП и указывают на выраженность активного воспалительного процесса в печени.

Таким образом, характерной чертой прогрессирования алкогольного ЦП является увеличение АСТ и снижение общего холестерина, что наряду с с гипоальбуминемией отражает снижение синтетической способности печени. В связи с этим, мы рекомендуем контроль этих параметров для оценки течения заболевания у алкоголизирующихся больных.

3.2.3. Оценка показателей коагулограммы

В ходе исследования были выявлены отличия показателей коагулограммы у различных групп пациентов с ЦП (табл. 7).

Таблица 7

Показатели коагулограммы у пациентов с различными классами
цирроза печени по градации Child-Pugh, Me (LQ-UQ)

Показатель \ Класс	А (1 группа)		В (2 группа)		С (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	H**	p***	post-hoc анализ
Протромбиновый индекс, %	21	88,0 (83,0; 100,0)	40	85,5 (75,0; 94,0)	34	75,0 (68,0; 88,0)	12,059	0,002	P ₁₋₂ =0,824 P ₂₋₃ =0,030 P ₁₋₃ =0,004
АЧТВ, сек	19	33,9 (28,7; 37,8)	38	36,6 (33,0; 41,4)	30	40,0 (35,9; 48,6)	10,728	0,05	P ₁₋₂ =0,151 P ₂₋₃ =0,282 P ₁₋₃ =0,003
Общий фибриноген, г/л	21	2,4 (2,4; 3,3)	39	3,1 (2,2; 4,0)	34	2,6 (2,2; 3,7)	0,701	0,705	n. s.
Время свертывания крови, мин	18	5,0 (4,1; 5,3)	39	5,5 (4,4; 7,0)	33	5,0 (4,5; 5,9)	1,886	0,389	n. s.
Длительность кровотечения, мин	18	2,3 (0,6; 2,5)	39	2,0 (1,0; 4,5)	33	2,5 (1,0; 5,0)	4,785	0,091	n. s.

Примечание: * – число больных, ** – наблюдаемое значение критерия, *** – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

При изучении показателей коагулограммы установлено, что АЧТВ отличалось у пациентов А и С классов, а для ПТИ значимы различия между В и С, а также А и С классами. При анализе других показателей коагулограммы (общий фибриноген, время свертывания крови, длительность кровотечения), статистически значимых различий между группами пациентов не получено.

Таким образом, полученные статистические различия между классами Child-Pugh для ПТИ и АЧТВ позволяют нам говорить о ведущей роли нарушения именно коагуляционного звена гемостаза у пациентов с ЦП. Также полученные данные могут указывать на нарастание дисфибриногенемии. Фибриноген может содержать избыток остатков сиаловой кислоты. Считается, что последние приводят к нарушению полимеризации фибриновых мономеров [54]. Аномалии фибриногена у больных с заболеваниями печени вызывают уменьшение ПТИ и повышение АЧТВ в сочетании с нормальным содержанием фибриногена, которые наблюдались в нашем исследовании.

При изучении состояния свертывающей системы крови у пациентов с различными этиологическими группами ЦП особенностей не установлено.

Таким образом, для пациентов с ЦП наиболее характерны изменения в коагуляционном звене гемостаза (проявляющиеся гипокоагуляцией), чем в сосудистом и тромбоцитарном.

3.2.4. Оценка показателей доплеровского сканирования печени

Для выявления параметров портальной гемодинамики, которые соответствуют определенным стадиям ЦП, мы провели сравнение показателей печеночного кровотока между различными классами Child-Pugh, так как именно эта шкала оценки стадии ЦП является наиболее доказанной и в большей степени отражающей тяжесть процесса в печени. Получены статистически значимые различия между классами Child-Pugh для некоторых параметров портального кровотока (табл. 8).

Таблица 8

Показатели доплеровского сканирования печени у пациентов с различными классами цирроза печени
по градации Child-Pugh, Me (LQ-UQ)

Показатель \ Класс	А (1 группа)		В (2 группа)		С (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	H**	P***	post-hoc анализ
Диаметр воротной вены, мм	18	13 (12; 14)	38	14 (12; 15)	31	13 (11; 14)	0,638	0,727	n. s.
V _{пик} воротной вены, см/сек	17	30 (24; 31)	37	30 (24; 35)	31	30 (23; 33)	1,193	0,551	n. s.
V _{об} воротной вены, мл/мин	17	920 (690; 1100)	37	1170 (780; 1530)	31	1060 (780; 1300)	3,059	0,217	n. s.
Диаметр верхней брыжеечной вены, мм	18	8,0 (6,5; 9,0)	37	8,2 (7,6; 10,0)	28	9,0 (7,5; 10,0)	6,511	0,039	P ₁₋₂ =0,128 P ₂₋₃ =1,0 P ₁₋₃ =0,043
V _{пик} верхней брыжеечной вены, см/сек	18	30,5 (27,0; 38,0)	37	29,0 (23,0; 35,0)	28	28,5 (23,5; 37,0)	0,261	0,878	n. s.
V _{об} верхней брыжеечной вены, мл/мин	18	355 (200; 455)	37	415 (280; 640)	28	435 (300; 685)	2,769	0,251	n. s.

Продолжение таблицы 8

Диаметр селезеночной вены, мм	16	10,0 (8,5; 11,0)	38	11,5 (9,0; 13,0)	32	10,0 (9,0; 11,5)	2,419	0,298	n. s.
V _{пик} селезеночной вены, см/сек	16	29,0 (23,0; 31,5)	38	30,0 (26,0; 35,0)	32	29,5 (22,5; 33,5)	3,437	0,179	n. s.
V _{об} селезеночной вены, мл/мин	16	620 (475; 885)	38	795 (490; 1170)	32	650 (500; 790)	2,261	0,323	n. s.
Диаметр пупочной вены, мм	17	4,0 (3,0; 6,0)	38	4,0 (3,0; 4,5)	32	4,0 (3,0; 8,0)	0,925	0,629	n. s.
Диаметр печеночной артерии, мм	18	6,0 (5,0; 6,0)	38	6,0 (5,5; 6,9)	31	6,0 (5,5; 7,0)	5,2	0,074	n. s.
V _{пик} печеночной артерии, см/сек	17	90,0 (80,0; 120,0)	38	98,5 (83,0; 140,0)	31	110,0 (93,0; 140,0)	2,294	0,318	n. s.
V _{об} печеночной артерии, мл/мин	17	364 (295; 530)	38	535 (430; 735)	31	660 (435; 915)	9,988	0,007	P ₁₋₂ =0,078 P ₂₋₃ =0,630 P ₁₋₃ =0,005
Артериализация печеночного кровотока, %	17	28,1 (24,9; 36,6)	37	31,5 (25,9; 40,2)	31	39,7 (28,5; 48,0)	6,621	0,036	P ₁₋₂ =1,0 P ₂₋₃ =0,163 P ₁₋₃ =0,048

Окончание таблицы 8

Индекс резистентности печеночной артерии	17	0,69 (0,64; 0,75)	38	0,71 (0,63; 0,76)	31	0,68 (0,63; 0,76)	0,316	0,854	n. s.
Пульсационный индекс печеночной артерии	17	1,5 (1,18; 1,73)	37	1,39 (1,12; 1,68)	31	1,27 (1,08; 1,73)	0,734	0,693	n. s.
Индекс обкрадывания, мл/мин	14	12,5 (-480; 345)	36	-95 (-385; 3)	27	-10 (-470; 135)	1,024	0,599	n. s.
Сплено-портальный индекс, %	14	65,2 (50,0; 97,0)	36	74,2 (53,3; 95,3)	31	61,0 (48,0; 100,0)	0,635	0,728	n. s.

Примечание: * – число больных, ** – наблюдаемое значение критерия, *** – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

В результате нашей работы не выявлено статистически значимых отличий в показателях кровотока в воротной, селезеночной и пупочной венах у пациентов с различными классами цирроза печени по градации Child-Pugh ($p > 0,05$). Аналогичные результаты получены и у других авторов [98, 104, 139]. Лишь в отдельных работах отмечено, что при утяжелении класса цирроза печени снижается объемная и линейная скорость кровотока в воротной вене и увеличивается ее диаметр [74, 109, 132].

В ходе нашего исследования установлены статистически значимые различия между классами пациентов по градации Child-Pugh для показателя, отражающего состояние забрюшинного анастомоза воротной вены (диаметра верхней брыжеечной вены), отличающегося у пациентов А и С классов.

В доступной нам литературе отсутствуют данные, объясняющие, почему при развитии синдрома портальной гипертензии именно этот показатель является значимым, несмотря на то, что в образовании воротной вены принимает участие не только верхняя брыжеечная вена, но и селезеночная, нижняя брыжеечная и левая желудочная вены.

Существуют следующие варианты образования портальной вены:

1. Селезеночная вена впадает в ВБВ, 42%.
2. ВБВ впадает в селезеночную, 29%.
3. Селезеночная, верхняя и нижняя брыжеечные вены, 20%.
4. Селезеночная, верхняя и нижняя брыжеечные, правая желудочная вены.
5. Селезеночная, верхняя и нижняя брыжеечные вены (левая желудочная вена впадает в СВ или в ВБВ).

Четвертый и пятый варианты вместе встречаются в 9% случаев [55].

Мы полагаем, что более раннюю и выраженную реакцию на изменения кровотока со стороны верхней брыжеечной вены (увеличение диаметра) по сравнению с другими притоками воротной вены можно объяснить тем, что данная вена, чаще всего, является самым крупным сосудом, образующим портальную вену, и содержит наибольший объем крови среди всех притоков.

Соответственно, именно этот сосуд, изменяя свой диаметр, будет наиболее точно отображать развитие синдрома портальной гипертензии, чем более мелкий анастомоз (такой как селезеночная вена), имеющий меньшие компенсаторные возможности.

В ходе анализа полученных данных были выявлены статистически значимые различия между классами Child-Pugh для показателей, отображающих артериальную составляющую портального кровотока – объемной скорости печеночной артерии и степени артериализации печеночного кровотока, отличающихся у пациентов А и С классов.

В литературе существует небольшое количество данных о состоянии артериального печеночного кровотока при портальной гипертензии. До настоящего времени нет единого мнения об изменении гемодинамики при циррозе печени. Часть авторов считают, что воротный и артериальный кровотоки уменьшаются в одинаковой степени [13, 14, 129]. Другая группа авторов полагает, что при этом заболевании происходит повышение артериального притока [55, 85, 122, 144]. Они связывают этот факт с уменьшением удельного веса кровотока по воротной вене и увеличением шунтирования крови по анастомозам в нижнюю полую вену, вследствие чего возрастает кровоток по печеночной артерии.

Известно, что концевые ветви портальных междольковых вен образуют синусоиды, в которые впадают и артериолы печеночных артерий. В синусоидах смешивается венозная и артериальная кровь, что позволяет при помощи пресинусоидальных и постсинусоидальных сфинктеров выравнять венозное и артериальное давление. При циррозе печени образуются артериопортальные шунты, развивается компенсаторное расширение печеночной артерии. В результате, увеличение кровотока по печеночной артерии способствует поддержанию перфузии синусоидов [55]. Эти данные представляются нам вполне обоснованными, и мы придерживаемся мнения, что артериальный

кровоток при прогрессировании цирроза печени все-таки возрастает (что подтверждается и результатами наших исследований).

Еще одним аргументом в пользу увеличения артериального кровотока при прогрессировании цирроза печени может служить степень артериализации портального кровотока, представляющая выраженное в процентах отношение кровотока в печеночной артерии к общему печеночному кровотоку. В ходе нашего исследования значимые различия получены для классов А и С. Отсутствие различий между классами А и В говорит о том, что выраженного дисбаланса в артериальном и венозном кровотоке при начальной стадии декомпенсации заболевания не наблюдается. Это находит подтверждение и в литературных источниках [84].

Также было проведено исследование зависимости гемодинамических показателей в различных этиологических вариантах от степени тяжести ЦП по градации Child-Pugh.

