

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

**“Затверджено”**  
на засіданні кафедри  
внутрішньої медицини №1  
**Завідувач кафедри**  
Професор Скрипник І.М.

\_\_\_\_\_  
Протокол № 2 від 15.09.2016 р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ  
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ  
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Основи внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	Основи діагностики, лікування та профілактики хвороб органів травлення
<i>Тема заняття</i>	<b>Цирози печінки</b>
<i>Курс</i>	IV
<i>Факультет</i>	Медичний №1,2

Полтава 2016 р.

**1. Актуальність теми.** Цироз печінки — хронічні прогресуючі захворювання, що характеризуються поразкою як паренхіми, так і строми органу з дистрофією печінкових кліток, вузловою регенерацією печінкової тканини, розвитком сполучної тканини, дифузною перебудовою часточкової структури і судинної системи печінки.

Від цирозу печінки гине в світі до 300 тисяч чоловік в рік. Найчастіше виникає у віці від 40 до 50 років. До групи ризику входять особи, що перенесли раніше захворювання печінки (найчастіше вірусні гепатити) і алкоголіки. Вживання 60 мл чистого етанолу в день у чоловіків і 20 мл - у жінок щодня через 5-10 років приведе до розвитку цирозу печінки.

### 1. Конкретні цілі.

- Навчитися аналізувати скарги і анамнез хворого з цирозом печінки.
- Научитися розпізнавати клінічні симптоми цирозу печінки на прикладі хворим, що займається.
- Навчитися розпізнавати дані лабораторного дослідження хворого цирозом печінки.
- Навчитися розпізнавати дані сканування печінки.
- Навчитися розпізнавати дані ультразвукового дослідження печінки.
- Навчитися класифікувати циррози печінки згідно сучасної класифікації.
- Навчитися трактувати ускладнення циррозів печінки.
- Скласти план обстеження і лікування хворого цирозом печінки.
- Навчитися класифікувати гепатопротектори залежно від їх механізму дії.
- Навчитися виписувати і застосовувати основні медикаментозні засоби при різних циррозах печінки.

### 3. Базовий рівень підготовки.

Назва попередньої дисципліни	Одержані навички
Нормальна анатомія	Застосувати знання анатомії печінки.
Нормальна фізіологія	Використовувати знання фізіологічних основи функцій печінки.
Патологічна фізіологія.	Використовувати знання патофізіологічних механізмів тих, що виникають при патології печінки.
Патологічна анатомія	Використовувати знання анатомічних змін, які можуть стати причиною циррозів печінки.
Гістологія	Використовувати знання гістологічних змін, які можуть стати причиною циррозів печінки.
Пропедевтика внутрішніх хвороб	Використовувати знання фізикального обстеження печінки і трактування основних досліджень функцій печінки.

### 4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

Повторити схему обстеження хворого.

Повторити послідовність збору анамнезу.

Вивчити послідовність проведення загального обстеження.

Вивчити характеристики загального огляду в нормі, механізми, що лежать в їх основі.

Вивчити патологічні зміни, які виявляються під час обстеження, механізми їх виникнення.

В робочий зошит виписати основні терміни, параметри та їх визначення.

**4.1. Перелік основних термінів і параметрів, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття.**

<b>Термін</b>	<b>Визначення</b>
Макронодулярний цироз печінки	Цироз, при якому розмір вогнищ регенерації тканин печінки перевищує один сантиметр. Така морфологічна форма цирозу найчастіше розвивається після перенесеного гепатиту.
Біліарний цироз печінки	Розвивається при пошкодженні або тривалій обструкції жовчних шляхів, які приводять до порушення виділення жовчі, загибелі гепатоцитів і прогресуючому фіброзу.
Мікронодулярний цироз печінки	Цироз, при якому розмір вогнищ регенерації печінкової тканини не перевищує одного сантиметра. Цей вид цирозу розвивається в основному у хворих алкоголізмом.
Портальна гіпертензія	Синдром підвищеного тиску в системі комірної вени, викликаного порушенням кровотоку в портальних судинах, печінкових венах і нижній порожнистій вені.
Печінкова енцефалопатія	Комплекс часто оборотних в початковій і необоротних в кінцевій стадії психічних і нервово-м'язових порушень, обумовлених важкою печінковою недостатністю.
Гіперспленізм	Надмірне руйнування селезінкою клітинних елементів крові, що клінічно виявляється зниженням числа еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів в циркулюючій крові.
Гепатопротектори	Комплексні препарати в основному рослинного походження, призначені для підвищення стійкості печінки до токсичних дій, сприяючи відновленню її функцій (зокрема що втрачаються при цирозі, хронічній алкогольній поразці і ін.), нормалізуючі або такі, що підсилюють активність ферментів кліток печінки.

**4.2. Теоретичні питання до заняття.**

- Назвіть основні причини циррозів печінки.
- Які анатоμο-морфологічні зміни виникають при циррозах печінки.
- Класифікація циррозів печінки.
- Основні клінічні синдроми при циррозах печінки.
- Механізм виникнення портальної гіпертензії.
- Клінічна симптоматика
- Механізм виникнення геморагічного синдрому при циррозах печінки.
- Механізм виникнення і клініка гіперспленізму.
- Порушення обміну білірубину і клініка холестазу.
- Порушення білкового обміну при циррозах печінки.

- Порушення обміну вуглеводів при циррозах печінки.
- Ускладнення, що виникають при циррозах печінки.
- Механізм виникнення і клінічна картина печінкової енцефалопатії.
- Лікування циррозів печінки.
- Механізми і побічні дії препаратів.
- Лікування печінкової енцефалопатії.

#### 4.3. Практичні завдання, які виконуються на занятті.

1. Обстеження хворих з різними циррозами печінки.
2. Інтерпретація лабораторних даних тих, що відображають порушення обміну білірубину.
3. Інтерпретація лабораторних даних білків, що відображають порушення обміну.
4. Інтерпретація лабораторних даних жирів, що відображають порушення обміну.
5. Інтерпретація лабораторних даних вуглеводів, що відображають порушення обміну.
6. Інтерпретація лабораторних даних ферментів, що відображають порушення обміну.
7. Інтерпретація лабораторних даних тих, що відображають порушення дезинтоксикаційної функції печінки.
8. Інтерпретація даних сканування печінки.
9. Інтерпретація даних ультразвукового дослідження печінки.
10. Відробіток схеми надання першої допомоги при кровотечі з вен стравоходу і шлунку.
11. Виписка рецептів препаратів для лікування циррозів печінки.

#### 5.Содержание теми.

##### Етіологія циррозів печінки.

1. *Вірусні гепатити В, З, D, E, G, F, цитомегаловірусний і ін.* є за даними епідеміологічних і серологічних досліджень, причиною 25—75% випадків цирозу печінки, який раніше вважали криптогенним.
2. *Алкогольний цироз печінки* (застаріла назва — цироз Лаеннека) Цироз печінки може розвинути не тільки у хворого алкоголізмом, але і у будь-якої людини, що регулярно вживає алкоголь; вид спиртного напою при цьому практично не грає ролі, важливі тільки кількість алкоголю і тривалість його вживання. В цілому, чим більша добова доза алкоголю, тим швидше розвивається цироз. Швидкість метаболізму етанолу визначається генетично, але у хворих і членів їх сімей не знайдено ніяких метаболічних порушень, які могли б викликати підвищену сприйнятливості до токсичної дії етанолу. Багато хворих алкоголізмом харчуються нерационально (дефіцит білків, вітамінів). Саме по собі це не приводить до цирозу, але в поєднанні з вживанням алкоголю може підсилювати пошкодження печінки. Оскільки цироз печінки розвивається лише у 10—15% хворих алкоголізмом, в пошкодженні печінки, мабуть, грають роль і інші чинники. У жінок алкогольні ураження печінки, як правило, розвиваються при вживанні менших доз алкоголю. Це може бути пов'язано з дією гормональних механізмів і меншою швидкістю метаболізму етанолу у жінок у зв'язку з нижчою активністю алкогольдегідрогенази в слизистій шлунку. У розвитку алкогольного цирозу печінки беруть участь імунні механізми.
3. *Криптогенним* називають цироз в цьому випадку, коли не вдається встановити причину крупноузлового цирозу печінки (у 10% хворих).
4. *Кардіогенний* цироз розвивається при пошкодженні гепатоцитів в результаті тривалого

венозного застою в печінці при важкій хронічній правошлуночкової недостатності. На відміну від гострого венозного застою в печінці при гострій серцевій недостатності і від ішемічного

гепатиту («шокова печінка»), який розвивається при артеріальній гіпотонії в результаті зниження печінкового кровотоку, для серцевого цирозу печінки, як і для будь-якого іншого, характерні виражений фіброз і утворення вузлів регенерації.

5. *Цироз унаслідок інфекційних і паразитарних захворювань*: бруцельоз, эхинококкоз, шистосомози, токсоплазмоз.

6. *Спадкові порушення обміну речовин*: недостатність  $\alpha$ 1-трипсину, синдром Фанконі, галактоземія, хвороба Гоші, гликогенози, гемохроматоз, нестерпність фруктози, тирозинемія, хвороба Вільсона-Коновалова.

7. *Лікарські речовини* (изониазид, метотрексат, метилдофа, пероральні контрацептиви, оксифенизатин, пергексилін, пирролидизинові алкалоїди), і інші *токсичні з'єднання* (з'єднання миш'яку, фосфору, хлоровані вуглеводні).

8. *Аутоімунний цироз* (первинний біліарний) частіше розвивається у молодих жінок.

