

УДК
ББК
Г

Цирроз печени и портальная гипертензия / А. Е. Борисов, В. А. Кашенко. — СПб., 2009. — 112 с.
ISBN

В книге отражены размышления авторов о патогенезе, диагностике и лечении осложнений портальной гипертензии, основанные как на анализе литературных данных, так и на результатах собственной практической работы. Среди осложнений портальной гипертензии были выбраны три проблемы, в решении которых существенная роль отводится хирургическим, в том числе и инвазивным, методам: варикозное пищеводно-желудочное кровотечение, отечно-асцитический и цитопенический синдромы. Книга предназначена для хирургов-гепатологов, но будет интересна абдоминальным хирургам и специалистам терапевтической направленности – гастроэнтерологам и гепатологам.

ISBN

© А. Е. Борисов, В. А. Кашенко, 2009
© ООО «Синтез Бук», 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Цирроз печени и портальная гипертензия: классификация, диагностика, прогноз	10
1.1. Цирроз печени: классификационные аспекты	10
1.2. Портальная гипертензия	15
1.2.1. Классификация	15
1.2.2. Патофизиологические изменения при портальной гипертензии	18
1.3. Диагностика цирроза печени и портальной гипертензии <i>(совместно с В. А. Ратниковым, Т. В. Савельевой, А. О. Новиченковым)</i> ...	22
1.3.1. Клинические и лабораторные признаки	23
1.3.2. Методы лучевой диагностики	25
1.3.3. Эндоскопические методы	49
1.3.4. Лапароскопия и биопсия печени	50
1.3.5. Интегральная оценка диагностической значимости различных методов исследования у пациентов с синдромом портальной гипертензии	55
1.4. Проблема прогнозирования течения цирроза печени и его ведущих патологических синдромов	57
Глава 2. Кровотечения портального генеза	66
2.1. Механизмы развития и прогрессирования портальных гипертензивных изменений в кардиоэзофагеальной зоне	66
2.2. Источники кровотечения портального генеза	69
2.3. Диагностическая программа при варикозных кровотечениях. ...	71
2.4. Неоперативные методы при остром пищеводно-желудочном кровотечении	77
2.4.1. Зонд Блекмора	77
2.4.2. Фармакотерапия	77
2.4.3. Эндоскопические методы	80
2.4.4. Самораскрывающийся металлический стент	90
2.4.5. Осложнения эндоскопических вмешательств	91
2.5. Хирургическое лечение	92
2.5.1. Тактические аспекты лечения острого варикозного пищеводно-желудочного кровотечения	96

2.5.2. Практические аспекты	100
2.6. Профилактика варикозных кровотечений.	105
2.6.1. Первичная профилактика	105
2.6.2. Профилактика рецидива кровотечения	107
2.7. Внепеченочная портальная гипертензия.	113
2.8. Заключение	114
Глава 3. Асцитический синдром	118
3.1. Патофизиологические механизмы формирования асцита.	118
3.2. Осложнения асцитического синдрома	129
3.3. Лечение асцитического синдрома	137
3.3.1. Консервативная терапия	138
3.3.2. Оперативные методы	141
3.4. Заключение	151
Глава 4. Цитопенический синдром и «гиперспленизм»	154
Глава 5. Трансплантация печени	162
Список литературы	180

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HCV	– hepatitis C virus (вирус гепатита С)
HBV	– hepatitis B virus (вирус гепатита В)
TIPS	– Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (внутрипеченочное портосистемное шунтирование)
WGO	– World Gastroenterology Organisation (Всемирная гастроэнтерологическая организация)
ААК	– ароматические аминокислоты
АКРЦ	– аминокислоты с разветвленной цепью
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВИ	– взвешенные изображения
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВРВ	– варикозное расширение вены, варикозно расширенные вены
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
ИС	– интенсивность сигнала
КТ	– компьютерная томография
КТАП	– компьютерно-томографическая артериопортография
МРА	– магнитно-резонансная ангиография
МРКС	– магнитно-резонансное контрастное средство
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МРХПГ	– магнитно-резонансная холангиопанкреатикография
МСКТ	– многослойная спиральная компьютерная томография
ПД	– правая доля
СААГ	– сывороточно асцитический альбуминовый градиент
СБП	– спонтанный бактериальный асцит-перитонит
СКТА	– спиральная компьютерно-томографическая ангиография
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
СРМС	– самораскрывающийся металлический стент
СЦГ	– статическая сцинтиграфия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХД	– хвостатая доля
ЭДГС	– эзофагогастродуоденоскопия