При изучении особенностей портального кровотока в основных этиологических подгруппах установлено, что для алкогольного ЦП характерно увеличение диаметра селезеночной вены при нарастании класса Child-Pugh (табл. 9). Выявлены статистически значимые различия между А и С классами.

Полученные данные при изолированном алкогольном поражении печени могут быть связаны с перивенулярным и перисинусоидальным склерозом, нехарактерном для вирусного цирроза печени. Развитие склероза вокруг центральных вен на ранних этапах заболевания определяет раннюю манифестацию постсинусоидальной портальной гипертензии у больных алкоголизмом [3]. Так как селезеночная вена является менее крупным анастомозом, чем верхняя брыжеечная, то именно она способна в первую очередь отреагировать на начало развития портальной гипертензии. Особенности в изменении параметров портального кровотока при прогрессировании вирусных ЦП не найдено.

Таблица 9

Диаметр селезеночной вены у пациентов с алкогольным циррозом печени при различных классах по градации Child-Pugh, Me (LQ-UQ)

Показатель \ Класс	А (1 группа)		В (2 группа)		С (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	H**	P***	post-hoc анализ
Диаметр селезеночной вены, мм	7	8 (8; 9)	13	10 (8; 12)	15	10 (10; 12)	6,655	0,036	P ₁₋₂ =0,117 P ₂₋₃ =1,0 P ₁₋₃ =0,041

Примечание: * – число больных, ** – наблюдаемое значение критерия, *** – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

Таким образом, выявлено, что при алкогольном ЦП происходит раннее развитие портальной гипертензии с вовлечением в процесс в первую очередь селезеночной вены, приводящее к увеличению ее диаметра, сопоставимому со степенью тяжести процесса в печени.

В нашем исследовании при изучении в совокупной выборке больных ЦП с разными этиологическими вариантами установлены статистически значимые корреляции между показателями портального кровотока. Как для алкогольного, так и для вирусных ЦП характерны средние и сильные прямые корреляционные связи между показателями кровотока в воротной вене и ее притоках, являющихся отражением увеличения шунтирования крови по портокавальным анастомозам.

Для алкогольного ЦП установлены прямые корреляции между диаметрами ВВ и СВ ($n=34$; $r=0,34$; $p=0,046$), объемными скоростями в ВВ и СВ ($n=32$; $r=0,53$; $p=0,002$), а также диаметром ВБВ и объемной скоростью в ВВ ($n=31$; $r=0,38$; $p=0,037$). При вирусных ЦП выявлены прямые корреляции между диаметром и объемной скоростью в ВВ ($n=16$; $r=0,82$; $p=0,0001$), объемными скоростями в ВВ и СВ ($n=16$; $r=0,53$; $p=0,035$), а также диаметром ВВ и объемной скоростью в СВ ($n=16$; $r=0,70$; $p=0,035$). Из полученных данных следует, что при алкогольном поражении печени при увеличении кровотока в воротной вене происходит увеличение кровотока и в анастомозах. При этом в процесс вовлекаются как СВ, так и ВБВ, то есть задействованы оба крупных анастомоза. Для вирусных ЦП наряду с нарастанием кровотока в ВВ характерно увеличение кровообращения только в СВ без существенных изменений гемодинамики в ВБВ. Известно, что ВБВ является самым крупным притоком ВВ, и соответственно ее компенсаторные возможности больше, чем у других притоков ВВ. Изменение кровотока в ВБВ при алкогольном ЦП позволяет нам говорить с одной стороны о большей прогрессии портальной гипертензии при алкогольном поражении печени, чем при вирусном, а с другой – о худших компенсаторных возможностях сосудистого русла у данной категории пациентов.

Более длительное развитие портальной гипертензии при вирусных поражениях печени, сопровождающееся стойкими изменениями в портокавальной системе на длительном промежутке времени, подтверждается наличием прямых корреляционных связей между длительностью течения вирусного ЦП и показателями кровотока в воротной и селезеночной венах. К ним относятся диаметр ВВ ($n=16$; $r=0,62$; $p=0,01$), объемная скорость в ВВ ($n=16$; $r=0,58$; $p=0,02$), диаметр СВ ($n=16$; $r=0,65$; $p=0,007$), а также степень ВРВ ($n=15$; $r=0,62$; $p=0,013$). Это может быть связано с тем, что при алкогольном поражении печени у пациентов наблюдаются атаки острого алкогольного гепатита, приводящие к массивным некрозам гепатоцитов, на месте которых образуются узлы регенерации, сдавливающие печеночные вены и приводящие к быстрому прогрессированию портальной гипертензии [3]. При вирусных ЦП возникновение некрозов связано с репликацией вируса, что занимает более длительное время, чем возникновение атаки острого алкогольного гепатита. Это дает организму время для мобилизации компенсаторных возможностей, в то числе и более адекватной реакции сосудистого русла печени. В результате происходит постепенное нарастание давления в портальной системе с последовательным вовлечением в процесс сначала более мелких анастомозов (таких как СВ), а впоследствии – более крупных. Также при вирусных ЦП из-за более длительного развития гипертензии в портальной системе происходит постепенное, пропорциональное повышение давления в воротной вене и ее притоках, сопровождающееся увеличением варикозных вен. Это предположение подтверждают установленные прямые корреляции между степенью ВРВ и параметрами кровотока в воротной и селезеночной венах: диаметром ВВ ($n=14$; $r=0,57$; $p=0,03$), объемной скоростью в ВВ ($n=14$; $r=0,56$; $p=0,037$) и объемной скоростью в СВ ($n=14$; $r=0,54$; $p=0,04$). При алкогольном ЦП таких закономерностей не отмечено, так как при данной этиологии более характерно быстрое нарастание портальной гипертензии с развитием кровотечений [3].

У пациентов с алкогольной этиологией заболевания диаметр ПВ имел обратную корреляцию с размерами печени ($n=10$; $r=-0,8$; $p=0,005$). При этом полученная связь установлена только для классов В и С. В связи с тем, что реканализация параумбиликальной вены является признаком декомпенсированности ЦП [41, 73], установленная связь может указывать на развитие атрофических изменений в печени и уменьшение ее размеров при прогрессировании заболевания. Атрофия печени сопровождается заменой паренхимы соединительной тканью, что приводит к выраженным гемодинамическим нарушениям в органе. Так как портальная гипертензия при алкогольном ЦП развивается рано, то при развитии атрофии печени компенсаторные возможности сосудистого русла уже исчерпаны и происходит нарастание давления в параумбиликальной вене с увеличением ее диаметра. Также полученная корреляция позволяет предположить непосредственный сброс крови из воротной вены через пупочную вену в систему нижней полой вены, минуя другие сосуды. В результате, уменьшается кровенаполнение печени и, соответственно, гепатомегалия. Данные изменения, возможно, характерны именно для алкогольной этиологии ЦП, так как именно у данной группы пациентов рано развивается портальная гипертензия и ранняя реканализация пупочной вены по сравнению с вирусными ЦП. В литературе аналогичные данные не встречаются, что требует дальнейшего изучения.

При рассмотрении корреляционных связей между параметрами венозной и артериальной составляющих портального кровотока в разных этиологических группах установлено, что при вирусных ЦП артериальный кровоток имел прямую зависимость от кровообращения в ВВ. Отражением этого являются прямые корреляции между диаметрами ВВ и ПА ($n=16$; $r=0,54$; $p=0,03$), а также диаметром ВВ и объемной скоростью в ПА ($n=16$; $r=0,51$; $p=0,045$). В то же время при алкогольном ЦП объемная скорость кровотока в ПА напрямую коррелировала с диаметром ПВ ($n=10$; $r=0,73$; $p=0,018$). Присутствие прямых корреляционных связей между артериальной

и венозной составляющими портального кровотока у пациентов, как с вирусными, так и алкогольным ЦП говорит о патогенетической взаимосвязи увеличения венозного и артериального кровотока в печени, что отражает гипердинамический тип кровообращения при ЦП.

Известно, что артериальное русло печени имеет меньшее количество коллатералей, чем венозное, что подразумевает меньшую емкость, и меньше компенсаторные возможности [41]. При вирусных ЦП при постепенном развитии портальной гипертензии параллельно происходит нарастание кровотока как в ПА, так и в ВВ, сопровождающееся развитием гипердинамического типа кровообращения. При этом при алкогольном ЦП из-за быстрого прогрессирования гипертензии артериальное русло не может перестроиться в короткие сроки и взять на себя большой объем крови. В данной ситуации компенсация возможна только за счет венозного русла, так как его сеть анастомозов является гораздо более емкой. Именно поэтому не наблюдается сопряженности в нарастании кровотока в ПА и ВВ у данной категории больных.

Исходя из вышеизложенного, выявленная нами сопряженность кровотока в ПВ и ПА при алкогольном ЦП говорит о том, что изменения в кровообращении ПА, свидетельствуют об истощении резервов венозного русла, так как уже произошла реканализация ПВ и наступила декомпенсация ЦП. Данная закономерность является еще одним подтверждением быстрого развития портальной гипертензии и худших компенсаторных возможностей сосудистого русла печени у алкоголизирующихся пациентов.

При изучении корреляционных связей между показателями портального кровотока и клиническими проявлениями ЦП установлено, что вне зависимости от этиологии заболевания наблюдается прямая корреляционная связь между выраженностью астенического синдрома и $V_{00}ВВ$ (для алкогольного ЦП $n=18$; $r=0,59$; $p=0,01$; для вирусных ЦП $n=13$; $r=0,73$; $p=0,005$). Также выявлена прямая корреляция между стадией ПЭП и

$V_{06}ВБВ$ (для алкогольного ЦП $n=31$; $r=0,37$; $p=0,04$; для вирусных ЦП $n=15$; $r=0,86$; $p=0,00004$).

Для алкогольной этиологии ЦП также характерны прямые корреляции между стадией ПЭП и $V_{06}СВ$ ($n=32$; $r=0,42$; $p=0,02$). Установленные зависимости свидетельствуют об отрицательном влиянии портальной гипертензии на характеристики сознания, общего состояния и функции высшей нервной деятельности, что связано с нейроитноксикацией кишечным содержимым, не обезвреженным в печени. Нейротоксины представляют собой азотсодержащие соединения (в том числе и аммиак), попадающие в системный кровоток, минуя печень, из-за шунтирования крови по портокавальным и портопеченочным анастомозам, выполняющим роль внутрипеченочных шунтов. Уровень аммиака повышен у 90% пациентов с ПЭП. Также исследования показывают, что у больных ЦП повышена проницаемость гематоэнцефалического барьера для аммиака [54]. Это ведет к нарастанию энцефалопатии и астении у пациентов при прогрессировании заболевания и может привести к развитию «шунтовой» комы.

Таким образом, необходимо контролировать объемный кровоток в воротной и в верхней брыжеечной венах, так как данные показатели объективно влияют на выраженность ПЭП и астении у пациентов с ЦП вне зависимости от этиологии заболевания.

Для алкогольного ЦП установлено, что выраженность диспепсического синдрома имела прямую корреляцию с диаметром ($n=19$; $r=0,6$; $p=0,007$) и $V_{06}ВБВ$ ($n=19$; $r=0,46$; $p=0,049$), а также обратную со степенью артериализации печеночного кровотока ($n=17$; $r=-0,59$; $p=0,01$). В то же время при вирусном поражении печени выраженность диспепсии напрямую коррелировала с диаметром ПА ($n=13$; $r=0,58$; $p=0,04$). Таким образом, существует прямая зависимость между портальной гипертензией и диспепсическим синдромом. Однако, при вирусном ЦП диспепсия возникает позже, чем при алкогольном ЦП, когда уже существенно увеличен кровоток по печеночной артерии. Нарастание гипертензии в венозном русле в данном

случае имеет второстепенное значение, поэтому именно артериальное кровообращение более значимо для развития указанного клинического синдрома. При алкогольном поражении печени диспепсия появляется рано, когда еще велико значение гипертензии в самом крупном притоке воротной вены – верхней брыжеечной вене. Именно поэтому выраженность диспепсического синдрома будет связана с нарастающей гипертензией в данном сосуде.