9. *Поразка всередині і позапечінкових жовчних шляхів*.

10. *Інші* можливі причини: хвороба Крону і неспецифічний виразковий коліт, муковісцидоз,

цукровий діабет, реакція «трансплантат проти господаря», єюноилеоанастомоз, саркоїдоз, обструкція венозного відтоку (синдром Бадда-Киарі).

## **Патогенез .**

Розвиток сполучної тканини у вигляді тяжей і рубців, які змінюють нормальну архітекtonіку печінки, веде до здавлення її судин, порушення нормального кровопостачання печінкових кліток; гіпоксія ж сприяє подальшим порушенням нормального протікання окислювально-відновних ферментних реакцій в печінковій тканині, підсилює дистрофічні зміни і, сприяючи прогресуванню процесу, створює порочний круг. Продукти некробіотичного розпаду гепатоцитів сприяють регенераторним процесам, а також розвитку запальної реакції. У прогресуванні цирозов вірусної етіології, мабуть, велике значення має перси-стирование вірусу гепатиту в організмі хворого. Одночасно із здавленням печінкових судин вузликами регенеруючої печінкової паренхіми і соединительнотканними тяжами збільшується число анастомозів між розгалуженнями комірної і печінкової вен, а також печінковою артерією, що полегшують місцевий внутрішньопечінковий кровообіг. Разом з тим кров по цих анастомозах йде в обхід печінкової паренхіми, що збереглася, що різко погіршує її кровопостачання і може приводити до нових ішемічних некрозів, вторинних колапсів, тобто до прогресування цирозу.

У прогресуванні хронічних захворюванні-печінці і розвитку цирозу мають значення також імунні порушення, що виявляються в придбанні деякими зміненими білками гепатоцитів антигенних властивостей і подальшому виробленні до них аутоантитіл. Комплекси антиген — антитіло, фіксуючись на гепатоцитах, викликають їх подальше ураження.

## **Класифікація**

### **I. Етіологія**

1. Вірусний (В,С, D, G, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барра, інші вірусні, мікст-інфекції)
2. Токсичний
  - алкогольний
  - лікарський (аміадорон, метотрексат, 6-меркаптопурин, ацетамінофен)

- хронічна інтоксикація гепатотропними отрутами (чотирихлористий вуглець, фосфор)

### 3. Генетично детермінований

- гемахроматоз
- хвороба Вільсона–Коновалова
- муковісцидоз (кістозний фіброз)
- тирозинемія, тирозиноз
- спадкова непереносимість фруктози,
- дефіцит  $\alpha$ 1-антитрипсину
- галактоземія
- глікогенози

### 4. У результаті неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП)

### 5. Біліарний

- первинний
- вторинний

### 6. Судинний

- застійний (внаслідок венозного застою в печінці при СН, констриктивний перикардит)
- венооклюзивний (флебопортальний - внаслідок хронічного тромбозу ворітної вени)
- синдром Бадда-Кіарі

### 7. Криптогенний цироз.

## II. Характер перебігу захворювання

1. Швидкопрогресуючий
2. Повільнопрогресуючий

## III. Клінічна стадія захворювання

(за критеріями Чайльд-П'ю-Child-Pugh \* - гіпоальбумінемія, зниження протромбінового індексу, гіпербілірубінемія, печінкова енцефалопатія, асцит)

1. А – компенсований
2. В – субкомпенсований
3. С – некомпенсований

## IV. Морфологія

1. Мікронодулярний (дрібновузловий – вузли 1-3 мм)
2. Макронодулярний (великовузловий – вузли – більше 3 мм)
3. Змішаний (дрібновузловий)
4. Неповний (септальний)

## V. Ускладнення

1. Гострі кровотечі
  - із варикозно-розширених вен стравоходу
  - із варикозно-розширених вен ректального сплетення
  - шлункові кровотечі внаслідок портальної гастропатії
2. Печінкова енцефалопатія ( О, I, II, III стадії, кома)
  - латентна - не має клінічних проявів
  - I стадія – сплутана свідомість, порушення настрою або поведінки, психометричні

дефекти;

- II стадія - сонливість, неадекватна поведінка;
- III стадія - ступор, проте хворий може говорити і виконувати прості команди; дизартрія;

виражена сплутана свідомість;

- IV стадія - кома; контакт з хворим неможливий.

### 3. Печінкова недостатність

- фульмінантна
- гостра
- підгостра

### 4. Асцит

### 5. Інфекційні ускладнення

- спонтанний бактеріальний перитоніт
- інфекції дихальних шляхів
- інфекції сечової системи
- сепсис

#### 6. Анемія

- постгеморагічна (гостра, хронічна)
- гемолітична

#### 7. Тромбоз ворітної вени

#### 8. Гепаторенальний синдром

- 1 тип (швидкопрогресуючий)
- 2 тип повільнопрогресуючий)

#### 9. Портопультмональна гіпертензія

#### 10. Гепатопультмональний синдром

#### 11. Циротична кардіоміопатія

#### 12. Ендокринна дисфункція

#### 13. Коагулопатичний синдром

#### 14. Гіперспленізм

#### 15. Гепатоцелюлярна карцинома.

### \* Оцінка тяжкості цирозу печінки за критеріями Чайльд-П'ю—Child-Pugh

Показник	Бал (оцінка)		
	1	2	3
Білірубін	< 2.0 мг% (< 34 мкмоль/л)	2-3 мг% (34-51 мкмоль/л )	>3 мг% (>51 мкмоль/л )
Альбумін	3,5 г% (>35 г/л)	3-3.5 г% (28 –35 г/л)	< 3 г% (< 28 г/л)
Протромбін	60-80%	40-58%	< 39%
Асцит	-	Невеликий контрольований	Великий, рефрактерний
Печінкова енцефалопатія	-	1-2 стадія	3-4 стадія

Клас цирозу:

сума балів 5-6 відповідає класу А

сума балів 7-9 – класу В

сума балів 10-15 - класу С

### Клінічна картина

Клініка залежить від виду цирозу, стадії хвороби (компенсована або декомпенсована) і ступеня активності патологічного процесу в печінці.

Основними клінічними ознаками цирозу печінки, що дозволяють відрізнити його від гепатитів і інших уражень цього органу, є: 1) наявність збільшеної щільної печінки і селезінки (у випадках, що далеко зайшли, розміри печінки можуть бути зменшені), 2) асцит і інші ознаки портальної гіпертензії і 3) так звані печінкові стигми, особливо шкірні печінкові «зірочки» (телеангіоектазії).

При різних варіантах цирозу болю виникають у області печінки, в підкладковій області або по всьому животу, мають тупий ниючий характер, посилюються після їжі, особливо жирної, рясного пиття і фізичної роботи. Причиною болів звичайно є збільшення печінки і розтягування капсули, поява вогнищ некрозу, близько розташованих до капсули, і реактивне залучення в процес близько розташованих ділянок печінкової капсули.

При циррозах печінки звичайні диспепсичні явища у вигляді зниження апетиту до повної анорексії (частіше при алкогольному цирозі), тяжкість в підкладковій області після їжі, подташнівания, метеоризму і розладу стільця (особливо пронос після їди жирної), рідко— вираженої нудоти і блювоти, що обумовлено головним чином порушенням секреції жовчі і супутньою дискінезією жовчних шляхів або алкогольним гастроентеритом. Виражений метеоризм іноді супроводжується дистензійними болями в животі, звичайно короткочасними нападами. Частими скаргами хворих цирозом печінки є зниження працездатності, загальна слабкість, швидка стомлюваність і безсоння.

Циррози печінки, особливо постнекротичні і біліарні, часто супроводжуються субфебрильною температурою тіла. Лихоманка буває в більшості випадків неправильного, рідше хвилеподібного типу. Деякі автори розцінюють лихоманку як прояв прогресуючого некрозу гепатоцитів і активності процесу, з цих позицій підвищення температури тіла може розглядатися як несприятливий симптом. Підвищення температури може бути також слідством і висхідного холангіту (при вторинному біліарному цирозі).

Схуднення особливо характерне для хворих цирозом печінки з вираженою портальною гіпертензією, причому воно досягає різкого ступеня при стадії захворювання, що далеко зайшла. Зовнішній вигляд таких хворих типовий: змарніла особа з сірим субиктеричним кольором шкіри, з яскравими губами і мовою, еритемою скуластої області, тонкими кінцівками і збільшеним животом (за рахунок асцитів і збільшення печінки і селезінки), з розширеними венами переднебокових поверхонь грудної і черевної стінки і набряками ніг. Виснаження пов'язане з порушеннями травлення і всмоктування в шлунково-кишковому тракті, порушенням синтезу білка в ураженій печінці.

Жовтяниця при постнекротичному і портальному циррозах може бути проявом гепатоцелюлярної недостатності, пов'язаної з дистрофічними процесами і некрозами печінкових кліток. Раніше всього жовтяниця виявляється на склерах очей, м'якому небі і нижній поверхні мови. Потім забарвлюються долоні, підшви і, нарешті, вся шкіра. Жовтяниця звичайно протікає з неповним знебарвленням калу і присутністю жовчі в дуоденальному вмісті, нерідко супроводжується шкірним свербінням, яке може бути і при її відсутності. У цих випадках огляд може виявити множинні сліди расчесов на шкірі кінцівок, живота, поясниці, в пахвових областях і між пальцями; расчесы можуть піддаватися інфікуванню і нагноєнню.