ВВЕДЕНИЕ

Изучение хирургических аспектов синдрома портальной гипертензии крайне актуально в связи с неуклонным ростом во всем мире заболеваемости циррозом печени, обусловленным хроническими вирусными гепатитами. По результатам парламентских слушаний в Государственной Думе (2001) отмечено, что вирусные гепатиты приобрели катастрофические масштабы и представляют реальную угрозу для здоровья нации. Эксперты ВОЗ прогнозируют в следующие 20 лет увеличение числа больных циррозом печени более чем на 60%.

Увеличение заболеваемости хроническими гепатитами и циррозом печени сопровождается ростом осложнений портальной гипертензии, в том числе и тех, в лечении которых существенная роль принадлежит хирургам: варикозных кровотечений, асцитического и цитопенического синдромов.

По результатам работы Digestive Disease Week (2001), доля варикозных кровотечений в структуре геморрагий из верхних отделов желудочно-кишечного тракта увеличилась до 19%, а среди пациентов старше 60 лет – до 31% [Marek T., 2001]. По данным национального центра статистики, ежегодно в США с кровотечением портального генеза госпитализируются около 15 000 больных. Летальность при развитии варикозного кровотечения достигает 50% и выше.

Отечно-асцитический синдром является наиболее частым проявлением при развитии цирроза печени. Несмотря на то что коррекция данного синдрома проводится преимущественно гастроэнтерологами с использованием медикаментозных средств, «резистентный асцит» по-прежнему остается одной из наиболее частых причин обращаемости к практикующим хирургам. С момента начала перманентного асцита прогноз для больного существенно ухудшается. После появления в брюшной полости асцитической жидкости усугубляются нарушения функционального состояния печени, других органов и систем организма, что осложняет лечение этой группы больных.

Цитопенический синдром исторически закрепился в роли хирургического «осложнения портальной гипертензии» в связи с возможностью хирургическим путем влиять на источник «гиперспленизма» — изменять параметры кровообращения в селезенке или удалять

этот орган. Исследования последних лет убедительно показали, что решение этой проблемы выходит за рамки хирургических проблем и лежит в плоскости междисциплинарных взаимодействий.

Таким образом, варикозное кровотечение, асцитический синдром и цитопенический синдром объединяет то, что в их лечении применяются в том числе и хирургические методы.

Хирургия портальной гипертензии — одна из немногих областей медицины, где единогласно во всем мире признан приоритет российской хирургической школы. Разработанный отечественным хирургом Н. В. Экком еще в 1877 году сосудистый портокавальный анастомоз явился первым шагом мировой науки в решении проблемы портальной гипертензии. В дальнейшем славные традиции отечественной хирургической школы продолжили М. Д. Пациора, А. К. Ерамишанцев, М. И. Лыткин, И. А. Ерюхин.

Вместе с тем в последние десятилетия разрабатывались и внедрялись в клиническую практику методы этиотропной терапии, а также препараты, влияющие на ключевые звенья патогенеза портальной гипертензии. Хирургия развивалась в направлении миниинвазивности, и многие современные вмешательства уже выполняют не хирурги, а гастроэнтерологи и радиологи. Именно поэтому оптимальное построение лечебной программы при лечении больных с синдромом портальной гипертензии представляется междисциплинарной проблемой.