При изучении корреляционных связей между параметрами портального кровотока и клеточным составом периферической крови в различных этиологических группах выявлено, что для вирусных ЦП характерны сильные обратные корреляционные связи между форменными элементами крови и показателями кровотока в селезеночной и воротной венах. Так количество эритроцитов коррелировало с параметрами, отражающими кровоток в ВВ – диаметром ($n=16$; $r=-0,57$; $p=0,02$) и $V_{обВВ}$ ($n=16$; $r=-0,67$; $p=0,004$); тромбоциты коррелировали с диаметром СВ ($n=16$; $r=-0,68$; $p=0,003$), а тромбокрит – с диаметром ($n=15$; $r=-0,72$; $p=0,008$) и $V_{обСВ}$ ($n=15$; $r=-0,53$; $p=0,04$). Также присутствовала корреляция между диаметром СВ и количеством лейкоцитов ($n=16$; $r=-0,7$; $p=0,003$). Полученные корреляционные связи указывают на обратную зависимость между панцитопенией и нарастанием параметров кровотока в воротной и селезеночной венах, что, скорее всего, связано с развитием гиперспленизма как проявления портальной гипертензии. Это предположение также подтверждается обратной корреляционной связью между спленомегалией и гематокритом ($n=16$; $r=-0,64$; $p=0,007$).

Для прогрессирования гиперспленизма характерно развитие именно панцитопении, связанной с повышенным захватом форменных элементов крови ретикулоэндотелиальной системой селезенки, а не снижение показателей одного ростка кроветворения, как, например, снижение количества эритроцитов при кровотечениях. Также в пользу гиперспленизма говорит отсутствие корреляций между составом периферической крови и

степенью ВРВ, количеством месяцев до кровотечений из ВРВ и параметрами свертывающей системы, наличие которых могло бы быть связано с варикозными кровотечениями.

В нашем исследовании при алкогольном ЦП получены обратные корреляции между количеством тромбоцитов и диаметром (n=34; r=-0,55; p=0,0007) и V_{об} (n=32; r=-0,45; p=0,01) ВВ, а также тромбоцитом и диаметром (n=34; r=-0,57; p=0,0005) и V_{об} (n=32; r=-0,58; p=0,0005) ВВ. Но, как и при вирусных ЦП, не получено зависимостей между форменными элементами крови и показателями, указывающими на кровотечения из ВРВ. В связи с этим логично предположить, что снижение уровня тромбоцитов при прогрессировании синдрома портальной гипертензии может быть связано с нарушениями в микроциркуляторном русле, связанными с выключением части сосудов из кровотока и снижением выработки эндотелиоцитами тромбопоэтина. Также нельзя исключить, что нарушения в микроциркуляторном русле возникают из-за непосредственного воздействия этиологического фактора на сосудистую стенку. При этом портальная гипертензия только усиливает указанное отрицательное влияние.

Аналогичные данные у других авторов не встречаются. В литературе имеются только указания на взаимосвязь показателей портального кровотока и уровня тромбоцитов [63, 104, 163, 164], а также на уменьшение выраженности портального гипердинамического кровообращения после переливания эритроцитной массы у пациентов с ЦП [81]. Но в вышеуказанных работах не представлены патогенетические механизмы, объясняющие полученные данные, не учитывалась стадия заболевания, и нет указаний на связь конкретных параметров. В связи с этим данное предположение требует дальнейшего изучения.

При изучении влияния параметров портального кровотока на показатели биохимического анализа крови установлено, что для алкогольного цирроза в классе А характерна очень сильная прямая корреляционная связь между уровнем γ -ГТТ и диаметром ВВ (n=5; r=0,97;

$p=0,0048$). Полученная зависимость может указывать на появление портальной гипертензии, начинающейся с портальной вены, при алкогольном эксцессе, для которого характерно повышение в сыворотке крови γ -ГГТ, сохраняющееся на высоких цифрах дольше, чем другие ферменты печени. При классе А компенсаторные возможности печени выражены в большей степени, в связи с чем при употреблении алкоголя возникает массивный некроз гепатоцитов, сопровождающийся повышением γ -ГГТ в сыворотке крови и развитием узлов регенерации, сдавливающих ветви воротной вены. В результате указанных процессов компенсаторно повышается давление и нарастает диаметр ВВ [26, 38]. При классе А функционирующих гепатоцитов гораздо больше, чем при В и С классах, поэтому именно в компенсированную стадию заболевания возможна единовременная гибель большого количества гепатоцитов при действии на них неблагоприятного фактора. При развитии декомпенсации заболевания (классы В и С) компенсаторные возможности исчерпываются и при алкогольном эксцессе не происходит постепенного нарастания диаметра ВВ, сопоставимого с уровнем γ -ГГТ.

При терминальной стадии алкогольного ЦП, когда компенсаторные возможности уже исчерпаны, употребление алкоголя чаще приводит к летальному исходу, чем при компенсированной стадии заболевания [3]. В нашем исследовании это подтверждается обратной корреляционной связью между уровнем γ -ГГТ и количеством месяцев до смерти при классе С ЦП ($n=6$; $r=-0,81$; $p=0,048$). Мы предполагаем, что это возникает из-за более длительного нахождения γ -ГГТ в сыворотке (по сравнению с другими ферментами) после алкогольного эксцесса, нередко приводящего к гибели пациента в терминальной стадии заболевания. В литературе аналогичные данные не встречаются. Только в работе G. D'Amico et al. [159] отмечено, что повышение γ -ГГТ ассоциируется с ухудшением выживаемости пациентов.

Таким образом, больным с алкогольным ЦП необходим контроль γ -ГГТ, являющегося маркером алкогольного эксцесса, так как его повышение

в сыворотке крови при классе А сопряжено с появлением портальной гипертензии, а при классе С – с прогностически неблагоприятным течением заболевания.

При изучении влияния портальной гипертензии на функциональное состояние печени выявлено, что в совокупной выборке пациентов без учета классов Child-Pugh данные взаимодействия отсутствуют, на что указывает отсутствие корреляционных связей между показателями, отражающими функциональное состояние печени и параметрами портального кровотока. Но в нашем исследовании выявлено, что у пациентов с ЦП класса А присутствовали прямые корреляционные связи между тимоловой пробой и диаметром СВ ($n=16$; $r=0,75$; $p=0,0009$), $V_{обСВ}$ ($n=16$; $r=0,69$; $p=0,003$), диаметром ВБВ ($n=18$; $r=0,53$; $p=0,024$). Также в нашем исследовании установлена прямая корреляционная связь между уровнем АФП и степенью артериализации печеночного кровотока ($n=10$; $r=0,7$; $p=0,025$). Для ЦП класса В характерна прямая корреляция между АФП и диаметром параумбиликальной вены ($n=12$; $r=0,61$; $p=0,036$). Повышение уровня АФП отражает прогрессирование заболевания, характеризующееся нарастанием фиброза в печени, и корреляции АФП с диаметром ПВ и степенью артериализации кровотока. Таким образом подтверждается связь фиброобразования с прогрессированием портальной гипертензии [41].

Для класса С характерны обратные корреляции между уровнем общего белка сыворотки и $V_{обВВ}$ ($n=31$; $r=-0,46$; $p=0,0089$), альбуминами и $V_{обВБВ}$ ($n=28$; $r=-0,44$; $p=0,02$), что говорит о сопряженности течения синдромов печеночно-клеточной недостаточности (отражением которого является гипопроteinемия и гипоальбуминемия) и портальной гипертензии, а также об их негативном влиянии друг на друга. Из-за портальной гипертензии ухудшается кровоснабжение печени и нарушается ее нормальное функционирование. В том числе страдает и белково-синтетическая функция [26, 38]. В свою очередь печеночно-клеточная недостаточность при ЦП указывает на существенное уменьшение функционирующих гепатоцитов и

замену их соединительной тканью, что усугубляет течение портальной гипертензии из-за сдавления ветвей воротной вены узлами регенерации [26, 38].

Таким образом, нарастание синдрома печеночно-клеточной недостаточности при классе С ухудшает течение портальной гипертензии и приводит к увеличению кровотока по портокавальным анастомозам.

Ухудшение кровоснабжения почки возникает из-за шунтирования крови через селезеночную вену в левую почечную вену с развитием венозного застоя в почке [54, 168], что в свою очередь снижает ее выделительную функцию. То есть портальная гипертензия оказывает отрицательное влияние на нормальное функционирование почек. В нашем исследовании это подтверждается корреляциями между показателями азотовыделительной функции почек и артериальным портальным кровотоком, выражающимися в прямых корреляционных связях между диаметром печеночной артерии и уровнем мочевины сыворотки крови в классах В ($n=37$; $r=0,44$; $p=0,006$) и С ($n=29$; $r=0,44$; $p=0,017$), а также креатинином и диаметром ПА в классе В ($n=36$; $r=0,57$; $p=0,0003$) вне зависимости от этиологии ЦП.

Как мы уже упоминали, в литературе есть указания на наличие шунтов между селезеночной и левой почечной венами [54] через диафрагмальные, панкреатические, желудочные вены и вену левого надпочечника. Сброс крови по этим коллатералям приводит к застою венозной крови в почке, ухудшая ее функции, в том числе и азотовыделительную. Это возникает из-за перераспределения крови в системе воротной вены при прогрессировании цирроза печени. При тяжелой портальной гипертензии увеличивается количество крови, протекающей по печеночной артерии, с повышением давления в этом сосуде, что приводит к увеличению диаметра печеночной артерии.

Данные процессы также могут быть связаны с развитием почечной вазоконстрикции при прогрессировании портальной гипертензии,

приводящее к возникновению «цирротической нефропатии» [52, 54, 82, 89, 126]. При этом происходит активация вазодилатирующих (глюкагон, простаглицлин, NO) и подавление вазоконстрикторных (эндотелин-1, ангиотензин II, норадреналин, вазопрессин) факторов в системном кровотоке. Повышенное содержание вазодилататоров, возможно, связано с образованием некоторых из них в кишечнике и попаданием их в кровоток по портальным анастомозам, минуя печень [54]. В результате происходит открытие внутривпочечных шунтов, приводящее к обходу кровотока мимо клубочков, вследствие чего снижается фильтрационное давление и падает клиренс мочевины и креатинина. Компенсаторно для улучшения кровоснабжения почек повышается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящая к почечной вазоконстрикции и временному улучшению их функции. При истощении компенсаторных возможностей сосудистого русла почек усиление вазоконстрикции приводит к развитию гепаторенального синдрома [41, 54].

Таким образом, при прогрессировании портальной гипертензии с увеличением кровотока в печеночной артерии происходит ухудшение азотовыделительной функции почек с повышением концентрации азотистых шлаков в сыворотке крови. В связи с этим рекомендовано проводить динамический контроль диаметра ПА как предиктора ухудшения функции почек.

3.3. Прогнозирование утяжеления классов циррозов печени по градации Child-Pugh

Изучение показателей периферической крови выявило статистически значимые различия для некоторых параметров. Анализ проводился с помощью критерия Крускал-Уоллиса с последующим post-hoc анализом (см. табл. 3). Наиболее значимыми показателями являлись количество эритроцитов и гематокрит.

Содержание эритроцитов в крови статистически значимо отличалось у пациентов В и С ($p=0,009$), а также А и С ($p<0,001$) классов, но не отличается у больных А и В классов. Показатель гематокрита статистически значимо отличается у пациентов В и С ($p=0,047$), а также А и С ($p=0,006$) классов, но не отличаются между А и В классами.

Для определения пороговых прогностических значений перехода одного класса Child-Pugh в другой определены 95%-е ДИ для каждого из показателей (табл. 10).