При цирозі печінки, що виник в результаті масивних некрозів печінкової паренхіми, в період загострення хвороби жовтяниця набуває особливого прогностичного значення: вона значительна в тому випадку, якщо процес деструкції печінкових кліток перевищує їх здатність до регенерації і служить показником поганого прогнозу. При портальному цирозі жовтяниця не є раннім симптомом і звичайно не різко виражена. При біліарному цирозі жовтяниця має риси механічної, з блідим, але не повністю знебарвленим калом і темною сечею. Вона звичайно більш виражена, чим при інших формах цирозу, і її інтенсивність визначається ступенем обструкції жовчних проток. При тривалому перебігу захворювання унаслідок накопичення в шкірі білірубіну і переходу його в биливердин шкіра хворого набуває зеленуватого відтінку. У ряді випадків при біліарному цирозі може спостерігатися бурий відтінок шкіри, обумовлений накопиченням в ній меланіну. При цій формі цирозу жовтяницю супроводжує болісне шкірне свербіння, яке у ряді випадків з'являється дуже рано і може існувати у хворих первинним біліарним цирозом як єдина ознака хвороби протягом багатьох місяців і навіть років.

При огляді хворого в більшості випадків можна виявити печінкові ознаки, деякі з яких настільки характерні, що їх відсутність вставить під сумнів діагноз захворювання.

1. Судинні «зірочки» («павуки») — шкірні артеріовенозні анастомози, що спостерігаються у переважній більшості хворих цирозом і що у ряді випадків з'являються за декілька років до виражених симптомів цього захворювання. Вони є шкірами, що злегка підносяться над поверхнею, ангіоми, від яких променеподібно розгалужуються дрібні судинні гілочки. Розмір їх коливається від шпилькової головки до 0,5—1 см в діаметрі. При тиску пальцем або склом

на судинну «зірочку» вона блідне унаслідок відтоку крові, при припиненні тиску спостерігається швидке заповнення телеангіоектазії, що походить з центру кнаружи. Найчастіше судинні «зірочки» розташовуються на шкірі верхньої частини тулуба; на шиї, особі, плечах, кистях і спині, рідше на слизистих оболонках носа, рота і глотки; дуже рідко вони виявляються на нижній половині тулуба. Судинні «зірочки», розташовані в слизистій оболонці носа, часто є джерелом носових кровотеч. Іноді шкірні судинні зірочки спостерігаються у вагітних, дуже рідко одну або дві зірочки можна виявити у абсолютно здорових людей. Припускають, що поява судинних зірочок пояснюється підвищеною кількістю циркулюючого в крові естрогену, що не руйнується з належною швидкістю в ураженій печінці.

2. Еритема долонь (печінкові долоні) — розлите яскраво-червоне дифузне забарвлення долонь або обмежена областями тенара і гіпотенара долоні і подушечками пальців; долоні звичайно теплі. На стопах подібна еритема виявляється рідше. Вважають, що причиною еритеми є множинні артеріовенозні шунти, що розвиваються в шкірі при циррозах печінки.

3. Червоні блискучі губи, червона слизиста оболонка рота, червона печінкова, лакована, малинова мова виявляються у багатьох хворих цирозом печінки.

4. Ознаки гормональних розладів. У чоловіків виникають гінекомастія і інші жіночі статеві ознаки, що обумовлено порушенням обміну естрогену у зв'язку із захворюванням печінки і надмірним змістом їх в крові. На тлі тривало існуючого цирозу печінки нерідко розвивається імпотенція і тестикулярна атрофія. У жінок часто спостерігаються порушення менструального циклу (аменорея), порушується дітородна функція. Рідше спостерігаються менорагії, але вони можуть бути обумовлені не стільки гормональними порушеннями, скільки властивим циррозам печінки геморагічним діатезом. Іноді хворий цирозом печінки може виглядати інфантильним, особливо якщо захворювання виникло в дитинстві або ранній юності.

5. Ксантоматозні бляшки на шкірі: жовтувато – коричневі бляшки, частіше розташовані на століттях (ксантелазми), іноді на долонях, а також на грудях, спині, колінах (ксантоми), спостерігаються у хворих біліарним цирозом печінки. Появу їх пов'язують з підвищенням рівня ліпідів і холестерину в крові і місцевим внутрішньошкірним відкладенням холестерину. Ксантоматоз не є строго специфічним симптомом, він спостерігається також при інших захворюваннях, що супроводжуються порушенням обміну, холестерину.

Збільшення печінки виявляється у більшості хворих цирозом печінки, що сформувався. Воно може бути рівномірним або з переважним збільшенням тільки правої або лівої частки. Печінка звичайно щільна, безболісна або слабоболезненная, з гладкою, рідше — нерівною поверхнею, з гострим і твердим краєм. У кінцевій стадії цирозу в більшості випадків печінка зменшується в розмірах і нерідко її не вдається пальпувати.

Збільшення, співдружності селезінки (гепатолієнальний синдром), спостерігається у більшості хворих. Воно є дуже важливою ознакою, підтверджуючою цей діагноз, і дозволяє нерідко відрізнити цироз від хронічного гепатиту і інших захворювань печінки. Розміри селезінки можуть бути різними, іноді вона займає всю ліву половину живота. Збільшення селезінки часто супроводжується посиленням її діяльності («гіперспленізм»), обумовленої підвищенням функції ретикулоендотеліальної системи і анемією, що виявляється, лейкопенією і тромбоцитопенією в результаті гальмування кістковомозкового кровотворення. У меншій мірі, чим при інших формах захворювання, збільшення селезінки спостерігається при біліарному цирозі печінки.

Портальна гіпертонія більшою чи меншою мірою може спостерігатися при різних формах цирозу печінки, але особливо вона характерна для портального цирозу. Виникнення цього синдрому обумовлене органічним порушенням внутрішньопечінкового кровообігу в результаті обструкції венозного відтоку вузлами-регенератами і утворенням сполучнотканинних перегородок з тим, що запустіває більшої частини синусоидов. Унаслідок вказаних причин створюється перешкода відтоку крові з печінки, значно підвищується портальний тиск — до 400—600 мм вод. ст. (у нормі не перевищує 120—150 мм вод. ст.). Протягом тривалого

часу порушення портального кровообігу можуть бути компенсовані розвитком анастомозів. Існує декілька портокавальних анастомозів.

1. Гемороїдальні венозні сплетення, через які здійснюється повідомлення між нижніми брыжеечными венами і гемороїдальними венами, що впадають в нижню порожнисту вену. При портальній гіпертонії розвивається варікозне розширення вен гемороїдального сплетення; розрив або травматичне пошкодження варікозних вузлів нерідко є причиною кровотеч з прямої кишки.

2. У зоні стравохідно-шлункового сплетення — обхідний шлях з комірної вени через коронарну вену шлунку в стравохідне сплетення і полунепарну вену у верхню порожнисту вену. При вираженій портальній гіпертонії в нижній частині стравоходу утворюються значні варікозні вузли, пошкодження стінки яких може служити причиною профузного стравохідно-шлункової кровотечі у вигляді кривавої блювоти. Варікозне розширення вен стравоходу можна визначити при рентгенологічному дослідженні стравоходу і шлунку із застосуванням контрасту (суспензії сульфату барію), а також при езофагогастроскопії.

3. У системі припупкових вен, анастомозуючих з венами черевної стінки, що несуть кров у верхню і нижню порожнисті вени. При портальній гіпертонії розширені вени навколо пупка (до 1 см в діаметрі і більш), розходившись > в різні боки, утворюють своєрідну картину, звану головою медузи – *caput Medusae*.

Таким чином, варікозне розширення вен стравоходу (і кардіального відділу шлунку), гемороїдальних вен, *caput Medusae* складають тріаду, характерну для портальної гіпертонії. Четвертою, найбільш характерною ознакою портальної гіпертонії є асцит. Іноді асцит може бути першим проявом портального цирозу, хоча частіше він з'являється у вираженій стадії хвороби. При інших варіантах цирозу асцит також може виникнути, але лише в пізній стадії хвороби (частіше спостерігається при змішаному цирозі). Основне значення в розвитку асциту має портальна гіпертонія. Крім того, мають значення характерна для циррозів гіпоальбумінемія, що веде до зниження онкотичного тиску плазми, а також вторинний гіперальдостеронізм.

Геморагічний синдром зустрічається приблизно у половини хворих цирозом печінки. Масивні кровотечі з розширених вен стравоходу і шлунку, а також гемороїдальних вузлів обумовлені підвищеним тиском в цих венах, стоншуванням їх стінок або травмуванням їх. Вони характерні для портального цирозу. Повторні носові кровотечі можуть бути однією з початкових ознак цирозу печінки. Повторні кровотечі з носа, маткові кровотечі, шкірні геморагії обумовлені порушеннями здатності згущуватися крові в результаті порушення участі печінки у виробленні деяких чинників згортання. Вони з'являються при декомпенсованому цирозі. Останнім часом звертають увагу на характерні для цього захворювання порушення гемодинаміки. При цирозі печінки відмічені високий серцевий викид, підвищений пульсовий тиск. Гемодинамічні циркуляторні розлади нагадують такі при вагітності і, як припускають, обумовлені підвищеним вмістом в крові естрогену.

Лабораторні дослідження крові звичайно виявляють анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію і підвищення СОЕ. Особливо важкі гіпохромні анемії спостерігаються після кровотеч. Анемія з помірним макроцитозом може бути також слідством гіперспленізму. У окремих випадках розвивається мегалобластическая анемія унаслідок дефіциту вітаміну В12.