Спорными остаются вопросы лечебной тактики при развитии пищеводно-желудочного кровотечения. Сторонники активного подхода аргументируют его высокой летальностью при развитии рецидива кровотечения и стремлением воздействовать на источник кровотечения до развития выраженных метаболических нарушений и печеночной недостаточности. Однако летальность при любом оперативном вмешательстве по экстренным показаниям приближается к 40%, а у больных с декомпенсированным циррозом достигает 70–90%. Плохие результаты экстренных вмешательств вынуждают большинство авторов придерживаться дифференцированной тактики, предполагающей использование баллонной тампонады вен пищевода и желудка [Ерамишанцев А. К., 2001]. Показания к абдоминальным вмешательствам устанавливаются при неэффективности консервативной терапии и с учетом функционального состояния

печени. Однако консервативное лечение, в том числе с использованием зонда-обтуратора, сопровождается высокой частотой рецидивов кровотечения, а отсроченные операции вынужденно выполняются в условиях прогрессирующей печеночной недостаточности.

Не менее сложной проблемой является выбор методов профилактики рецидива варикозных кровотечений. Необходимость дифференцированного подхода к портальной декомпрессии не вызывает сомнения. Однако неудовлетворенность отдаленными результатами портосистемного шунтирования у больных функциональной группы Child–Pugh B побуждает к поиску альтернативных лечебных подходов. У больных класса Child–Pugh C любые абдоминальные вмешательства связаны с крайне высоким риском.

Большие надежды хирурги возлагали на эндоваскулярные технологии, но результаты их применения оказались неоднозначными. Одни специалисты пришли к заключению, что использование малоинвазивных вмешательств позволяет улучшить результаты профилактики и лечения кровотечений портального генеза. Другие авторы считают, что эндоваскулярные операции по эффективности существенно уступают традиционным хирургическим методам портальной декомпрессии. Процедура эндоваскулярного внутривенного портосистемного шунтирования, безусловно, перспективна, но результаты этих операций требуют всесторонней оценки.

В течение последних десятилетий в клиническую практику были внедрены эндоскопические методы: лигирование и склеротерапия варикозных вен пищевода и желудка. Именно они во многом отвечают требованиям, предъявляемым к хирургическим технологиям, которые можно успешно использовать для лечения пациентов с кровотечениями портального генеза. Однако в нашей стране накоплен относительно небольшой опыт подобных эндоскопических вмешательств, а показания к их применению при портальной гипертензии не определены или противоречивы.

Лечение больных циррозом печени, осложненным асцитическим синдромом, до настоящего времени остается одной из трудных проблем современной гепатологии. Считается, что наличие стационарного асцита является противопоказанием к хирургическому лечению, а операции, проведенные в условиях асцита, сопровождаются высокой летальностью.

Предложено много способов купирования резистентных асцитов — от операции Кальба и ее модификаций до сосудистых и органических портосистемных анастомозов, что свидетельствует об отсутствии достаточного эффекта от какой-либо из них.

Решению сложных вопросов патогенеза, диагностики и лечения осложнений портальной гипертензии в хирургической клинике и посвящена эта книга.

Глава 1

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ

1.1. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

Цирроз печени – конечная стадия широкого спектра диффузных заболеваний печени, характеризующаяся фиброзом и трансформацией структуры печени с образованием узлов регенерации. Сочетание этих двух процессов отличает цирроз печени от других патологических состояний. Например, для хронического шистосоматоза типичен фиброз без формирования узлов, а для нодулярной регенераторной гиперплазии характерно образование узлов без признаков фиброзирования. Цирроз печени является наиболее частой причиной портальной гипертензии.

Еще в 1974 году М. Д. Пациора обращала внимание, что классификация цирроза печени «претерпевает изменения и до настоящего времени остается спорной». В 1964 году симпозиумом АМН СССР была предложена классификация цирроза печени, получившая наибольшее распространение в нашей стране. В основу классификации были положены рекомендации, разработанные V Панамериканским конгрессом гастроэнтерологов в Гаване (1956).