Таблица 10

Доверительные интервалы показателей эритроцитарного ростка у пациентов с различными классами цирроза печени по градации Child-Pugh

Показатель	Класс		
	А, 95% ДИ	В, 95% ДИ	С, 95% ДИ
Эритроциты, $10^{12}/л$	[3,91; 4,75]	[3,86; 4,35]	[2,96; 4,05]
Гематокрит, %	[34,0; 39,5]	[32,1; 37,9]	[25,9; 35,5]

В результате исключения области пересечения ДИ показателей у различных групп пациентов с ЦП, отражающих степени тяжести заболевания, были получены пороговые прогностические значения, составившие $3,86 \times 10^{12}/л$ для эритроцитов и 32,1% для гематокрита. Уменьшение показателей ниже пороговых значений характерно для перехода ЦП в терминальную стадию с развитием анемического синдрома.

Данный синдром при сочетании со спленомегалией может быть проявлением гиперспленизма. В то же время анемия может наблюдаться изолированно, будучи последствием развившегося у пациента кровотечения из варикозно расширенных вен, наиболее часто встречающегося при циррозе печени в стадии декомпенсации. С утяжелением течения ЦП и наступлением декомпенсации данные синдромы становятся более выраженными.

Состояние эритроцитарного ростка кроветворения и его изменения у пациентов с циррозом печени активно изучались уже в пятидесятых годах

прошлого века [58, 108]. Однако, до сих пор в литературе нет указаний на те показатели «красной крови», по которым можно судить о прогрессировании заболевания, осуществлять динамический контроль за состоянием пациента и судить о тяжести заболевания.

Изучение параметров печеночного кровотока выявило статистически значимые различия для некоторых параметров. Анализ проводился с помощью критерия Крускал-Уоллиса с последующим post-hoc анализом (см. табл. 8). Наиболее значимыми показателями являлись $V_{об}ПА$ и степень артериализации портального кровотока.

Значимые различия между А и С классами наблюдались для степени артериализации портального кровотока ($p=0,048$) и $V_{об}ПА$ ($p=0,005$). Определены пороговые прогностические значения для показателей печеночной гемодинамики с помощью расчета их 95%-ых ДИ (табл. 11).

Таблица 11

Доверительные интервалы показателей печеночной гемодинамики у пациентов с различными классами цирроза печени по градации Child-Pugh

Показатель \ Класс	А, 95% ДИ	В, 95% ДИ	С, 95% ДИ
$V_{об}$ печеночной артерии, мл/мин	[295; 530]	[455; 645]	[450; 850]
Артериализация кровотока, %	[24,9; 38,6]	[28,2; 35,3]	[30,6; 45,8]

Пороговое прогностическое значение для $V_{об}ПА$ составило 450 мл/мин. При росте показателя более порогового значения увеличивается количество крови, протекающее через ПА, что говорит об утяжелении синдрома портальной гипертензии и декомпенсации процесса.

Артериализация печеночного кровотока указывает на шунтирование крови в обход печени и является необратимым признаком прогрессирующей

портальной гипертензии. Пороговое прогностическое значение, при котором цирроз печени переходит в терминальную стадию, составляет >38,6%.

3.4. Оценка прогностической роли клинических и гемодинамических показателей при циррозах печени

Исследование клинических проявлений у пациентов с ЦП выявило прогностическое значение только для асцита и стадии ПЭП. Установлена обратная корреляция между асцитом и количеством месяцев до смерти ($n=80$; $r=-0,35$; $p=0,002$), позволяющая говорить об ухудшении прогноза у пациентов с ЦП при наличии асцита. Большую летальность у больных с асцитом отмечают и другие авторы [41]. Так в течение первого года погибают 20% пациентов ЦП с асцитом и 50% больных, имеющих резистентный асцит [41, 170]. Двухлетняя выживаемость пациентов с асцитом составляет от 40% [41, 54] до 50% [41, 170], а пятилетняя – с асцитом составляет 15-40% и без асцита – 45-80% [41, 53]. Также асцит является критерием вероятного наступления летального исхода у пациентов с ЦП в течение полутора лет [41].

Корреляционный анализ между временем до летального исхода и стадией ПЭП выявил обратную корреляцию ($n=80$; $r =-0,45$; $p=0,0001$), что свидетельствует о худшей выживаемости больных с более тяжелой ПЭП.

Полученные результаты соответствуют данным других исследований, подтверждающих высокое прогностическое значение ПЭП [41, 76, 116]. Также с развитием ПЭП ассоциируется годовая летальность, превышающая 50% [41, 70].

Асцит и ПЭП являются как отражением синдрома портальной гипертензии, так и проявлениями ЦП, указывающими на функциональное состояние печени. При этом асцит возникает при падении онкотического давления плазмы вследствие ухудшения синтетической функции печени,

приводящей к снижению уровня альбуминов сыворотки, а ПЭП отражает обезвреживающую способность печени, зависящую от количества и ферментативной активности функционирующих гепатоцитов.

Также асцит и ПЭП являются проявлениями портальной гипертензии. Асцит возникает при повышении давления в системе воротной вены, из-за чего возникает пропотевание плазмы в брюшную полость и повышение выработки лимфы, а прогрессирование ПЭП связано с развитием эндотоксемии, являющейся последствием портальной гипертензии [26, 38]. Поэтому определение данных клинических проявлений ЦП важно как для постановки диагноза, так и для определения прогноза заболевания и выбора тактики лечения.

Кроме этого отмечается прямая корреляция между развившимися осложнениями и смертностью в течение одного года наблюдения ($n=79$; $r=0,86$; $p=0,001$). Данная закономерность подтверждает, что в течение первого года летальный исход у пациентов наступает в основном от осложнений ЦП. Зависимостей других клинических данных и данных анамнеза между группами и подгруппами пациентов не выявлено.

Полученные данные подтверждают важность диагностики асцита и стадии ПЭП как для постановки диагноза, так и для определения прогноза у больных с ЦП и выбора тактики лечения.

В ходе исследования прогностической ценности показателей гемограммы, биохимического анализа крови и коагулограммы значимых корреляций с выживаемостью пациентов не получено.

При изучении влияния показателей портального кровотока на продолжительность жизни пациентов с ЦП установлено, что прогностическую ценность имеет степень шунтирования крови по параумбиликальной вене. Это подтверждается наличием обратной корреляционной связи между диаметром ПВ и количеством месяцев до смерти ($n=15$; $r=-0,56$; $p=0,029$) в совокупной выборке пациентов. В литературе встречаются данные о том, что функционирующая

параумбиликальная вена является характерным признаком декомпенсации ЦП [73] и редко (8-15%) встречается при компенсированной стадии заболевания [41, 49]. Данная закономерность связана с тем, что для реканализации ПВ должно произойти повышение давления в воротной вене не менее чем до 25-30 мм рт. ст. [26], что наблюдается при выраженной портальной гипертензии и характерно для декомпенсированного ЦП.

У пациентов в терминальной фазе заболевания (класс С) приобретают диагностическую ценность индексы печеночной артерии (P_1 , R_1), на что указывают прямые корреляционные связи между количеством месяцев до смерти и P_1 ($n=17$; $r=0,64$ $p=0,006$), R_1 ($n=17$; $r=0,61$ $p=0,009$). Так как данные индексы являются отображением функционирования печеночной артерии и напрямую зависят от характеристик кровотока в ней [60], то полученные корреляции позволяют говорить нам об истощении компенсаторных возможностей печеночной артерии при классе С ЦП. В результате этого печеночная артерия не может адекватно реагировать на изменения воротного кровотока, что является неблагоприятным признаком течения заболевания. Известно, что именно артериальный кровоток является движущей силой в синусоидах [12]. Следовательно, компенсированность портальной гипертензии в большей степени будет зависеть от артериальной составляющей и ее возможностей противостоять нарастанию кровотока в ПА, что отсутствует при классе С ЦП.

Таким образом пациентам с ЦП класса С показан контроль пульсационного индекса и индекса резистентности печеночной артерии как факторов ближайшего неблагоприятного прогноза в терминальной стадии заболевания.

Таким образом, у пациентов с ЦП необходим контроль стадии ПЭП, асцита и диаметра пупочной вены, так как при нарастании данных показателей повышается вероятность летального исхода в краткосрочный период. Динамическое наблюдение за указанными параметрами позволит

вовремя провести корректировку патогенетической терапии и увеличить тем самым продолжительность жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В зарубежной и отечественной литературе отсутствуют исследования, посвященные системному изучению прогрессирования циррозов печени различной этиологии с одновременным учетом клинических, гематологических и гемодинамических факторов.

В этой связи, в нашей работе была поставлена цель: изучить закономерности и прогностическую значимость клинических, гематологических и гемодинамических факторов прогрессирования циррозов печени алкогольной, вирусной и смешанной этиологии.

Анализ клинического материала, представленного в работе, позволил установить, что частота встречаемости гепато- и спленомегалии существенно не отличается при различных классах Child-Pugh. В то же время количество пациентов с асцитом увеличивается при прогрессировании заболевания и наиболее характерно для алкогольного цирроза, чем для вирусного. Нарастание степени варикозного расширения вен в зависимости от стадии процесса в печени наблюдается только у пациентов с изолированным алкогольным поражением печени. Полученные данные не противоречат литературным сведениям, в которых указывается, что асцит и степень варикоза наряду с кровотечениями из варикозно расширенных вен при алкогольном поражении обычно появляются раньше, чем при циррозах печени другой этиологии [3].

При изучении основных клинических синдромов отмечено, что геморрагический и диспепсический синдромы встречаются одинаково часто при всех классах Child-Pugh, в то время как астенический синдром и стадия печеночной энцефалопатии напрямую связаны с прогрессированием заболевания. При этом установлено, что такая закономерность характерна для всех этиологических подгрупп пациентов.

Таким образом, при анализе основных клинических проявлений цирроза печени наиболее информативными для определения степени тяжести данной нозологии являются асцит, стадия печеночной энцефалопатии и

выраженность астенического синдрома. К аналогичному заключению приходят и другие авторы [2, 6, 26, 38, 54, 154], так как именно эти признаки отражают важные звенья в патогенезе цирроза и могут использоваться для динамического контроля над течением заболевания.

При изучении состояния периферической крови установлено, что на декомпенсацию цирроза печени у пациентов в первую очередь реагируют показатели, отражающие состояние эритроцитарного ростка: увеличивается средняя концентрация гемоглобина в эритроците, и уменьшаются такие показатели как количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит. Снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците характерно для железодефицитной анемии, которая часто наблюдается у пациентов с циррозом печени. Данный показатель является чувствительным тестом, отражающим нарушение процессов гемоглобинообразования, при этом его изменения начинаются на ранней стадии заболевания. У пациентов всех классов циррозов печени данный показатель укладывался в физиологическую норму. Однако, учитывая относительное постоянство параметра для конкретного пациента, мы рекомендуем использовать среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците для динамического контроля над ухудшением процесса гемоглобинообразования. При наблюдающейся тенденции к увеличению показателя можно говорить о переходе заболевания в терминальную стадию.

Состояние эритроцитарного ростка кроветворения и его изменения у пациентов с циррозом печени активно изучались уже в пятидесятых годах прошлого века [58, 108]. Однако, до настоящего времени в литературе нет указаний на те показатели «красной крови», по которым можно судить о прогрессировании заболевания, осуществлять динамический контроль над состоянием пациента и судить о переходе больного из одного класса по градации Child-Pugh в другой. В этой связи нами рассчитаны пороговые прогностические значения для наиболее информативных параметров, позволяющих определять изменения степени тяжести цирроза печени.

Данные показания составили $3,86 \times 10^{12}/л$ для эритроцитов и 32,1% для гематокрита. При таких значениях показателей заболевание переходит в класс С с развитием анемического синдрома. Анемия при сочетании со спленомегалией может быть проявлением гиперспленизма. В то же время анемический синдром может наблюдаться изолированно, будучи последствием развившегося у пациента кровотечения из варикозно расширенных вен, наиболее часто встречающееся при циррозе печени в стадии декомпенсации. Также определенный вклад в прогрессирование анемии вносит непосредственное влияние этиологического фактора на костный мозг, приводящее к миелосупрессии [54, 154].