При мелкоузловом (портальному) і крупноузловом (постнекротичному) циррозах рівень білірубіну сироватки крові досягає значного ступеня лише в кінцевій стадії хвороби. Звичайно підвищується вміст в крові кон'югированной фракції білірубіну не тільки при збільшеній, але ще і при нормальній концентрації загального білірубіну. В результаті порушення з'єднання білірубіну в печінковій клітці з глюкуроновою кислотою, а також посиленого внутріклітинного гемолізу в сироватці крові підвищується зміст і вільного білірубіну.

Особливо високий ступінь гіпербілірубінемії може спостерігатися при біліарному цирозі, при якому рівень білірубину може досягати 255—340 мкмоль/л, підвищуючись переважно за рахунок зв'язаного білірубину.

У сечі виявляється у великих кількостях уробілін, при вираженій жовтяниці — і білірубін. Кількість стеркобіліна в калі зменшується.

Про порушення функції, виділення печінки, свідчить затримка в крові бромсульфалеїна або вофавердіна при внутрішньовенному їх введенні, а також сповільнене виділення цих речовин з жовчю.

Поразка печінкових кліток виявляється змінами білкових показників: зниженням концентрації сироваткових альбумінів і гіперглобулінемій, що призводить до зниження альбумін-глобулінового коефіцієнта. Особливо підвищується концентрація глобулінів гамми, що зв'язується з проліферацією кліток ретикулогистиоцитарної системи і розвитком аутоімунних процесів. В період ремісії всі ці зміни стають менш вираженими. При біліарному цирозі вміст загального білка в крові не змінюється, але нерідко підвищується вміст глобулінів гамми, а також ліпідів і холестерину в крові, особливо при вторинному біліарному цирозі. Диспротеїнемія, що виникає при циррозах печінки, особливо зменшення вмісту в сироватці альбумінів, порушує стійкість колоїдів крові, що дозволяє широко використовувати в діагностиці уражень печінки різноманітні так звані флоккуляційні (осадкові) проби. Це проби з сулемою (Таката—Ара, Грінстеда і Гросса), з сульфатом цинку, кадмієм, йодом, тимоловою, а також золотоколлоїдальна. Більшою мірою ці широко використовувані (особливо тимолова) проби корисні, проте не для діагностики цирозу, оскільки спостерігаються і при інших захворюваннях, що протікають з диспротеїнемією, а для контролю за динамікою процесу. При загостренні цирозу знижується активність холіноестерази сироватки, підвищується активність сироваткових аминотрансфераз, при біліарному цирозі наголошується високий вміст в сироватці крові лужної фосфатази. Іноді спостерігаються інсулінорезистентність і порушення толерантності до глюкози, рідше — цукровий діабет.

Змінюється баланс електролітів. Печінкова недостатність може супроводжуватися гіпервентиляцією і респіраторним алкалозом. Недостатнє надходження магнію і фосфату з їжею і їх посилене виведення з сечею можуть привести до гіпомагніємії і гіпофосфатемії. Асцит і гіпонатріємія розведення приводять до гіперальдостеронізму, посиленню екскреції калія і, іноді, до гіпокаліємії. У таких хворих нерідко спостерігається преренальна ОПН.

Проявом порушення функції печінки при цирозі є зниження вмісту в сироватці крові протромбіну і фібриногена, синтез якої здійснюється печінковими клітками; звичайно збільшується антитромбинова активність плазми, знижується її загальна коагулююча активність. Зміна цих показників згортаючої і протизгортаючої систем крові відображає характерну для циррозів печінки схильність до геморагічного діатезу.

У діагностично складних випадках вдаються до лапароскопії і черезшкірної біопсії печінки. Ці інструментальні методи дають можливість виявити і характерні морфологічні ознаки кожного з варіантів цирозу печінки. Сканування печінки дозволяє визначити її розміри, стан поглиняльної функції печінки, а також визначити супутнє збільшення селезінки. Для діагностики цирозу широко використовується ехографія, що також дозволяє визначити розміри печінки і селезінки, їх структуру.

Рентгенологічний метод дослідження дозволяє виявити розширення вен стравоходу. У худорлявих людей при метеоризмі іноді під час рентгеноскопії можна побачити тінь збільшеної печінки і селезінки.

Хоча при різних морфологічних варіантах цирозу всі з перерахованих симптомів можуть бути більшою чи меншою мірою виражені, проте в «чистих» випадках спостерігається переважання визначених з них. Так, при мікровузловому портальному цирозі печінки в клінічній картині захворювання більшою мірою домінують симптоми портальної гіпертонії, ознаки функціональної недостатності печінки розвиваються лише в найпізнішому періоді хвороби. Для макронудулярного (постнекротичного) цирозу печінки характерніші порівняно рано виникаючі ознаки печінкової недостатності. Найбільш виражена слабкість, нерідко спостерігаються явища геморагічного діатезу, значні зміни визначаються при біохімічному дослідженні сироватки крові (гіпопротромбінемія, гіпофібриногенемія і т. д.). Печінка звичайно різко не збільшена або навіть зменшена в розмірах. Для біліарного цирозу печінки найбільш типовим симптомом при задовільному загальному стані хворого є хронічна жовтяниця з вираженим шкірним свербінням, нерідко з високою температурою тіла, що іноді супроводжується ознобами. Підвищено вміст лужної фосфатази в крові, холестерину. На відміну від інших варіантів циррозів печінки рідше спостерігаються значна спленомегалія, синдром портальної гіпертонії, судинні «зірочки». Всі ці зміни якщо і розвиваються, то лише в пізній стадії хвороби.

### **ПЕРЕБІГ**

Циррози печінки звичайно мають тенденцію до прогресування. Проте в одних випадках прогресування хвороби відбувається швидко і впродовж декількох років приводить хворого до загибелі хворого — активний прогресуючий процес. Нерідко він характеризується чергуванням періодів загострення (з більшою вираженістю морфологічних і біохімічних змін) і періодів ремісій, коли самопочуття хворого і багато клінічних і лабораторних показників значно поліпшуються. У інших випадках наголошується і сповільнений перебіг хвороби (десятки років) з нерізко вираженими ознаками активності — неактивний цирроз. Ремісії можуть бути дуже тривалими роками, періоди загострення хвороби чітко не диференціюються або виникають рідко (після значних порушень в дієті, на тлі важких інфекційних захворювань і ін.).

Розрізняють також циррози компенсовані і декомпенсовані. При компенсованому цирозі печінки скарги можуть бути відсутніми або він може протікати з незначними симптомами і бути виявлений при випадковому обстеженні на підставі збільшення печінки і селезінки, наявності печінкових «знаків». Зміни лабораторних показників також незначні: наголошується гіпергаммаглобулінемія, помірне пониження поглинювальної і екскреторної функцій печінки, підвищення СО<sub>2</sub>.

Декомпенсація цирозу характеризується різким зниженням працездатності, загальною слабкістю, безсонням, посиленням диспепсичних явищ, втратою маси тіла, помірною лихоманкою, появою печінкового запаху з рота. З'являється або посилюється жовтяниця, шкіра може бути не тільки желтушна, але, і пігментована за рахунок підвищеного відкладення меланіну. Спонтанно виникають крововиливи в шкірі і носові кровотечі. Наголошується тенденція до зниження артеріального тиску. Швидко розвивається асцит, якому передують виражений метеоризм. Печінка частіше або трохи збільшена, з щільним краєм, або різко зморщена і не пальпується. Селезінка збільшена. Дані лабораторних досліджень указують на зниження функції печінки: у сироватці крові підвищується зміст білірубіну, знижується рівень альбумінів, значно збільшується кількість гамма-, глобулінів бети, підвищується активність аминотрансфераз, зміст холестерину знижується. Протромбіновий час сповільнено. У сечі визначаються білірубін і підвищена кількість уробіліну.

Найбільш частими ускладненнями цирозу печінки є профузні кровотечі з варікозних розширених вен кардіального відрізка стравоходу і шлунку, гемороїдальні кровотечі (при циррозах, що протікають з портальною гіпертензією). Шлунково-кишкові кровотечі у вигляді кривавої блювоти і мелени виникають в результаті розриву варікозних венозних вузлів нижньої

третини стравоходу і кардіального відділу шлунку. Безпосередньою причиною варікозних кровотеч є фізична напруга або місцеве пошкодження слизистої оболонки (наприклад, грубою їжею). Привертають до кровотеч трофічні зміни стінки розширених судин і слизистої оболонки стравоходу, високий тиск у венах, а також рефлюксезофагіт, супутній варікозному розширенню вен стравоходу.

Можливо розвиток раку печінки (рак-цироз), частота виникнення якого, за деякими даними, наближається до 20 %, а також виразок шлунку, які нерідко супроводять циррозам печінки.

Термінальний період хвороби незалежно від форм цирозу характеризується прогресуванням ознак функціональної недостатності печінкових кліток з результатом в печінкову кому. Стравохідно-шлункові кровотечі і печінкова кома — дві найбільш часті безпосередні причини смерті хворих цирозом печінки.

### **Ускладнення**

Причинами смерті хворих ЦП, як правило, є ускладнення. Найчастіше це прогресуюча печінкова недостатність, кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу, приєднання бактеріальної інфекції (спонтанний бактеріальний перитоніт).

Найбільше небезпечними ускладненнями цирозу печінки є кровотеча з варикозно-розширених вен стравоходу, менше - шлунку, кишечника. Найбільш масивними бувають кровотечі з варикозно-расшєрєнєних вен стравоходу, які нерідко стають причиною смерті хворих з цирозом печінки. Смертність від першого епізоду кровотечі з ВРВС становить 50-70 %. Частота розвитку рецидиву кровотечі протягом перших двох років від моменту першого епізоду геморагії досягає 100 %. Кровотечі з варикозних вен ректального сплетення, шлункові кровотечі, як правило, має хронічний характер, не пов'язані з великою втратою крові, однак часто призводять до розвитку анемії. Кровотечі з ектопічних варикозних вен - рідкісне явище (1/3 припадає на дванадцятипалу кишку, 1/3 - на тонку кишку, 1/3 - на ободову кишку, з них 50 % - сигмовидна кишка).