I. По морфологическому принципу.

Портальный.

Постнекротический.

Билиарный (с внепеченочной обструкцией и без нее).

Смешанный.

II. По этиологическому признаку.

III. По клинико-функциональному признаку.

Течение и фазы:

прогрессирующее (фаза активная, неактивная);

стабильное;

регрессирующее.

Стадия заболевания:

- начальная;
- сформировавшегося цирроза;
- дистрофическая.

Функциональное состояние печени (печеночная недостаточность)

- легкой степени;
- средней степени;
- тяжелой степени.

Состояние портального кровотока:

- характер блока (внутрипеченочный, смешанный);
- тип портальной гипертензии (тотальный, с преобладанием кишечно-мезентериального типа, с преобладанием гастролиенального типа);
- портальный блок (компенсированный, декомпенсированный);
- «гиперспленизм» (есть, нет).

Мексиканскую классификацию заболеваний печени (Акапулько, 1976) отличает большая детализация структуры заболеваний печени. Классификация цирроза печени в большей степени стала основываться на морфологических критериях:

1-я группа — гепатиты;

2-я группа — фиброзы печени;

3-я группа — циррозы:

крупноузловой (постнекротический);

мелкоузловой (портальный);

билиарный: первичный, вторичный;

4-я группа — холестатические заболевания печени;

5-я группа — очаговые заболевания печени;

6-я группа — сосудистые заболевания печени;

7-я группа — метаболические поражения печени;

8-я группа — врожденные аномалии;

9-я группа — опухоли печени;

10-я группа — болезни внутрипеченочных желчных путей;

11-я группа — болезни внепеченочных желчных протоков.

В. Т. Ивашкин и соавт. (2002) приводят следующую *этиологическую классификацию* цирроза печени.

I. Вирусные гепатиты.

II. Алкоголь.

III. Метаболические нарушения:

наследственный гемохроматоз;
болезнь Вильсона;
недостаточность альфа1-антитрипсина;
кистозный фиброз (муковисцидоз);
галактоземия;
гликогенозы;
наследственная тирозинемия;
наследственная непереносимость фруктозы;
наследственная геморрагическая телеангиэктазия;
абеталипопротеинемия;
порфирии.

IV. Заболевания желчных путей:

внепеченочный холестаз;
внутрипеченочный холестаз:
 первичный билиарный цирроз;
 первичный склерозирующий холангит;
холангит у детей:
 болезнь Байлера (прогрессирующий детский холестаз);
 синдром Алажиля (артериопеченочная дисплазия);
 синдром Ааджина (холестаз с лимфедемой);
 синдром Зельвегера.

V. Нарушение венозного оттока из печени:

синдром Бадда–Киари;
веноокклюзионная болезнь;
тяжелая правожелудочковая сердечная недостаточность.

VI. Лекарства, токсины, химикаты.**VII. Иммунные нарушения:**

аутоиммунный гепатит;
болезнь «трансплантат против хозяина».

VIII. Разные причины:

другие инфекции (сифилис, шистосоматоз);
саркоидоз;
неалкогольный стеатогепатит;
еюноилеальное шунтирование при ожирении;
гипервитаминоз А;
криптогенный цирроз.

Последняя, *Лос-Анжелесская классификация*, принятая в 1994 году, изменила представления о клинических формах хронического гепатита,

признав их стадиями единого патологического процесса. Циррозу печени отведено место финальной стадии различных видов хронического гепатита без какой-либо структуризации, поэтому *клинико-морфологическая классификация* продолжает пользоваться заслуженной популярностью среди практикующих гепатологов. В соответствии с ней выделяют три стадии развития цирроза печени: начальная стадия (стадия формирования цирроза), стадия сформировавшегося цирроза печени, дистрофическая стадия (атрофический цирроз).