При рассмотрении пациентов по подгруппам в зависимости от этиологического фактора отмечено, что при алкогольном циррозе печени снижается уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и увеличивается ширина распределения эритроцитов по объему при утяжелении класса Child-Pugh. Полученные данные указывают на нарастание анемического синдрома у алкоголизирующихся пациентов при прогрессировании заболевания, что не противоречит мнению большинства авторов [3, 17, 28, 30, 54, 154]. Многие исследователи связывают развитие анемического синдрома с кровотечениями из варикозных вен и дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, характерных для данной этиологии заболевания.

Также у алкоголизирующихся пациентов наблюдается обратная зависимость между стадией печеночной энцефалопатии, выраженностью астенического синдрома и анемией. При развитии анемического синдрома снижается оксигенация крови, вследствие чего возникает гипоксия клеток головного мозга, замедляющая процессы окислительного фосфорилирования и приводящая к дефициту АТФ, что обуславливает снижение устойчивости клеток к воздействию неблагоприятных факторов, включая алкоголь [41]. Аналогичных данных при вирусных поражениях печени не было получено, что позволяет нам расценивать алкоголь как более выраженный фактор

агрессии по сравнению с гепатотропными вирусами, способный ухудшить общее состояние и состояние сознания пациентов.

В ходе изучения состояния портального кровотока при разных степенях тяжести цирроза печени выявлено, что при прогрессировании заболевания происходит нарастание кровотока по портокавальным анастомозам, выражающееся в увеличении диаметров и объемных скоростей воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вен, а также объемной скорости в печеночной артерии, что позволяет говорить об усилении портальной гипертензии и развитии гипердинамического типа кровообращения. При этом статистически значимо различались классы А и С только по диаметру верхней брыжеечной вены, объемной скорости кровотока в печеночной артерии и степени артериализации печеночного кровотока.

Мы полагаем, что более выраженную реакцию на изменения кровотока со стороны верхней брыжеечной вены (увеличение диаметра) по сравнению с другими притоками воротной вены можно объяснить тем, что данная вена, чаще всего, является самым крупным сосудом, образующим портальную вену. Кроме того, верхняя брыжеечная вена содержит наибольший объем крови среди всех притоков, а соответственно имеет и наибольшие компенсаторные возможности по сравнению с более мелкими портокавальными анастомозами. Соответственно при развитии синдрома портальной гипертензии, диаметр именно этого сосуда будет изменяться в первую очередь.

Также при прогрессировании цирроза печени происходит увеличение артериальной составляющей печеночного кровотока, проявляющееся нарастанием объемной скорости кровотока печеночной артерии и степени артериализации. Отсутствие различий между классами А и В говорит о том, что выраженного дисбаланса в артериальном и венозном кровотоке при начальной стадии декомпенсации заболевания не наблюдается, что находит подтверждение в литературных источниках [84].

Таким образом, диаметр верхней брыжеечной вены, объемная скорость кровотока в печеночной артерии и степень артериализации печеночного кровотока являются наиболее информативными параметрами портальной гемодинамики, отражающими степень тяжести заболевания. В связи с этим, для данных показателей были рассчитаны пороговые прогностические значения, позволяющие контролировать декомпенсацию заболевания.

Так для $V_{обПА}$ пороговое прогностическое значение составило 450 мл/мин. Рост показателя больше данной величины указывает на утяжеление портальной гипертензии и декомпенсацию заболевания из-за увеличения кровотока по печеночной артерии.

Степень артериализации портального кровотока указывает на шунтирование крови в обход печени и является необратимым признаком прогрессирующей портальной гипертензии. Пороговое прогностическое значение, при котором цирроз печени переходит в терминальную стадию, составляет более 38,6%.

Таким образом, при прогрессировании цирроза печени нарастает диаметр верхней брыжеечной вены и артериальная составляющая печеночного кровотока.

Для всех этиологических вариантов цирроза печени характерно развитие «шунтирующей» энцефалопатии, что подтверждается зависимостью степени печеночной энцефалопатии и выраженности астенического синдрома от показателей кровотока в воротной и верхней брыжеечной венах.

Известно, что портальная гипертензия может приводить к развитию экзогенной энцефалопатии. В связи с этим нами проведен анализ взаимосвязей между параметрами портального кровотока и основными клиническими синдромами, наблюдающимися при циррозе печени. Было установлено, что в классе А на нарастание выраженности астенического синдрома влияет увеличение объемной скорости кровотока в селезеночной вене, что подтверждается прямой корреляционной связью между этими показателями. Так как селезеночная вена является наиболее мелким из

изучаемых нами портокавальных анастомозов, можно предположить, что именно она первой отреагирует на малейшие изменения воротной гемодинамики, начинающиеся с перивенулярного и перисинусоидального склероза, развитие которого вокруг центральных вен на начальной стадии заболевания определяет раннюю манифестацию постсинусоидальной портальной гипертензии.

При классе В установлена обратно пропорциональная связь между стадией печеночной энцефалопатии и кровотоком в верхней брыжеечной вене (диаметром и объемной скоростью), что также подтверждает вклад увеличенного портального кровотока в развитие экзогенной энцефалопатии. Так как верхняя брыжеечная вена является самым крупным портокавальным анастомозом, то нам представляется логичным, что именно от кровотока в этом сосуде зависит развитие «шунтовой» энцефалопатии.

При классе С аналогичных данных не получено, что может быть связано с более сложным патогенезом, включающим в себя не только экзогенную, но и эндогенную энцефалопатию.

Таким образом, портальная гипертензия усиливает выраженность астенического синдрома и способствует нарастанию стадии ПЭП из-за увеличения кровотока по портокавальным анастомозам, приводящего к снижению обезвреживающей функции печени и нарастанию нейроинтоксикации кишечным содержимым. Свое отрицательное влияние портальная гипертензия начинает оказывать когда пациенты еще находятся в классе А, то есть в тот период, когда еще нет выраженных объективных клинических проявлений цирроза печени. В связи с этим рекомендовано проводить динамический контроль показателей печеночной гемодинамики для ранней диагностики прогрессирования заболевания.

Прогрессирование портальной гипертензии с нарастанием кровотока в печеночной артерии приводит к почечной дисфункции из-за шунтирования крови через селезеночную и левую почечную вены и развитию застоя в почке. Также это может быть связано с развитием почечной вазоконстрикции

при прогрессировании портальной гипертензии, приводящей к возникновению «цирротической нефропатии». Все эти изменения в почечной гемодинамике приводят к падению фильтрационного давления и снижению клиренса мочевины и креатинина. В связи с этим рекомендовано проводить динамический контроль диаметра печеночной артерии для косвенной оценки состояния почечного кровотока, приводящего к изменению азотовыделительной функции почек.

При изучении особенностей портального кровотока при различной этиологии циррозов печени выявлено, что портальная гипертензия при алкогольном поражении печени развивается раньше и протекает более выражено, чем при вирусном. При этом первым реагирует кровоток в селезеночной вене, что приводит к увеличению ее диаметра, сопоставимого со степенью тяжести заболевания. Данная закономерность, скорее всего, связана с развитием перивенулярного и перисинусоидального склероза, который характерен для алкогольной этиологии заболевания.

Для вирусных циррозов печени свойственно постепенное, сопоставимое с длительностью течения заболевания, нарастание синдрома портальной гипертензии с увеличением кровотока в воротной и селезеночной венах. Это приводит к возникновению варикозно расширенных вен (степень увеличения которых также напрямую зависит от длительности заболевания) и к развитию синдрома гиперспленизма со спленомегалией.

Реканализированная параумбиликальная вена является характерным признаком декомпенсированного цирроза печени и довольно редко (в 8-15% случаев) встречается при компенсированной стадии заболевания [41, 49]. Нами установлено, что при алкогольной этиологии ЦП характерна обратная зависимость между размерами печени и диаметром пупочной вены, усиливающаяся при переходе заболевания из класса В в класс С. Это, скорее всего, является отражением атрофических изменений в печени с уменьшением ее размеров при декомпенсации заболевания. Возможно,

полученная корреляция отражает развитие атрофических изменений в печени, протекающих параллельно с портальной гипертензией.

При изучении влияния показателей портального кровотока на продолжительность жизни пациентов с циррозом печени установлено, что прогностическую ценность имеет степень шунтирования крови по параумбиликальной вене. Это связано с тем, что для реканализации пупочной вены должно произойти повышение давления в воротной вене не менее чем до 25-30 мм рт. ст. [26], что наблюдается при выраженной портальной гипертензии, характерной для декомпенсированного цирроза печени, когда компенсаторные возможности портального сосудистого русла уже исчерпаны.

У пациентов в терминальной фазе заболевания (класс С) приобретают прогностическую ценность индексы печеночной артерии (P_I , R_I), для которых установлены прямые корреляции с количеством месяцев до смерти. Данные параметры являются отображением функционирования печеночной артерии и напрямую зависят от характеристик кровотока в ней. Это позволяет говорить нам об исчерпании компенсаторных возможностей печеночной артерии при классе С, в результате чего она не может адекватно реагировать на изменения воротного кровотока, что является неблагоприятным признаком течения заболевания.

Таким образом, пациенты с алкогольным и вирусными циррозами печени нуждаются в динамическом контроле диаметра верхней брыжеечной вены, объемной скорости кровотока и степени артериализации портального кровотока для выявления прогрессирования цирроза печени по сосудистому типу. Кроме того, необходимо учитывать увеличение диаметра пупочной вены, снижение пульсационного индекса и индекса резистентности печеночной артерии, как факторов вероятного летального исхода в краткосрочном периоде.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют говорить о том, что при прогрессировании ЦП происходит нарастание как венозного,

так и артериального печеночного кровотока, усугубляющее течение астенического и диспепсического синдромов, стадии ПЭП, а также приводящее к снижению азотовыделительной функции почек. Также установлено, что для вирусных ЦП характерно постепенное развитие портальной гипертензии, сопоставимое с длительностью заболевания. При утяжелении класса Child-Pugh у алкогольного ЦП отмечается нарастание асцита и кровотока в селезеночной вене. Увеличение диаметра пупочной вены и снижение пульсационного индекса и индекса резистентности печеночной артерии при циррозе печени класса С являются факторами вероятного летального исхода в краткосрочный период у пациентов с ЦП.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая оценка нарастания выраженности асцита, печеночной энцефалопатии, астенического и анемического синдромов является важным аспектом в определении прогрессирующего течения цирроза печени. Для терминальной стадии заболевания характерно снижение уровня эритроцитов в периферической крови ниже $3,86 \times 10^{12}/л$ и гематокрита менее 32,1%.
2. Гемодинамические нарушения, определяющие прогрессирование цирроза печени, проявляются увеличением диаметра верхней брыжеечной вены, объемной скорости кровотока в печеночной артерии и степени артериализации печеночного кровотока. Декомпенсация заболевания наблюдается при объемной скорости кровотока в печеночной артерии более 450 мл/мин и степени артериализации портального кровотока, превышающей 38,6%.
3. Увеличение кровотока по основным портокавальным анастомозам и печеночной артерии при прогрессировании цирроза печени сопровождается утяжелением течения астенического и диспепсического синдромов, а также стадии печеночной энцефалопатии.
4. Для прогрессирующего течения алкогольного цирроза печени характерно нарастание асцита и диаметра селезеночной вены. При декомпенсации заболевания усиление кровотока по параумбиликальной вене сопряжено с уменьшением размеров печени, а повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы указывает на возрастающий риск летального исхода. Для вирусной этиологии цирроза печени характерно постепенное развитие портокавального шунтирования, сопоставимое с длительностью заболевания, но независимое от функционального класса Child-Pugh.
5. Нарастание асцита, печеночной энцефалопатии и диаметра пупочной вены ассоциируется с худшей выживаемостью пациентов с циррозом печени. В терминальной стадии заболевания при снижении