Печінкова енцефалопатія - оборотне ушкодження головного мозку токсичними продуктами, що не знешкоджуються печінкою у результаті її пошкодження. Для печінкової енцефалопатії характерні різні порушення свідомості, інтелекту, поведінки, нервово-м'язові розлади. Латентна стадія - печінкова енцефалопатія буває прихованою (непомітною для пацієнта і оточуючих), її може виявити лише лікар при проведенні спеціальних психометричних тестів. І стадія - може проявлятися немотивованим погіршенням настрою або ейфорією, короточасним легким «помутнінням» свідомості, сонливістю в денний час, безсонням вночі. II стадія характеризується постійною сонливістю, загальмованістю, спутаною свідомістю, може змінюватися немотивованою агресивною поведінкою. На III стадії печінкової енцефалопатії спостерігається порушення орієнтування пацієнта в навколишньому просторі. Періодично виникають деліріозні стани. При об'єктивному огляді можна виявити тремор, зміни тону м'язів, підвищення рефлексів, початкові порушення дихання. Крайній ступінь печінкової енцефалопатії - кома - свідомість відсутня, рефлексі знижені або відсутні, дихання глибоке, шумне, нерідко "печінковий" запах з роту.

Печінкова недостатність - патологічний стан, що розвивається внаслідок масивного некрозу гепатоцитів, що виявляється порушенням функції печінки, що супроводжується розвитком печінкової енцефалопатії, коагулопатії у хворих з супутнім захворюванням печінки або у пацієнтів, що не страждали раніше цирозом печінки. Прогресування печінкової недостатності призводить до розвитку печінкової коми - токсичного ураження центральної нервової системи, що проявляється втратою свідомості, відсутністю рефлексів, судомами, порушенням кровообігу і дихання. Залежно від швидкості розвитку розгорнутих клінічних проявів печінкову недостатність поділяють на фульмінантну (1-7 днів), гостру (7-21 день), підгостру (більше 21 дня і менше 26 тижнів). Печінкову кому також класифікують за механізмом її виникнення: ендогенна (печінково-клітинна, істинна печінкова кома), екзогенна (портокавальна, щунтова), змішана. В основі розвитку ендогенної печінкової коми лежить розвиток гострих або підгострих масивних некрозів печінки. Екзогенна печінкова кома розвивається при наявності портокавальних анастомозів, безпосередньому впливі токсичних

речовин на тканини головного мозку. Розвиток екзогенної печінкової коми характерно для хворих на цироз печінки з наявністю портальної гіпертензії, портокавальних анастомозів. Змішана печінкова кома формується на тлі некрозів паренхіми печінки при недостатньому функціонуванні портокавальних анастомозів. Ряд авторів виділяють помилкову електrolітну) печінкову кому, в основі, якої лежить гіпокаліємія на тлі рясної блювоти або діареї, інтенсивної діуретичної терапії з використанням високих доз сечогінних препаратів.

Асцит - ускладнення цирозу печінки, що характеризується накопиченням рідини в черевній порожнині. Асцит може розвиватися поволі або з'явиться гостро. В останньому випадку клінічна картина найбільше яскраво виражена. Також її вираженість залежить від обсягу асцитичної рідини. У хворого з асцитом з'являються болі і важкість у животі. Порушується відходження газів, що проявляється метеоризм. Прогресування цього ускладнення цирозу призводить до того, що пацієнтові важко ходити і нахилитися, з'являється задишка, пов'язана з тиском рідини на діафрагму. При регулярному зважуванні визначається динамічне збільшення ваги. Рідина може накопичуватися і в інтерстиціальному просторі нижніх кінцівок, що проявляється набряками ніг. У чоловіків також характерна поява набрякlostі мошонки.

Хворі на цироз печінки більш схильні до бактеріальних і вірусних інфекцій, ніж здорові люди. Найчастіше у таких пацієнтів зустрічаються інфекції дихальних шляхів і сечової системи. Іноді буває так, що температура тіла може піднятися без певної причини. Це пов'язано з підвищеною усмоктуваністю їх кишечника "шкідливих" (токсичних) мікроорганізмів. Такий стан називається ендотоксемією. Нерідко, особливо при алкогольному цирозі, спостерігаються інфекційні ускладнення - пневмонії, «спонтанний» перитоніт при асциті (припускають, що у його розвитку важлива роль належить умовно - патогенній кишковій бактеріальній флорі - під впливом набряку кишкових петель у результаті лімфостазу та порушень імунітету кишкова флора проникає у вільну черевну порожнину і набуває чіткі патогенні властивості), сепсис.

До інших ускладнень відносяться розвиток анемії, тромбоз в системі ворітної вени, гепаторенальний синдром, формування раку печінки. Більш рідко розвиваються такі ускладнення як портопульмональна гіпертензія, гепатопульмональний синдром, циротична кардіоміопатія, ендокринна дисфункція, коагулопатичний синдром, гіперспленізм.

Анемія може розвинути у результаті масивних кровотеч із варикозно-розширених вен стравоходу, а також у результаті тривалої гематокезії. Тромбоцитопенія, яка супроводжує просунуті стадії цирозу печінки, також може сприяти розвитку геморагічного синдрому. При цьому можуть постерігатися геморагії на шкірі й слизових, носові, маткові кровотечі та кровотечі з ясен.

Клінічне зниження рівня гемоглобіну призводить до загальної слабкості, підвищеної стомлюваності, зниження толерантності до фізичного навантаження, задишки. Пацієнтів турбують запаморочення, головні болі, мигтіння мушок перед очима. Анемія погіршує енергетичне забезпечення роботи головного мозку з розвитком когнітивної дисфункції, може посилювати прояви печінкової енцефалопатії, істотно погіршувати якість життя.

Іншим фактором розвитку анемії виділяють супресивну дія вірусів гепатиту В, С, Д та алкоголю на еритроїдний паросток кісткового мозку. Зокрема супресивні ефекти вірусів гепатиту В і С на попередники еритропоезу в крайньому ступені можуть проявлятися розвитком апластичної анемії. У той же час підвищений розпад еритроцитів в збільшеній селезінці не має істотного значення у розвитку анемії при цирозі печінки. Про це свідчить незначний вплив спленектомії і портальної декомпресії на рівень еритроцитів у крові.

Тромбоз ворітної вени - процес утворення тромбу аж до повної оклюзії просвіту судини, дренажного русла органів ШКТ. Відомо, що тромбоз ворітної вени вражає до 30 % хворих гепатоцелюлярною карциномою і до 5% хворих портальною гіпертензією на тлі цирозу печінки. Основною причиною розвитку тромбозу ворітної вени у хворих ЦП є зниження швидкості кровотоку в ворітної вени, здавлення судини ззовні циротичними регенераторними вузлами, гіперкоагуляцією, або зміною співвідношення клітинних елементів крові.

Гепаторенальний синдром (ГРС) - (нирково-печінковий синдром) - це вторинна, важка, прогресуюча функціональна ниркова недостатність, внаслідок різких дисциркуляторних порушень (вазоконстрикція) судин нирок в корковому шарі у хворих, що мають виражену печінкову недостатність, в результаті гострого або хронічного захворювання печінки, що протікає з синдромом портальної гіпертензії. Ниркова дисфункція, що зустрічається у хворих на ЦП коливається від 7 до 65 % випадків і має прямий зв'язок з тяжкістю захворювання. При стадії А цирозу печінки по Чайлд-Пью частота ГРС становить 7 %, стадії В - 13.5 %, стадії С - 33 %. При природному перебігу цирозу печінки ГРС розвивається у 15-18% хворих протягом першого року, і у 40 % протягом перших п'яти років спостереження. В термінальній стадії цирозу печінки ГРС присутній у 80% хворих. Найчастіше дане ускладнення розвивається у чоловіків старше 40 років. ГРС виявляють в середньому у 15% госпіталізованих хворих на ЦП з асцитом. Регрес ГРС без медикаментозної корекції становить менше 5 %. При розвитку гострої абдомінальної хірургічної патології частота розвитку даного ускладнення коливається від 26-43 %, а пов'язана з ним летальність досягає 35-88 %. Порушення функції нирок спостерігається більше ніж у 50 %

хворих, які померли від ЦП. Розвиток ГРС, як ускладнення ЦП, частіше носить ятрогенний характер і виникає внаслідок агресивної діуретичної терапії з використанням великих доз препаратів, застосування високих доз лактулози, частого, масивного парацентезу, прийому нефротоксичних препаратів (антибіотики - аміноглікозиди), нестероїдних протизапальних засобів, що призводить до пригнічення синтезу простагландинів, зменшення плазматичного ниркового кровотоку і розвитку ниркової недостатності, яка зникає після відміни препарату. Також до зменшення об'єму циркулюючої крові та розвитку артеріальної гіпотонії, з наступним зниженням перфузійного тиску в нефроні приводять гастроінтестинальна кровотеча (навіть мінімальна), спонтанний бактеріальний перитоніт (у 30 % випадків ГРС), втрата рідини при діарейному синдромі, блювоті, алкогольний ексцес (у 10 % випадків ГРС). При алкогольному генезі цирозу печінки ГРС розвивається набагато частіше, ніж при неалкогольних цирозах. Це пов'язано з більш високими рівнями TNF- $\alpha$  і значною редукцією синтезу простагландинів при алкогольному цирозі на тлі вираженого ураження звивистих каналців нирок.