На стадии формирования цирроза печени на поверхности печени определяются округлые красноватые участки до 1,5 см в диаметре, располагающиеся на более сероватом или коричневом фоне, печень умеренно увеличена, не деформирована, ее поверхность гладкая. Это соответствует картине «большой пестрой печени». Начальная стадия цирроза характеризуется формированием узлов регенерации. Над поверхностью печени выступают мелкие красноватые узлы («большая узловатая печень»). На более поздних стадиях эти узлы приобретают коричневый оттенок. Наиболее часто визуализируется умеренно увеличенная печень при отсутствии грубой ее деформации. Клинические проявления портальной гипертензии отсутствуют или минимальны.

На стадии сформировавшегося цирроза печени печень деформирована, изменено соотношение размеров правой и левой долей, чаще в сторону гипертрофии левой доли. Поверхность печени бугристая во всех случаях. Размеры узлов регенерации (менее или более 10 мм) определяют морфологический вариант цирроза печени (микро- и макронодулярный). Имеются отчетливые клинические проявления синдрома портальной гипертензии: спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода и желудка. Асцит чаще носит транзиторный характер.

При атрофическом циррозе (дистрофическая стадия) печень всегда уменьшена в размерах, резко деформирована, с бугристой поверхностью. Размеры селезенки превышают размеры печени. Асцит и энцефалопатия присутствуют в большинстве случаев. Часто имеет место декомпенсация функции печени.

Разработка клинико-биохимических прогностических критериев явилась одной из первых и, как оказалось, одной из наиболее удачных попыток *классификации функционального состояния печени*. Первоначально задуманные как критерии смертности в результате портосистемного шунтирования, эти критерии оказались универсальными прогностическими факторами в отношении не только результатов хирургического лечения, но

и течения заболевания в целом. В основе данной классификации лежит положение о том, что продолжительность жизни больных с осложненными формами цирроза печени определяется величиной «совокупного функционального резерва печени». Первоначально было использовано пять критериев: *уровень билирубина, уровень альбумина, наличие и выраженность асцитического синдрома, степень энцефалопатии и питания*. Были выделены три функциональные группы: А – с минимальными изменениями функции печени (компенсация); В – с умеренно выраженными (субкомпенсация); С – с выраженными изменениями (декомпенсация) (табл. 1.1).

Таблица 1.1.

Классификация функционального состояния больных циррозом печени по Child C. G., Turcotte J. G., 1964

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Альбумин, г/л	> 30	25–30	< 25
Билирубин, мкмоль/л	< 20	20–40	> 40
Питание	Хорошее	Удовлетворительное	Сниженное
Энцефалопатия	Нет	Минимальная	Выраженная
Асцит	Нет	Легко контролируемый	Плохо контролируемый

Примечание. 5–8 баллов – Child A; 9–11 баллов – Child B; больше 12 баллов – Child C.

В других модификациях показатель питания был заменен на протромбиновое время (протромбиновый индекс). Такой вариант известен как классификация Child–Pugh (табл. 1.2.).

Таблица 1.2.

Классификация функционального состояния больных циррозом печени по Child–Pugh, 1973

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Альбумин, г/л	> 35	28–35	< 28
Билирубин, мкмоль/л	< 34	34–51	> 51
Энцефалопатия	Нет	Минимальная	Выраженная
Протромбин, %	> 75%	50–75%	< 50%
Асцит	Нет	Легко контролируемый	Плохо контролируемый

Примечание. 5–6 баллов – Child A; 7–9 баллов – Child B; больше 10 баллов – Child C.

При первичном билиарном циррозе, для которого характерен холестатический синдром с самых ранних стадий его развития, используется специальная модификация классификации (табл. 1.3.).

Таблица 1.3.

Классификация функционального состояния больных первичным билиарным циррозом печени по Child–Pugh–Mayo

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Билирубин, мкмоль/л	17–67	68–169	< 170
Альбумин, г/л	> 35	28–35	< 28
Протромбиновое время, с	1–3	4–6	> 6
Асцит	Нет	Легко контролируемый	Плохо контролируемый
Энцефалопатия	Нет	Минимальная	Тяжелая

Примечание. 5–6 баллов – Child A; 7–9 баллов – Child B; больше 10 баллов – Child C.