пульсационного индекса и индекса резистентности печеночной артерии повышается вероятность летального исхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для динамического контроля над прогрессированием цирроза печени рекомендуется оценивать такие гематологические показатели как количество эритроцитов и гематокрит. Терминальная стадия заболевания наблюдается при снижении показателей ниже пороговых прогностических значений, составляющих $3,86 \times 10^{12}/л$ и 32,1% соответственно.
2. Пациентам с циррозом печени необходим контроль диаметра печеночной артерии, так как его увеличение сопровождается снижением азотовыделительной функции почек и повышением мочевины и креатинина в крови.
3. Для контроля над прогрессированием портальной гипертензии рекомендуется оценивать увеличение таких показателей воротного кровотока как объемная скорость в печеночной артерии и степень артериализации портального кровотока. Декомпенсация заболевания наблюдается при превышении пороговых прогностических значений, составляющих для данных показателей 450 мл/мин и 38,6% соответственно.
4. При алкогольном циррозе печени первым признаком портальной гипертензии может быть увеличение диаметра селезеночной вены, которое напрямую зависит от степени тяжести заболевания. Поэтому данный показатель рекомендуется использовать для динамического контроля над нарастанием сосудистой декомпенсации у алкоголизирующихся пациентов.
5. Для прогнозирования летального исхода у больных с циррозом печени необходим динамический контроль выраженности печеночной энцефалопатии, асцита и степени шунтирования крови по параумбиликальной вене. Нарастание данных показателей у пациента ассоциируется с худшей выживаемостью. Снижение пульсационного индекса и индекса резистентности печеночной артерии при циррозе

печени класса С является прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания и требует корректировки патогенетической терапии.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ

Основные результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов на циклах «Терапия» и «Гастроэнтерология» и на кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины в разделе «Гастроэнтерология» ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России. Результаты настоящей работы в практическом здравоохранении внедрены в лечебно-диагностический процесс гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ Томской областной клинической больницы, НИИ Гастроэнтерологии имени Г.К. Жерлова ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, МЦ №1 ФГУЗ КБ №81 ФМБА России г. Северска. По итогам работы получены 5 патентов РФ на изобретение с внедрением их в практику: «Способ диагностики печеночной энцефалопатии» (№ 2312599 от 20.12.2007), «Способ прогнозирования наступления летального исхода у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии» (№ 2373533 от 20.11.2009), «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии» (№ 2381748 от 20.02.2010), «Способ прогнозирования вероятного наступления летального исхода у больных циррозом печени вирусной, алкогольной и сочетанной этиологии в сочетании с легочной гипертензией» (№ 2398506 от 10.09.2010), «Способ диагностики степени тяжести цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии» (№ 2430682 от 10.10.2011).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абелев, Г.И. Альфа-фетопротеин: биология, биохимия, молекулярная генетика / Г.И. Абелев // Иммунология. – 1994. – № 3. – С. 4–10.
2. Алексеев, В.Г. Диагностика и лечение внутренних болезней : руководство для врачей / В.Г. Алексеев. – М. : Медицина, 1996. – 312 с.
3. Алкогольная болезнь. Интегральные аспекты патогенеза, клиники и диагностики / Э.И. Белобородова, Н.С. Тарасова, В.А. Бурковская, Е.В. Белобородова. – Томск: Изд-во НТЛ, 2003. – 200 с.
4. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы / А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 19–27.
5. Анатомия человека. В. 2 т. Т. 2. / под ред. М.Р. Сапина. – М. : Медицина, 1986. – 432 с.
6. Андреев, Г.Н. Диагностика и лечение хронических диффузных заболеваний печени / Г.Н. Андреев. – Великий Новгород, 2003. – 206 с.
7. Блюгер, А.Ф. Практическая гепатология / А.Ф. Блюгер, И.Н. Новицкий. – Рига: Звайгзне, 1994. – С. 229–238.
8. Буеверов, А.О. Алкогольная болезнь печени / А.О. Буеверов, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 16-25.
9. Вадон, Г. Двойная воротная вена / Г. Вадон, Ю. Форгон // Медицинская радиология. – 1982. – № 11. – С. 70–71.
10. Влияние вирусов гепатита на продолжительность жизни больных алкогольным циррозом печени / М.В. Маевская, О.П. Шарафеева, А.В. Ведерникова, В.Т. Ивашкин // Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14, № 2 . – С. 22–28.
11. Возможности доплеровских методик исследования в диагностике воспалительных заболеваний желчного пузыря / В.В. Митьков, М.Д. Митькова и др. // Ультразвуковая диагностика. – 2000. – № 4. – С. 10–17.
 12. Гарбузенко, Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени / Д.В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2002. – № 5. – С. 23–28.
 13. Гугушвили, Г.Г. Ретроградное кровообращение печени и портальная гипертензия / Г.Г. Гугушвили. – М. : Медицина, 1972. – 237 с.
 14. Ерамишанцев, А.К. Центральная и портопеченочная гемодинамика при хирургическом лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией / А.К. Ерамишанцев, С.Ш. Гогичайшвили, В.М. Лебезев // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69, № 2. – С. 81–83.
 15. Ивашкин, В.Т. Алкогольная болезнь печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // Матер. Всерос. форума «Алкоголь и здоровье населения России 1900-2000». – М., 1998. – С. 182–184.
 16. Ивашкин, В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 2. – С. 8–13.
 17. Инвитро диагностика. Лабораторная диагностика / под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю. Островского, В.В. Юрасова. – М. : Медиздат, 2009. – 560 с.
 18. Использование препарата Гепа-Мерц в комплексной терапии печеночной энцефалопатии / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Д.Т. Дичева,

- Е.Г. Лебедева // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9. – С. 546–547.
19. Камалов, Ю.Р. Значение ультразвукового исследования при хронических диффузных заболеваниях печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.Р. Камалов. – М., 1987. – 18 с.
 20. Краснопольская, И. Танцевать от почки / И. Краснопольская // Российская газета. – 2008. – 14 фев. – № 4588. – С. 1,6.
 21. Кунцевич, Г.И. Оценка портального кровообращения в группе практически здоровых лиц методом дуплексного сканирования до и после приема пищи / Г.И. Кунцевич, Н.И. Кокова, Е.А. Белолопотько // Вестник РАМН. – 1994. – № 6. – С. 16–19.
 22. Лифшиц, В.М. Медицинские лабораторные анализы. Справочник / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. – М., «Триада-Х», 2000. – 312 с.
 23. Маевская, М.В. Клинические особенности алкогольно-вирусных поражений печени / М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14, № 2 . – С. 17–21.
 24. Маевская, М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С / М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 2 . – С. 25–38.
 25. Майер, К.-П. Гепатит и последствия гепатита : практ. руководство : пер. с нем. / К.-П. Майер. – М. : ГЭОТАР Медицина, 2000. – 432 с.
 26. Маколкин, В.И. Внутренние болезни : учебник / В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко. – 5-е изд., перераб. – М. : Медицина, 2005. – 592 с.
 27. Маммаев, С.Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова //

- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.
– 2008. – № 6 . – С. 4–13.
28. Маркина, М.В. Общеклинические анализы крови, мочи, их показатели, референсные значения, изменение параметров при патологии / М.В. Маркина. – Новосибирск, 2006. – 24 с.
 29. Масевич, Ц.Г. Терапия хронических гепатитов и циррозов печени / Ц.Г. Масевич // Новости фармакотерапии. – 1997. – Т. 3-4. – С. 56–60.
 30. Мухин, А.С. Алкогольная болезнь печени : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Мухин. – М., 1980. – 31 с.
 31. Надинская, М.Ю. Лечение печёночной энцефалопатии препаратом Гера-Мерц / М.Ю. Надинская, С.Д. Подымова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 545–36.
 32. Надинская, М.Ю. Печеночная энцефалопатия / М.Ю. Надинская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 2. – С. 25–32.
 33. Назыров, Ф.Г. Портосистемное шунтирование и сводный анализ выживаемости у больных циррозом печени / Ф.Г. Назыров, А.В. Девятов, Р.А. Ибадов // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 3. — С. 33–37.
 34. Никушкина, И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения) : автореф. дис ... канд. мед. наук. –М., 2007. – 18 с.
 35. Особенности артериальной гемодинамики внутренних органов при циррозе печени / К. Маисая, М. Мизандари, А. Мтварадзе и др. // Медицинская визуализация. – 2001. – № 2. – С. 59–61.

36. Островерхов, Г.Е. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / Г.Е. Островерхов, Д.Н. Лубоцкий, Ю.М. Бомаш. – 4-е изд., доп. – Курск, 1995. – 720 с.
37. Оценка портального кровотока при циррозе печени / В.В. Митьков, М.Д. Митькова, В.А. Федотов и др. // Ультразвуковая диагностика. – 2000. – № 4. – С. 10–17.
38. Подымова, С.Д. Болезни печени : рук. для врачей / С.Д. Подымова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 768 с.
39. Пурлик, И.Л. Клинико-морфологические особенности хронического вирусного гепатита в зависимости от типа вируса и наличия фоновой патологии : дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2001. – 195 с.
40. Рачковский, М.И. Влияние описторхоза на течение хронического вирусного гепатита в репликативной фазе инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2001. – 20 с.
41. Рачковский, М.И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009. – 39 с.
42. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2003. – 312 с.
43. Рыхтик, П.И. Комплексная ультразвуковая оценка регионарного кровотока при портальной гипертензии и ее прогностическое значение для портосистемного шунтирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук / – Нижний Новгород, 2007. – 27 с.
44. Садовникова, И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения / И.И. Садовникова // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 37–43.

45. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека. В 4 т. Т. 2. – М. : Медицина, 1963. – 438 с.
46. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. – СПб. : ТЕЗА, 1998. – 325 с.
47. Сравнительная характеристика иммунных нарушений у больных хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии / Ю.В. Антонов, С.В. Недогода, А.А. Панина, О.Ю. Свириденко // Вестник ВолГМУ. – 2004. – № 11. – С. 58–60.
48. Таразов, П.Г. Ангиография в диагностике и лечении артериопортальных фистул печени / П.Г. Таразов, В.К. Рыжков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1992. – № 1. – С. 49–50.
49. Ультразвуковое исследование при определении стадии хронических диффузных заболеваний печени / О.Ю. Шипов, В.Е. Сюткин, А.П. Милехин и др. // Врач. – 2006. – № 7. – С. 49–52.
50. Хронические вирусные заболевания печени: методическое пособие для врачей / Е.Н. Ильина, В.М. Говорун, И.О. Иваников и др. – М., 2001. – 4 с.
51. Цай, Г.Е. Хирургическая анатомия кровеносных сосудов и печеночных протоков в области ворот печени / Г.Е. Цай // Клиническая хирургия. – 1982. – № 9. – С. 16–18.
52. Чумакова, О.В. Мочевой синдром при циррозе печени (обзор литературы) / О.В. Чумакова, Т.В. Сергеева // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2002. – № 8. – С. 82–90.
53. Шапошников, А.В. Асцит : современные подходы к классификации и лечению [Электронный ресурс] / А.В. Шапошников. – Электрон. дан. – 2000. – Режим доступа : <http://www.asvomed.ru/php/content.php?id=1384>

54. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : практ. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М. : ГЭОТАР Медицина, 2002. – 864 с.
55. Шипов, О.Ю. Диагностика портальной гипертензии при ультразвуковой ангиографии печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 20 с.
56. Юльчиев, И.Ю. Особенности формирования артерий печени человека и их практическое значение // Архив анатомии гистологии и эмбриологии. – 1984. – Т. 86, № 6. – С. 31–35.
57. Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome / T.I. Huo, J.C. Wu, Y.H. Huang et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19. – P. 999–1007.
58. Allen, F.A. Decreased red blood cell-survival time in patients with portal cirrhosis; correlation of laboratory and clinical findings / F.A. Allen, M.H. Carr, A.P. Klotz // J. Am. Med. Assoc. – 1957. – Vol. 164, N 9. – P. 955–959.
59. Altered expression of monocyte IgA Fc receptors is associated with defective endocytosis in patients with alcoholic cirrhosis. Potential role for IFN- γ 6 / C. Silvain, C. Patry, P. Launay et al. // J. Immunol. – 1995. – Vol. 155. – P. 1606–1618.
60. Assessment of intrahepatic blood flow by Doppler ultrasonography: relationship between the hepatic vein, portal vein, hepatic artery and portal pressure measured intraoperatively in patients with portal hypertension / L. Zhang, J. Yin, Y. Duan et al. // BMC Gastroenterol. – 2011. – Vol. 11. – P. 84–92.