Порушення кровообігу, які виникають при ЦП, лежать в основі розладів циркуляції практично у всіх органах, включаючи легені, з розвитком в них важких патологічних змін. Портопультмональна гіпертензія і гепатопультмональний синдром найбільш часто розвиваються у хворих на ЦП як наслідок змін в судинному руслі легень на тлі попередньої портальної гіпертензії (ПГ). Відмінності патофізіологічних механізмів, що лежать в основі цих станів, визначають тактику курації пацієнтів ЦП.

Портопультмональна гіпертензія (ППГ) являє собою легеневу гіпертонію, пов'язану з печінковою патологією та/або ПГ, для якої характерне підвищення тиску в легеневій артерії більше 25 мм рт. ст. у спокої і 30 мм рт. ст. - при фізичному навантаженні, а також зниження тиску опору легеневого стовбура < 15 мм рт. ст. і збільшення легеневого судинного опору > 240 дін/с/см-5. Портопультмональна гіпертензія зустрічається у 16-20 % хворих ЦП. Механізми, які призводять до виникнення ППГ, до кінця не вивчені. Провідна роль у розвитку ППГ належить портальній гіпертензії. Істотне значення в реалізації патофізіологічних ефектів ППГ відіграють вазодилататори, таким як оксид азоту (NO), пептид, стимулюючий ген кальцитоніну (CGRP), адреномедулін, натрійуретичний пептид, інтерлейкін, TNF- $\alpha$ , субстанція Р і ендоканабіоїди. Генетичні чинники, запалення з підвищеним легневим фагоцитозом, кишкова ендотоксемія посилюють дисфункцію печінки.

Гепатопультмональний синдром (ГПС) - це порушення функції легень у хворих з ЦП і/або печінковою недостатністю, яке характеризується артеріальною гіпоксемією (зниження альвеолярного  $PaO_2$  < 70 мм рт. ст. у спокої та підвищенням альвеолярноартеріального градієнта по кисню > 20 мм рт. ст.) і обумовлено внутрішньо легневим артеріо-венозним шунтуванням або вираженою дилатацією легневих капілярів і порушенням венозно-перфузійних відносин. У 40-50 % пацієнтів з ЦП виявляються ознаки легеневої вазодилатації, при цьому у 8-20 % розвивається артеріальна гіпоксемія, проявам якої є ГПС. ГПС більш

частіший стан, ніж ППГ. Основним первинним структурним відхиленням при ДПС є дилатація легеневих пре- і посткапілярних судин, що дозволяє змішаній венозній крові протікати або дуже швидко або безпосередньо у легеневі вени. Важливо відзначити, що при даній патології розвивається зниження або навіть повна відсутність судинного тону легеневих судин з порушенням гіпоксичної вазоконстрикції.

Окрім системних порушень мікроциркуляції, розвитку гепатопульмонального і портопульмонального синдромів, ЦП асоціюється з численними порушеннями з боку серцево-судинної системи. Характер і вираженість цих змін не залежать від етіології ЦП. Посилена робота серця, зниження артеріального тиску, загального периферичного судинного опору у пацієнтів ЦП, з часом призводить до погіршення систолічної та діастолічної функції міокарда і навіть до розвитку його електричної нестабільності. Кардіоваскулярні ускладнення при ЦП і портальної гіпертензії є частиною поліорганного синдрому, беруть участь у патогенезі гепаторенального синдрому і впливають на прогноз.

Циротична кардіоміопатія ( ЦКМ ) - тип серцевої дисфункції, що характеризується пригніченням контрактильної реактивності на стрес і /або змінами діастолічної релаксації з типовими електрофізіологічними проявами при відсутності будь-якої іншої кардіальної патології (Монреаль, 2005 р.). Пацієнти з циротичною кардіоміопатією - це група високого періопераційного ризику при трансплантації печінки. ЦКМ є причиною смерті у 7-15% загальної летальності при ортотопічній трансплантації печінки. Саме лівошлуночкова недостатність призводить до високої інтраопераційної летальності та у в більшості випадків є протипоказанням до трансплантації печінки. Серед хворих на цироз печінки поширеність ЦКМ не вивчена. Відсутність цих даних свідчить про нерозуміння сутності самої проблеми, аморфності критеріїв діагностики та недостатньої обізнаності практикуючих лікарів про зміни в серцево-судинній системі при цирозі печінки. Але, тим не менше, наявність у пацієнта з ЦП певних особливостей, дозволяє припустити наявність ЦКМ. Подовження інтервалу Q-T є важливим критерієм ЦКМ, який реєструється у 30-60% пацієнтів ЦП стадії В і С по Чайлд-Пью. Поява симптомів серцевої недостатності, може стати ознаками маніфестації клінічних проявів ЦКМ. Наявність змін показників трансмітрального кровотоку (пік А, пік Е, співвідношення Е/А), які фіксуються у переважній більшості хворих ЦП, свідчать про наявність діастолічної дисфункції міокарда, яка має пряму залежність зі ступенем тяжкості ЦП. Вищеописані характеристики не відображають повною мірою епідеміологічних особливостей ЦКМ, проте фіксують увагу лікарів на високій зустрічальності даного ускладнення.

Формування ЦП, незалежно від етіологічного фактору, зумовило розвиток фіброзу в паренхімі печінки, супроводжується зміною функціональної активності багатьох ендокринних органів (статеві залози, підшлункова і щитовидна залози, гіпофіз, гіпоталамус). Вірогідність розвитку супутньої патології з боку ендокринних органів, ступінь тяжкості ендокринної дисфункції зростає у міру прогресування фіброзних змін і декомпенсації функції печінки. Найбільш часто при ЦП реєструється патологія статевих залоз (яєчка, яєчники), щитовидної та підшлункової залоз. Патофізіологічні механізми розвитку подібної ендокринної дисфункції складні і до кінця не вивчені. У розвитку ендокринної дисфункції істотне значення має порушення синтезу білків, зокрема, глобулінів, які необхідні для продукції активних форм гормонів, що регулюють ендокринні процеси в організмі.

Гостре або хронічне ушкодження паренхіми печінки супроводжується розвитком патологічних змін у системі гемостазу. Клінічна вираженість коагулопатії корелює з вірогідністю розвитку кровотеч різних локалізацій та є маркером тяжкості ураження тканини печінки.

Патогенез формування коагулопатії при захворюваннях печінки складний і багатогранний, він включає в себе як зменшення кількості тромбоцитів, так і зміну каскаду коагуляції, процесів фібринолізу. Корекція цих порушень є основною метою медикаментозної терапії пацієнтів з гострою кровотечею. Явища коагулопатії клінічно проявляються гострою кровотечею, у більшості випадків вони протікають асимптоматичних або маніфестують «малими » клінічними ознаками - синцями або носовими кровотечами. Виразність

гемостатичних порушень у хворих з ЦП свідчить про тяжкі ураження печінкової паренхіми і є маркером летального результату. Наприклад, високий ризик розвитку кровотечі з наступним летальним результатом мають пацієнти з ЦП, у яких зафіксовано зниження рівня VII фактору, зменшення кількості тромбоцитів, збільшення активності фібринолітичних процесів.

Гіперспленізм (цитопенічний синдром) і спленомегалія також відносяться до числа системних ускладнень ЦП. Гіперспленізм - патологічний стан, що характеризується зниженням кількості формених елементів у периферичній крові (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія і поєднання) внаслідок їх підвищеного депонування та руйнування у збільшеній селезінці. Гіперспленізм як вторинний процес може розвиватися при спленомегалії будь-якої етіології. У свою чергу, істинний цитопенічний синдром проявляється зниженням вмісту певних формених елементів у периферичній крові за рахунок пригнічення розвитку клітин в кістковому мозку. Спленомегалія часто супроводжується гіперспленізмом (цитопенічним синдромом), але таке поєднання не є обов'язковим. Цитопенія (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія) може виникати без вираженої спленомегалії. У диференціальній діагностиці важливим є розуміння причин, що викликали цитопенічний синдром.

При багаторічному перебігу ЦП спостерігається розвиток гепатоцелюлярної карциноми у 3-6% хворих. Необхідно своєчасно діагностувати гепатоцелюлярну карциному, її можна запідозрити у хворого цирозом при погіршенні стану або появі болю в правому підребер'ї, а також появи пальпуваної пухлини, що виходить з печінки. Гепатоцелюлярну карциному необхідно виключити і в тих випадках, коли відсутнє покращення при адекватному лікуванні асцити, кровотечі з варикозно-розширених вен стравоходу або передкоми у хворого цирозом печінки.

### **Прогноз**

При всіх варіантах цирозу печінки прогноз дуже серйозний і визначається ступенем морфологічних змін в печінці, тенденцією захворювання до прогресування і відсутністю ефективних методів його лікування. Середня тривалість життя хворих — 3—6 років, в окремих випадках — до 10 років і більш. Усунення причин, сприяючих прогресуванню захворювання і виникненню декомпенсації, таких як недотримання дієти, вживання алкоголю, лікування супутніх захворювань травного тракту і ін., поза сумнівом, покращує прогноз і збільшує тривалість життя хворого. При цирозі, що протікає з вираженою, портальною гіпертонією, поза сумнівом, позитивне значення має оперативне лікування — накладення портокавальних анастомозів з метою створення в додаткових шляхів відтоку крові з комірної вени в систему порожнистих вен і профілактики масивних пищевожелудочних кровотеч — частой причини передчасної смерті хворих. Прогноз при біліарному цирозі печінки в порівнянні з іншими варіантами цирозу сприятливіший, тривалість життя хворих від перших проявів хвороби досягає 6—10 років і більш. Смерть звичайно настає від печінкової недостатності, що часто супроводжується кровотечею. При вторинному біліарному цирозі прогноз багато в чому залежить від причин, що викликали закупорку жовчного протока, і можливостей їх усунення.