1.2. ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

В настоящее время под синдромом портальной гипертензии понимается своеобразная форма нарушения регионарного кровообращения, которая характеризуется увеличением градиента давлений между портальным и кавальным венозными бассейнами. В норме величина портального давления составляет до 10 мм рт. ст. Портальная гипертензия возникает при увеличении давления в воротной вене свыше 12 мм рт. ст. Увеличение сопротивления на различном уровне воротного кровотока приводит к формированию портосистемных коллатералей.

1.2.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

В 1974 году М. Д. Пациора предложила следующую классификацию портальной гипертензии.

I. Надпеченочная блокада портального кровообращения:

цирроз Пика;

болезнь Киари (тромбоз печеночных вен);

синдром Бадда—Киари (тромбоз, стеноз, облитерация или сдавление извне нижней полой вены выше впадения печеночных вен).

II. Внутрипеченочная портальная гипертензия:

цирроз печени;
опухоли печени;
фиброз печени.

III. Внепеченочная портальная гипертензия:

облитерация, тромбоз воротной вены;
врожденный стеноз, атрезия воротной вены, ее ветвей;
сдавление воротной вены извне.

IV. Смешанная форма блокады портального кровообращения:

цирроз печени в сочетании с тромбозом сосудов портальной системы;

портальный цирроз печени как следствие тромбоза воротной вены.

М. Д. Пациора (1974) выделяет три стадии нарушения портопеченочного кровообращения: *компенсации, субкомпенсации и декомпенсации.*

Компенсированная стадия характеризуется умеренным повышением портального давления, компенсированным внутрипеченочным кровообращением, спленомегалией.

Для *субкомпенсированной стадии* типичны высокое портальное давление, спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода и желудка, выраженное нарушение портопеченочного кровообращения.

Декомпенсированная стадия характеризуется развитием асцитического синдрома и выраженными изменениями центральной гемодинамики.

При внутрипеченочной портальной гипертензии выделяют пресинусоидальный, синусоидальный, постсинусоидальный и смешанный уровни блока.

В. Т. Ивашкин и соавт. (2002) приводят следующую классификацию портальной гипертензии.

I. Надпеченочная.

Тромбоз печеночных вен:

синдром Бадда—Киари;
инвазия опухолью.

Обструкция нижней полой вены:

мембранозная;
инвазия опухолью.

Сердечные заболевания:

констриктивный перикардит;
выраженная трикуспидальная регургитация.

II. Внутрпеченочная.

Пресинуоидальная:

шистосоматоз;
врожденный фиброз печени;
саркоидоз;
хронический вирусный гепатит;
первичный билиарный цирроз;
миелопролиферативные заболевания;
нодулярная регенераторная гиперплазия;
гепатопортальный склероз;
злокачественные новообразования;
болезнь Вильсона;
гемохроматоз;
поликистоз печени;
амилоидоз;
токсические вещества.

Синуоидальная:

все случаи цирроза;
острый алкогольный гепатит;
тяжелый вирусный гепатит;
острая жировая печень беременных.

Постсинуоидальная:

веноокклюзионная болезнь;
алкогольный центролобулярный гиалиновый склероз.

III. Подпеченочная.

Тромбоз воротной вены:

кавернозная трансформация воротной вены;
тромбоз селезеночной вены;
висцеральная артериовенозная фистула;
идиопатическая тропическая спленомегалия.