61. Baik, S.K. Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review / S.K. Baik // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30, N 10. – P. 1403–1413.
62. Benoit, J.N. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension / J.N. Benoit, D.N. Granger // *Semin. Liver Dis.* – 1986. – Vol. 6, N 4. – P. 287–298.
63. Changes in hematologic and hemostatic parameters after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) implantation / M. Papp, G. Mezei, M. Udvardy, I. Altorjay // *Orv. Hetil.* – 2003. – Vol. 144, N 27. – P. 1341–1345.
64. Changes of splanchnic circulation with progression of chronic liver disease studied by echo-Doppler flowmetry / K. Ohnishi, S. Sato, D. Pugliese et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1987. – Vol. 82. – P. 507–511.
65. Changing waveform during respiration on hepatic vein Doppler sonography of severe portal hypertension: comparison with the damping index / S.Y. Kim, W.K. Jeong, Y. Kim et al. // *J. Ultrasound Med.* – 2011. – Vol. 30, N 4. – P. 455–462.
66. Clinical significance of patent paraumbilical vein in patients with liver cirrhosis / D. Gupta, Y.K. Chawla, R.K. Dhiman et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol. 45, N 9. – P. 1861–1864.
67. Color Doppler endosonography of esophageal varices: signal enhancement after intravenous injection of the ultrasound contrast agent Levovist / H. Ernst, G. Nusko, E.G. Hahn, N. Heyder // *Endoscopy.* – 1997. – Vol. 29, N 7. – P. S42–S43.
68. Color Doppler evaluation of left gastric vein hemodynamics in cirrhosis with portal hypertension and its correlation with esophageal varices and

- variceal bleed / S. Adithan, B. Venkatesan, E. Sundarajan et al. // *Indian J. Radiol. Imaging.* – 2010. – Vol. 20, N 4. – P. 289–293.
69. Color Doppler findings of gastrointestinal varices / T. Komatsuda, H. Ishida, K. Konno et al. // *Abdom. Imaging.* – 1998. – Vol. 23, N 1. – P. 45–50.
70. Cordoba, J. Hepatic Encephalopathy / J. Cordoba, B. Minguez // *Semin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28, N 1. – P. 70–80.
71. Czamecki, D.J. Paraumbilical to pelvic portosystemic collateral: diagnosis with color Doppler sonography / D.J. Czamecki, T.L. Tolly, D.L. Berrige // *Am. J. Roentgenol.* – 1993. – Vol. 161, N 6. – P. 1332–1333.
72. Doppler assessment of hepatic venous waves for predicting large varices in cirrhotic patients / T. Joseph, M. Madhavan, K. Devadas, V.K. Ramakrishnannair // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 36–39.
73. Doppler sonography of portal hypertension / K.A. Robinson, W.D. Middleton, R. Al-Sukaiti et al. // *Ultrasound Q.* – 2009. – Vol. 25, N 1. – P. 3–13.
74. Doppler study of fasting and postprandial resistance indices in the superior mesenteric artery in healthy subjects and patients with cirrhosis / P. Taourel, P. Perney, M. Dauzat et al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 1998. – Vol. 26, N 3. – P. 131–136.
75. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure / P. Taourel, P. Blanc, M. Dauzat et al. // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28, N 4. – P. 932–936.
76. Doppler ultrasound could predict varices progression and rebleeding after portal hypertension surgery: lessons from 146 EGDS and 10 years of

- follow-up / F.G. Ferreira, M.A. Ribeiro, M. de Fátima Santos et al. // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33, N 10. – P. 2136–2143.
77. Duplex ultrasonography as a non-invasive technique for assessing portal hemodynamics / C.F. Ozaki, J.C. Anderson, R.P. Liebermann et al. // *Am. J. Surg.* – 1988. – Vol. 155. – P. 70–75.
78. Durand, F. Assessment of prognosis of cirrhosis / F. Durand, D. Valla // *Semin. Liver. Dis.* – 2008. – Vol. 28, N 1. – P. 110–122.
79. Echo Doppler measurement of splanchnic blood flow in control and in cirrhotic patients / M. Zoli, G. Marchesini, M.R. Gordiani, P. Pisi // *J. Clin. Ultrasound.* – 1986. – Vol. 14. – P. 429–435.
80. Eckardt, K.U. Renal failure in liver disease / K.U. Eckardt // *Intensive Care Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 5–14.
81. Effects of increasing blood hemoglobin levels on systemic hemodynamics of acutely anemic cirrhotic patients / J.I. Elizalde, E. Moitinho, J.C. García-Pagán et al. // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 29, N 5. – P. 789–795.
82. Emancipator, St.N. Ig A Nephropathy: Morphologic Expression and Pathogenesis / St.N. Emancipator // *Am. J. Kidnes. Dis.* – 1994. – Vol. 23, N 3. – P. 451–462.
83. Esophageal varices: evaluation with transabdominal US / R. Kishimoto, M. Chen, H. Ogava et al. // *Radiology.* – 1998. – Vol. 206. – P. 647–650.
84. Evaluation of flow and structure abnormalities of splanchnic system veins in cirrhotic patients without portal hypertension / E. Alper, Z. Buyrac, B. Baydar et al. // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 123–127.
85. Functional hepatic flow can predict the hepatic reserve function in surgical cirrhotic patients / W. Xingjiang, D. Weiwei, C. Jianmin et al. // *J. Invest. Surg.* – 2009. – Vol. 22, N 3. – P. 178–182.

86. Gallbladder varicies: a case report and review of the literature / R. Safadi, S. Sviri, A. Eid, P. Levensart // *Eur. J. Med. Res.* – 1996. – Vol. 1, N 11. – P. 506–508.
87. Gallbladder varices: imaging findings in patients with portal hypertension / M.S. West, B.S. Garra, S.C. Horii et al. // *Radiology.* – 1991. – Vol. 179, N 1. – P. 179–182.
88. Gheno, G. Macrocytosis and anemia in chronic alcoholism. Correlation with the results of hepatic needle biopsy / G. Gheno, V. Magnabosco, G. Mazzei // *Minerva Med.* – 1981. – Vol. 72, N 20. – P. 1301–1306.
89. Gines, P. The arterial vasodilation hypothesis of ascites formation in cirrhosis / P. Gines, R.W. Schrier // *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment* / eds. V. Arroyo, P. Gines, J. Rodes et al. – Blackwell Science, 1999. – P. 411–430.
90. Hemodynamic analysis of findings in patients with portal hypertension: multicenter analysis in Japan / H. Aoki, A. Hasumi, M. Hashizume et al. // *Hepatogastroenterology.* – 1995. – Vol. 42, N 6. – P. 1030–1038.
91. Hemodynamic changes in hepatic artery after glucose ingestion in healthy subjects and patients with cirrhosis / K. Numata, K. Tanaka, T. Kiba et al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 1998. – Vol. 26, N 3. – P. 137–142.
92. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage / R.J. Groszmann, J. Bosch, N.D. Grace et al. // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 1401–1407.
93. Hemodynamic significance of the paraumbilical vein in portal hypertension: assessment with duplex US / G.H. Mostbeck, G.R. Wittich, Ch. Herold et al. // *Radiology.* – 1989. – Vol. 170, N 2. – P. 339–342.

94. Hemolytic anemia caused by echinocytosis in liver cirrhosis / M.R. Clemens, G. Muller, U. Vegner, H.D. Valler // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1988. – Vol. 113, N 3. – P. 91–95.
95. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis / Y. Sarela, F.M. Mihaimeed, J.J. Batten et al. // *Gut.* – 1999. – Vol. 44, N 5. – P. 749–753.
96. Hepatic arterial resistance after mixed-meal ingestion in healthy subjects and patients with chronic liver disease / K. Numata, K. Tanaka, T. Kiba et al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 1999. – Vol. 27, N 5. – P. 239–248.
97. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics / D. Sacerdoti, C. Merkel, M. Bolognesi et al. // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 108, N 4. – P. 1152–1158.
98. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension / L. Annet, R. Materne, E. Danse et al. // *Radiology.* – 2003. – Vol. 229, N 2. – P. 409–414.
99. Hepatic localization of endotelin-1 in patients with idiopathic portal hypertension and cirrhosis of the liver / P.S. Kamath, H.A. Carpenter, R.V. Lloyd et al. // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6, N 5. – P. 596–602.
100. Huo, T.I. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond / T.I. Huo, S.D. Lee, H.C. Lin // *Liver International.* – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 606–613.
101. Impact of hepatitis B and C virus infection on the clinical prognosis of alcoholic liver cirrhosis / T. Yamanaka, K. Shiraki, S. Nakazaawa et al. // *Anticancer Res.* – 2001. – Vol. 21, N 4B. – P. 2937–2940.

102. Influence of liver fibrosis on hepatic artery Doppler resistance index in chronic hepatitis of viral origin / F. Piscaglia, S. Gaiani, D. Calderoni et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36, N 6. – P. 647–652.
103. Influence of the degree of liver failure on portal blood flow in patients with liver cirrhosis / N. Ljubicic, M. Duvnjak, I. Rotkvic, B. Kopjar // Scand. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 25, N 4. – P. 395–400.
104. Influence of the inversion of the portal/splenic vein diameter in the results of the surgical treatment of schistossomotic portal hypertension / A.A. Ferraz, J.M. Campos, J.G. Jr. de Araújo et al. // Rev. Col. Bras. Cir. – 2011. – Vol. 38, N 1. – P. 35–40.
105. Interobserver variability of ultrasound parameters in portal hypertension / P.M. Sebastianes, D.M. Sales, J.E. Santos et al. // Mem. Inst. Oswaldo. Cruz. – 2010. – Vol. 105, N 4. – P. 409–413.
106. Intrahepatic portosystemic venous shunt: diagnosis by color Doppler imaging / M. Kudo, S. Tomita, H. Tochio et al. // Am. J. Roentgenol. – 1993. – Vol. 88, N 5. – P. 723–729.
107. Intrarenal varices in portal hypertension: demonstration by color Doppler imaging / A. Erden, H. Ozcan, S. Aytac et al. // Abdom. Imaging. – 1996. – Vol. 21, N 6. – P. 549–550.
108. Jaulin, F. Red cell volume in alcoholic cirrhosis / F. Jaulin, P. Senecal, C. Debray // Arch. Fr. Mal. App. Dig. – 1974. – Vol. 63, N 8. – P. 631–637.
109. Kayacetin E, Efe D, Doğan C. Portal and splenic hemodynamics in cirrhotic patients: relationship between esophageal variceal bleeding and the severity of hepatic failure / E. Kayacetin, D. Efe, C. Doğan // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, N 7. – P. 661–667.