### **Діагноз і диференціальна діагностика**

Діагноз встановлюють на підставі характерної клінічної картини захворювання. Він підтверджується в першу чергу пункційною біопсією печінки, даними ехографії, сканування, комп'ютерної томографії, ангиографії і інших методів дослідження.

Цироз печінки відрізняють від хронічного гепатиту, дистрофія печінки, осередкових її поразок при хронічних інфекціях, первинної або вторинної (метастатичного) пухлинної поразки, вторинного ураження печінки при синдромі Киарі, гельмінтних уражень печінки (в першу чергу від ехинококкозов печінки), застійної печінки, фіброзу печінки, алейкемічної форми лейкозу.

При жировій дистрофії (жировий гепатоз) печінка звичайно збільшена, але край її не такий гострий, як при цирозі. Збільшення селезінки звичайно не спостерігається. При пухлинному ураженні печінки наголошується порівняно швидке наростання симптомів (декілька місяців—1—1,5 роки), жовтяниця набуває рис переважно механічної; печінка поступово збільшується,

нерідко горбиста, з нерівним краєм, селезінка не збільшена. У випадках, коли рак печінки виникає на тлі цирозу (рак-цироз), діагноз стає важчим. Вирішальне значення в диференціальній діагностиці мають лапароскопія і пункційна біопсія, сканування, ехографія, комп'ютерна томографія.

### Лікування

Режим залежить від ступеня тяжкості захворювання. При легкому і середньому ступені допускається палатний режим, в деяких випадках – в умовах денного стаціонару. При важкому ступені – постільний режим. У край важкі хворі потребують цілодобового спостереження.

Дієта рекомендується повноцінна за змістом вітамінів, білків і сахарів. Обмежують введення куховарської солі до 2 г/доба і рідини (до 1 л/добы за наявності отечно-асцитического синдрому). Для зменшення стеатореї обмежують споживання жирів, особливо триглицеридів з довгоцепочечними жирними кислотами, і призначають триглицериди з середньцепочечними жирними кислотами. Лікування хворих з різними формами цирозів печінки у стадії компенсації в основному полягає в попередженні подальших пошкоджень печінки, калорійному, повноцінному дієтичному живленні з достатнім вмістом в їжі білка і вітамінів, встановленні чіткого 4—5-разового живлення протягом дня. Забороняються алкогольні напої. Необхідно також приділяти увагу правильної організації режиму праці.

Противірусна терапія (при вірусній етіології захворювання): при HBV-інфекції: індуктор інтерферонів неовир по 250мг внутрішньом'язовий через 48 годин (три рази на тиждень) впродовж 6 місяців; при неефективності лікування (зберігається реплікація) – комбінована терапія інтрон А + неовир; при HBV + HDV-інфекції: інтрон А по 3 МЕ внутрішньом'язовий через 48 годин (три рази на тиждень) впродовж 6 місяців; при неефективності лікування (зберігається реплікація) – комбінована терапія інтрон А + неовир; при HCV - інфекції: комбінована терапія інтрон А (3 МЕ внутрішньом'язовий через 48 годин) + неовир (250 міліграм внутрішньом'язовий через 48 годин) впродовж 6 місяців.

Гепатопротектори. Есенціале парентеральний або пероральний. Покращує функціональний стан гепатоцитів. Ущільнює патологічно парозные мембрани кліток і їх органели. Випускається в ампулах по 5 мл (250мг активної речовини) і по 10 мл (1000мг). У капсулах для внутрішнього вживання в дозах 175 і 300 міліграм. Тривалість прийому не менше двох місяців. Силімарин (легалон, карсил) гепатопротектор, покращує обмінні процеси, показаний на всіх етапах розвитку патологічного процесу в печінці. Використовують у вигляді пігулок (драже) по 35 або 70 міліграм. Силібор, по механізму дії близький до силімарину; продукт рослинного походження. Пігулки по 40 міліграм 3 рази на день, протягом 3-6 місяців. Гепатофальк всередину по 1 пігулці три-четыре рази на добу на протязі не менше 2 місяців.

Лікування ускладнень портальної гіпертензії - асциту і набряків. Основою лікування отечно-асцитического синдрому є низкосолева дієта. Оскільки затримка натрію і води частково пов'язана з гіперальдостеронізмом, призначають спиронолактон і інші препарати, що діють на дистальні ниркові каналці (тріамтерен, амилорид). Вони діють дуже м'яко і не викликають гіпокаліємії. Прийом спиронолактона починають з 25 міліграм 4 рази на добу, при необхідності кожні декілька днів дозу збільшують на 100 міліграм, загальна доза звичайно не перевищує 400 мг/сут.

Якщо максимальна доза спиронолактона або іншого калійсберегаючого діуретика не надає ефекту, додають сильніший діуретик, що діє на висхідну частину петлі Генле або проксимальные каналці (фуросемид 20—240 мг/сутки, етакринову кислоту, тiazидные діуретики). Лікування проводять з обережністю, щоб уникнути гіповолемії, азотемії і гіпокаліємії, які можуть спровокувати енцефалопатію.

Лапароцентез проводять при неефективності консервативних заходів і для видалення великого об'єму рідини. Рідину видаляють, строго дотримуючи правила асептики і спостерігаючи за гемодинамікою. Необхідні в/в інфузії альбуміну.

Для лікування і профілактики серцевої недостатності як причини розвитку цирозу печінки, а також наслідків портальної гіпертензії використовуються серцеві глікозиди, інгібітори АПФ,

бета-адреноблокаторы (карведилол, небиволол, метапролол в дозі 1/8 від терапевтичної). Зменшення правошлункової недостатності при застосуванні цих засобів сприяє поліпшенню функції печінки і перешкоджає прогресуванню цирозу. Обсидан знижує тиск в комірній вені як за рахунок розширення артерій черевної порожнини, так і за рахунок зниження серцевого викиду. Цей препарат знижує ризик кровотечі з варікозних вен.

В період декомпенсації лікування обов'язково проводиться в стаціонарі. Призначають дієтотерапію, застосовують кортикостероидные препарати (15—20 мг/сутки преднізолону, вітаміни. Кортикостероїди протипоказані при циррозах печінки, ускладнених розширенням вен стравоходу, і при поєднанні цирозу з пептичними виразками шлунку і дванадцятипалої кишки, рефлюкс-езофагітом. Для усунення свербіння, жовтяниці і симптомів інтоксикації використовують переливання розчинів колоїдів і кристалоїдів, плазмаферез і ультрафіолетове опромінювання. Головне в лікуванні і профілактиці вторинного біліарного цирозу печінки — ендоскопічне або хірургічне усунення обструкції жовчних шляхів. Прогресування біліарного цирозу печінки трохи сповільнюється при лікуванні урсодезоксихолевой кислотою (13—15 мг/кг/сут), колхіцином (0,6 міліграм всередину 2 рази на добу). Призначення іонообмінної смоли холестирамина всередину в дозі 8—12 г/добу дозволяє зменшити свербіння і понизити рівень холестерину в крові.

Симптоматична терапія. Поліферментні препарати (креон, панзинорм) всередину по 1 капсулі два-три рази на добу протягом 20-30 днів дають для зменшення диспептичних розладів і поліпшення травлення.

Антибактеріальні препарати призначають для лікування і профілактики рецидивів бактерійного холангіту.

Ретинол і препарати вітаміну До парентеральний вводять для боротьби з гемералопією і підвищеною кровоточивістю відповідно. Якщо ретинол не допомагає, додають препарати цинку.

Препарати кальцію і холекальциферол всередину призначають при остеопенії. На пізніх стадіях порушується гідроксидування вітаміну D в печінці, тому краще використовувати кальцифедіол або кальцитриол.

Усунення обструкції при біліарних циррозах часто приводить до регресії морфологічних і біохімічних змін. Якщо обструкція зберігається, цироз печінки і його ускладнення прогресують і врешті-решт приводять до смерті.

З метою профілактики стравохідно-шлункових кровотеч у хворих з портальною гіпертонією широко проводиться хірургічне лікування — накладення додаткових портокавальних анастомозів, сприяючих зниженню тиску в комірній і відповідно в стравохідних венах.

Виникнення гострої стравохідної кровотечі при цирозі печінки вимагає невідкладної госпіталізації хворого в хірургічний стаціонар і проведення екстрених заходів для зупинки кровотечі (туга тампонада стравоходу через езофагоскоп, застосування спеціального трьохканального зонда типу Сенгстакена—Блекмора з повітрям, що заповнюється, і здавлюючим вени балоном, гемостатична терапія).

### **Профілактика**

Успіх попередження циррозів печінки в значній мірі визначається успішністю профілактичних заходів проти епідемічного і сироваткового гепатитів, виключенням можливості токсичної дії на організм гепатотоксичних засобів, вживаних на деяких підприємствах, своєчасним виявленням ознак лікарського гепатиту і відміною відповідного препарату, а також ефективністю боротьби з алкоголізмом.

Для профілактики загострення циррозів печінки і з метою зменшення частоти і тяжкості виникнення різних ускладнень захворювання хворі цирозом печінки повинні знаходитися на диспансерному обліку у гастроентеролога з систематичним (2—3 рази на рік) обстеженням і своєчасним проведенням відповідних лікувально-профілактичних заходів, працевлаштуванням хворого.