110. Lauth, W.W. Index of contractility: quantitative analysis of hepatic venous distensibility / W.W. Lauth, C.V. Greenway, D.J. Legare // *Amer. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260 (Gastrointest. Liver Physiol. 23). – G. 325–332.
111. Lebrec, D. Haemodynamic assessment / D. Lebrec // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 9, N 4. – P. 759–764.
112. Lee, T.H. Recent advances in diagnosis of portal hypertension / T.H. Lee // *Korean J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 56, N 3. – P. 135–143.
113. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit / H. Bell, J. Jansen, E. Kittang et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39, № 9. – P. 858–863.
114. Malde, H.M. Isolated gastric varices: ultrasound detection / H.M. Malde, R.P. Kedar, D. Chadha // *Abdom. Imaging.* – 1993. – Vol. 3. – P. 229–231.
115. Maradona Hidalgo, J.A. Alcoholic liver cirrhosis, portal hypertension, and behavior of different lymphocyte population / J.A. Maradona Hidalgo, J.M. Arribas Castrillo, L. Rodrigo Saez // *Med. Clin. (Barc).* – 1981. – Vol. 76, N 5. – P. 211–213.
116. Model for end-stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease / A. Said, J. Williams, J. Holden et al. // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 897–903.
117. Moriyasu, F. Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow / F. Moriyasu, N. Ban, O. Nishida // *J. Clin. Ultrasound.* – 1986. – Vol. 14. – P. 579–588.
118. Nartin, P.Y. Role of nitric oxide as mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis / P.Y. Nartin, P. Gines, R.W. Schrier // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 533–541.

119. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infection / M. Kobayashi, K. Ikeda, T. Hosaka et al. // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78, N 4. – P. 459–465.
120. Nishihara, K. Relationship between peripheral portal blood flow and liver function in patients with liver cirrhosis: pulsed Doppler ultrasonographic study / K. Nishihara, K. Sakata, T. Yagyu // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 859–864.
121. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver / M.K. Mittal, T.K. Gupta, F.Y. Lee et al. // *Amer. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267, N 3, pt. 1. – G. 416–422.
122. Non-invasive evaluation of liver cirrhosis using ultrasound / N. Goyal, N. Jain, V. Rachapalli // *Clin. Radiol.* – 2009. – Vol. 64, N 11. – P. 1056–1066.
123. Panasiuk, A. Bone marrow failure and hematological abnormalities in alcoholic liver cirrhosis / A. Panasiuk, A. Kemonia // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* – 2001. – Vol. 46. – P. 100–105.
124. Patent paraumbilical vein: anatomic and hemodynamic variants and their clinical importance / C. Morin, M. Lafortune, G. Pomier et al. // *Radiology.* – 1992. – Vol. 185, N 1. – P. 253–256.
125. Pierce M. E., Sewell R. Identification of hepatic cirrhosis by duplex doppler ultrasound value of the hepatic artery resistive index / M.E. Pierce, R. Sewell // *Australas Radiol.* – 1990. – Vol. 34, N 4. – P. 331–333.
126. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and hepatorenal syndrom / K. Moore, J. Wendon, M. Frazer et al. // *N. Eng. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 1774–1778.

127. Portal and splanchnic haemodynamics in patients with advanced post-hepatic cirrhosis and in healthy adults. Assessment with duplex Doppler ultrasound / H. Dinc, A. Sari, H. Resit Gumele et al. // *Acta Radiol.* – 1998. – Vol. 39, N 2. – P. 152–156.
128. Portal blood velocity and portal blood flow in patients with chronic viral hepatitis: relation to histological liver fibrosis / M. Koda, Y. Murawaki, H. Kawasaki, S. Ikawa // *Hepatogastroenterology.* – 1996. – Vol. 43, N 7. – P. 199–202.
129. Portal vein arterialization for hepatic artery thrombosis in liver transplantation: a case report, Doppler-ultrasound aspects, and review of the literature / U. Maggi, S. Camagni, P. Reggiani et al. // *Transplant. Proc.* – 2010. – Vol. 42, N 4. – P. 1369–1374.
130. Portal vein flow rate used as a early predictor of portal vein thrombosis after periesophageal devascularization / Y. Zhang, T.F. Wen, Z.Y. Chen et al. // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2009. – Vol. 47, N 11. – P. 825–828.
131. Portal venous flow and follow-up in patients with liver disease and healthy subjects. Assessments with duplex Doppler / P.J. de Vries, J.B.L. Hoekstra, P. de Hooge, van Hattum // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 172–177.
132. Portalsystemic hemodynamic changes in chronic severe hepatitis B: An ultrasonographic study / Su Zhong-Zhen, Hong Shan, Wei-Min Ke et al. // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 5. – P. 795–799.
133. Postprandial splanchnic hemodynamic response in patients with cirrhosis of the liver: evaluation with "triple-vessel" duplex US / T. Iwao, A. Toyonaga, K. Oho et al. // *Radiology.* – 1996. – Vol. 201, N 3. – P. 711–715.

134. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis / N. Chalasani, T.F. Imperiale, A. Ismail et al. // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94, N 11. – P. 3285–3291.
135. Pre-treatment hemodynamic features involved with long-term survival of cirrhotic patients after embolization of gastric fundal varices / H. Maruyama, H. Okugawa, S. Kobayashi et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2010. – Vol. 75, N 2. – P. 32–37.
136. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients / S. Gaiani, L. Bolondi, S. Li Bassi et al. // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 100, N 1. – P. 160–167.
137. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study / M. Schepke, B. Appenrodt, J. Heller, J. Zielinski et al. // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26. – P. 834–839.
138. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension / A. Berzigotti, V. Rossi, C. Tiani et al. // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 64, N 5. – P. 687–695.
139. Quantitative Doppler evaluation of the splenoportal venous system in various stages of cirrhosis: differences between right and left portal veins / R. Kutlu, I. Karaman, A. Akbulut et al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 2002. – Vol. 30, N 9. – P. 537–543.
140. Qualitative hepatic venous Doppler sonography versus portal flowmetry in predicting the severity of esophageal varices in hepatitis C cirrhosis / W. Gorke, A. Mulla, M. Sebayel et al. // *Am. J. Roentgenol.* – 1997. – Vol. 169, N 2. – P. 511–515.

141. Ralls, P.W. Color Doppler sonography of the hepatic artery and portal venous system / P.W. Ralls // *Am. J. Roentgenol.* – 1990. – Vol. 155. – P. 517–525.
142. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease / S. Maruyama, C. Hirayama, S. Yamamoto et al. // *J. Lab. Clin. Med.* – 2001. – Vol. 138, N 5. – P. 332–337.
143. Reduction of intrahepatic vascular space in the pathogenesis of portal hypertension / S.S. Lee, A. Hagengue, C. Girod et al. // *Gastroenterology.* – 1987. – Vol. 93, N 1. – P. 157–161.
144. Relationship between splanchnic, peripheral and cardiac haemodynamics in liver cirrhosis of different degrees of severity / F. Piscaglia, G. Zironi, S. Gaiani et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 9, N 8. – P. 799–804.
145. Renal involvement in active "juvenile" cirrhosis / H. Silva, E. Hall, K.P. Hill et al. // *J. Clin. Pathol.* – 1965. – Vol. 18. – P. 157–163.
146. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis / H. Hampel, G.D. Bynum, E. Zamora, H.B. El-Serag // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 2206–2210.
147. Roberts, S.E. Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999 / S.E. Roberts, M.J. Goldacre, D. Yeates // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, N 11. – P. 1615–1621.
148. Rockey, D. The cellular pathogenesis portal hypertension: stellate cell contractility, endothelin and nitric oxide / D. Rockey // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25, N 1. – P. 2–5.
149. Role of endotoxaemia in hyperdynamic circulation in rats with extrahepatic or intrahepatic portal hypertension / F.-Y. Lee, S.S. Wang, M.C. Yang et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 11, N 2. – P. 152–158.

150. Role of nitric oxide and endothelin-1 in portal hypertensive rat model / K. Tsugawa, M. Hashizume, S. Migou et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1097–1105.
151. Roles of endothelin-1 and nitric oxide in the mechanism for ethanol-induced vasoconstriction in rat liver / M. Oshita, Y. Takei, S. Kawano et al. // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91, N 4. – P. 1337–1342.
152. Sato, T. Diagnosis of gastric varices and evaluation of the effectiveness of treatment using transabdominal color Doppler ultrasonography / T. Sato, K. Yamazaki, J. Akaike // *J. Ultrasound Med.* – 2009. – Vol. 28, N 9. – P. 1125–1131.
153. Seitz, K. Duplex sonographie der abdominellen und retroperitonealen Gefäße / K. Seitz, R. Kubale. – Weinheim, 1988. – P. 57–127.
154. Sherlock, S. Diseases of the Liver and Biliary System / S. Sherlock, J. Dooley // Tenth Edition Blackwell Science. – 1997. – P. 289–296.
155. Shibayama, Y. On the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis of the liver / Y. Shibayama // *Liver.* – 1988. – Vol. 8. – P. 95–99.
156. Singal, A.K. Duplex Doppler ultrasound examination of the portal venous system: an emerging novel technique for the estimation of portal vein pressure / A.K. Singal, M. Ahmad, R.D. Soloway // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55, N 5. – P. 1230–1240.
157. Straub, P.W. Alcohol and the blood / P.W. Straub // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1985. – Vol. 115, N 49. – P. 1753–1759.
158. Superior mesenteric artery impedance in chronic liver diseases: relationship with disease severity and portal circulation / F. Piscaglia, S. Gaiani, L. Gramantieri et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93, N 10. – P. 1925–1930.

159. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis / G.D. Amico, A. Morabito, L. Pagliaro, E. Marubini // *Dig. Dis. Sci.* – 1986. – Vol. 31, N 5. – P. 468–475.
160. Systematic review: the model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? / E. Cholongitas, G.V. Papatheodoridis, M. Vangeli et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22, N 11. – P. 1079–1089.
161. The interaction between hepatic arterial and portal venous blood flows; simultaneous measurement by transit time ultrasonic volume flowmetry / F. Jakab, Z. Rath, F. Schmal, P. Nagy, J. Faller // *Hepatogastroenterology.* – 1995. – Vol. 42, N 1. – P. 18–21.
162. The relationship of endoscopy, portal Doppler ultrasound flowmetry, and clinical and biochemical tests in cirrhosis / S. Siringo, L. Bolondi, S. Gaiani et al. // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 20, N 1. – P. 11–18.
163. The value of Doppler-ultrasonography and laboratory tests as non-invasive predictors of the presence of esophageal varices in patients with chronic liver disease / S.W. Jeon, C.M. Cho, W.Y. Tak et al. // *Korean J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 48, N 3. – P. 180–187.
164. Thrombocytopenia, splenomegaly, and portal blood flow in patients with liver transplants / D. Eyraud, B. Granger, C. Ionescu et al. // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 10. – P. 1002–1008.
165. Tsugawa, K. Hepatic venous resistance site in the dog: localization and validation of intrahepatic pressure measurements / K. Tsugawa, D.J. Legare, W.W. Lutt // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 65. – P. 352–359.
166. Types of anaemia in patients with cirrhosis at the Yalgado Ouedraogo hospital centre of Ouedraogou (Burkina Faso) / E.W. Nacoulma, S. Zongo, Y.J. Drabo, A. Bougouma // *Sante.* – 2007. – Vol. 17, N 2. – P. 87–91.

167. Viral liver cirrhosis: natural course, pathogenesis and clinical implication of the complications / P. Gentilini, G. Laffi, G. La Vitta et al. // *Ann. Ital. Med. Int.* – 1996. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. 23S–29S.
168. What are the implications of the spontaneous spleno-renal shunts in liver cirrhosis? / G. Tarantino, V. Citro, P. Conca et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 24, N 9. – P. 89–94.
169. Wolf, D.C. Cirrhosis [Electronic resource] / D.C. Wolf // *eMedicine Gastroenterology.* – Electronic data. – 2008. – Mode of access : <http://www.emedicine.medscape.com/article/185856-overview>
170. Yeung, E. The management of cirrhotic ascites [Electronic resource] / E. Yeung, F.S. Wong // *Medscape General Medicine.* – Electronic data. – 2002. – Vol. 4, N 2. – Mode of access : <http://www.medscape.com/viewarticle/442364>.