### **Печінкова енцефалопатія**

Енцефалопатія буває гострою і оборотною або хронічною і прогресуючою. У важких випадках розвивається кома і настає смерть. Гостра енцефалопатія може рецидивувати.

Печінкова енцефалопатія розвивається поволі, єдиними проявами протягом декількох днів або тижнів можуть бути.

### **Патогенез**

Основні патогенетичні чинники - важка печінкова недостатність внутрі- і позапечінкове портокавальне шунтування. При цьому токсини, в першу чергу, всмоктавшись в кишечнику, не знешкоджуються в печінці і викликають метаболічні порушення ЦНС. Окрім аміаку, в розвитку печінкової енцефалопатії можуть брати меркаптани(кишкові метаболіти метіоніну) участь, жирні кислоти та феноли.

При розвитку енцефалопатії на фоні компенсованого цироза печінки звичайно можна знайти той, що провокує чинник. Найчастіший з них, при якому в кишечнику накопичуються аміак і інші азотисті з'єднання, які потім поступають в кров. Те ж відбувається і при збільшеному вживанні білка. У обох випадках азотисті з'єднання утворюються бактеріями товстої кишки.

Викликати енцефалопатію можуть електролітні порушення. При алколозі рівновага між аміаком і іонами амонія зміщується у бік аміаку; неіонізований аміак вільно проникає через гематоенцефалічний бар'єр і накопичується в ЦНС.

Гіпоксія , прийом бензодеазепінов і інших препаратів, пригніблюючих ЦНС, можуть провокувати або посилювати енцефалопатію. Інші провокуючі чинники -,, обструкція позапечінкових жовчних шляхів, а також операції.

### **Клінічна картина і діагностика**

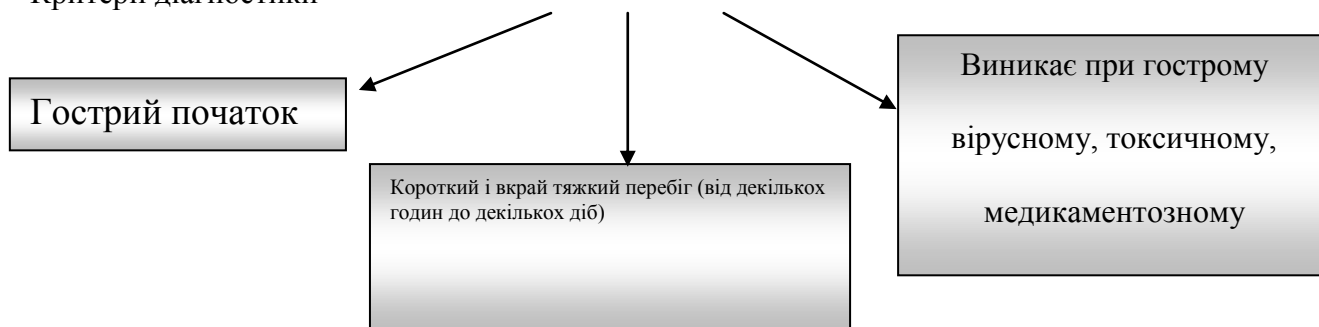
Прояви печінкової енцефалопатії різноманітні; можливі будь-які неврологічні симптоми, зокрема осередкові. При гострій енцефалопатії після усунення провокуючого чинника і відновлення функції печінки неврологічні порушення зникають, але при хронічній енцефалопатії вони можуть стати необоротними і прогресувати.

### **Лікування**

- Дієта (обмеження білку до 50мг на добу) + сировий ліжковий режим
- **Для зменшення утворення аміаку в кишечнику:**
  - Лактулоза 30-120 мл на добу перорально або перректально 1-3л 20% розчину.
  - **Антибіотики, що не всмоктуються для перорального прийому:**
    - Ципрофлоксацин 500 мг х 2 рази на добу – 7 днів
    - Метронідазол 800-1000мг на добу – 7 днів
    - Неоміцин (в особливо тяжких випадках) 4-6г на добу 7 днів
  - **Посилення знешкодження аміаку в печінці:**
    - L- орнітин – L – аспартат (Гепат-Мерц) 9-18 г на добу перорально або 20-40 г/добу в/в крапельно
    - Орніцетил – 3-6 г х 3 рази на добу
  - **Зв'язування аміаку в крові:**
    - Глутиаминова кислота 1% - 150мл в/в крапельно
    - L- аргініну – L – глутамат (Глутаргін) 40% - 5мл на фізрозчині
- **Препарати, що зменшують тормозні процеси в ЦНС:**
  - Флумазеніл
  - Леводофа
  - Бромкриптин
- **Препарат з комбінованою дією:**
  - Гепасол А 500мл х 2 рази на день в/в крапельно
- **Сифонні промивання кишечника**
- **Осмосдіуретики:** Маннітол 30% - 400мл на добу, Сорбітол 15% - 400мл на добу, Фуросемід 1% - 4-8мл на добу

**Печінкова кома** – гостра дистрофія печінки, портосистемна енцефалопатія –порушення свідомості, яке пов’язане з глибоким пригніченням функції печінки.

Критерії діагностики



Діагностика стадій печінкової енцефалопатії

Стадія	Свідомість	Мислення	Поведінка	Неврологічні симптоми
I	Порушення ритму сну - неспання, сонливість або безсоння	Незначні помилки при рахуванні, неуважність	Підвищена дратівливість, ейфорія або депресія	Дрібний тремор, порушення координації при виконанні точних рухів
II	Уповільнена реакція, патологічна сонливість (летаргія)	Дезорієнтація в часі, грубі помилки при рахуванні. Ретроградна амнезія	Неадекватна поведінка, гнів, апатія	Хлопаючий тремор, порушення мови, гіперрефлексія, атаксія
III	Сплутаність свідомості, сопор	Дезорієнтація в просторі, амнезія	Паранояльне маячення	Гіперрефлексія, ністагм, пірамідна симптоматика
IV	Свідомість відсутня, ступор	Відсутня	Відсутня	Кома, опістотонус, зіниці розширені

**Принципи лікування:**

**КРОК I**

Дезінтоксикація та покращання метаболізму печінкових клітин

- Кокарбоксилаза 3мл в/в краплинно на 5%-ному розчині глюкози
- 1%-ний розчин глютамінової кислота 10-20 мл в/в струменево
- 5%-ний розчин аскорбінової кислоти 5-10 мл в/в струменево
- 1мл 3%-ного розчину тіаміну бромід п/ш
- Есенціале Н 20-50 мл в/в

**Гормональна терапія**

Преднізолон 120-240 мг/добу в/в краплинно в 250 - 500 мл 5%-ного розчину глюкози

**Поповнення енергетичних затрат**

5%-ний розчин глюкози 500-1000 мл + інсулін 6-8 ОД +  
4%-ний 50 мл розчин хлориду калію в/в крапельно  
10%-ний 200 мл розчин альбуміну в/в крапельно

**Оксигенотерапія**

**При геморагічному**

Вікасол 1%-1 мл в/м  
Гемотрансфузія свіжої  
однорупної крові

**Послаблювальна терапія**

Лактулоза (дуфалак, нормазе,  
портулак) 15-20 мл через  
назогастральний зонд або в клізмі

**Усунення підвищеної збудливості**

**Антидотна терапія**

Унітіол 5% 10-20 мл в/м  
Тіосульфат натрію 30% 5-10 мл в/м (при  
отруєнні солями важких металів)

**Антибіотикотерапія**

Канаміцин 0,5г через шлунковий  
зонд кожні 4 години

Боротьба з ацидозом (4%-ний розчин соди 600 мл в/в краплинно)

Література:

- 1.Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии: справочное издание / С.Блум, Дж.Вебстер, пер с англ. под ред. В.Т.Ивашкина, И.В.Маева, А.С.Трухманова. – М.: Гозтар-медиа, 2010. – 592 с.
- 2.Н.И.Швец, И.Н.Скрыпник, Т.М.Бенца/Фармакотерапия заболеваний пищеварительной системы в практике терапевта.-Киев.2007
- 3.Василюк В.М., Кравчук Н.В., Василюк В.В. Семіотика і діагностика внутрішніх хвороб (фізичні методи обстеження): Навчальний посібник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 286 с.
- 4.Стародуб Є.М., Самагальська О.Є., Шостак С.Є. Алгоритм діагностики і лікування захворювань органів травлення: Посібник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 164 с.
- 5.Пропедевтика внутрішніх хвороб з доглядом за терапевтичними хворими / Заг. ред. А.В. Єпішина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 768 с.
- 6.Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. проф. Ю.М.Мостового. – 14-те вид., доп. і перероб. – Вінниця: ДП «ДКФ», 2012. – 576 с.
- 7.Триполка С.А. Дифференциальная диагностика суставного синдрома в практике семейного врача / С.А.Триполка, А.В.Благовещенская // Український терапевтичний журнал. – 2011 – № 2. – С.73-78.
8. Шуліпенко І.М. Пропедевтика внутрішньої медицини: Загальна семіотика і діагностика: Навч. посібник. – К.: Медицина, 2008. – 304 с.
9. Панчишин Ю.М., Радченко О.М., Макаренко Т.М., Комариця О.Й., Гук-Лешневська З.О. Основи діагностики та лікування гепатитів і цирозів печінки (лекції та власні дослідження). – Львів, Кварт. – 2010. – 276 с.

**Методичні вказівки склав: асистент, к.мед.н.**

**Шапошник О.А.**