Изолированное поражение селезеночной вены ряд авторов обозначают как левостороннюю портальную гипертензию. Эта форма гипертензии наиболее часто встречается в детском возрасте. Было предложено разделять внепеченочный блок на первичный, связанный с патологическими изменениями в самих венозных сосудах, и вторичный, обусловленный сдавлением вен внесосудистым патологическим объектом. Среди врожденных причин первичной внепеченочной портальной гипертензии следует отметить такие аномалии, как аплазию, гипоплазия и атрезию воротной вены. Однако чаще всего первичная

портальная гипертензия связана с постнатальной патологией сосудов. Использование пупочных сосудов новорожденного для внутривенной инфузии является одним из наиболее значимых пусковых факторов развития флебита воротной вены с ее последующим тромбированием. У взрослых портальный тромбоз, как правило, обусловлен острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости. Вторичная внепеченочная портальная гипертензия может быть вызвана сдавлением воротной вены и ее притоков объемным процессом (опухолью или кистой).

1.2.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Патофизиологические теории

Исходя из самого определения портальной гипертензии очевидно, что неотъемлемым признаком у этой категории больных является повышение портального давления. Однако для внутрипеченочной формы портальной гипертензии более патогномично не увеличение абсолютных цифр портального давления, а изменение портальнопеченочного градиента, то есть увеличение различий между портальным (синусоидальным) давлением и давлением в печеночных венах. Градиент давлений $P_1 - P_2$, как и градиент в любых гидродинамических системах, является результатом взаимодействия двух основных факторов – потока Q и сопротивления R . Математическим отражением этого взаимодействия является закон Ома: $P_1 - P_2 = Q \cdot R$, где $P_1 - P_2$ – градиент давлений на протяжении сосуда, а применительно к внутрипеченочной форме портальной гипертензии – портальнопеченочный градиент.

В свою очередь, показатель сопротивления, или резистентности, R определяется законом Пуазейля, который может быть представлен математически как $R = 8nL / \pi r^4$, где n – показатель вязкости, L – длина сосуда, а r – его радиус.

Поскольку длина сосуда и вязкость крови являются относительно стабильными показателями, сосудистая резистентность определяется главным образом радиусом сосуда, причем в связи с возведением показателя r в четвертую степень даже его минимальные изменения вызывают существенную динамику сосудистого сопротивления.

Исходя из двойного влияния на портальное давление как потока крови, так и сосудистого сопротивления, существуют две теории патогенеза

портальной гипертензии. В соответствии с ретроградной теорией повышение портального давления является следствием увеличения сосудистого сопротивления на уровне печени при относительно стабильном притоке крови в висцеральный бассейн. В изолированном виде данная теория не объясняет, почему при формировании многочисленных портосистемных коллатералей, наблюдаемых при циррозе печени, не происходит нормализации портального давления, а напротив, портальная гипертензия прогрессирует.

Другая гипотеза – антеградная теория – связывает гипертензию в портальной системе с повышением притока крови. Еще G. Bantu в 1883 году описал сочетание спленомегалии, лейкопении и анемии. Он одним из первых выдвинул предположение, что портальная гипертензия при циррозе печени является результатом повышенного притока крови по селезеночной артерии. В первой половине XX века эта теория не нашла большого числа сторонников. Исследования последних десятилетий раскрыли множество фактов, позволяющих по-новому интерпретировать идеи G. Bantu.

Повышение печеночного сосудистого сопротивления при циррозе печени

В нормальных условиях печеночная сосудистая резистентность невелика. Существуют физиологические колебания кровенаполнения портального сосудистого бассейна без значительного увеличения портального давления. Регуляция портального кровотока осуществляется преимущественно за счет изменений сосудистого сопротивления на уровне висцеральных артериол. При циррозе печени, в условиях нарушения естественной сосудистой архитектоники, наблюдается увеличение печеночного сопротивления. Причиной увеличения сосудистого сопротивления является сдавление терминальных венул узлами регенерации. Позднее были получены сведения о развитии соединительной ткани вокруг терминальных печеночных венул, их воспалительных, окклюзивных изменениях, «коллагенизации» синусоидов. Утолщение базальной мембраны синусоидов, ее капилляризация приводят к росту гидродинамического синусоидального сопротивления. В увеличении внутripеченочной сосудистой резистентности могут принимать участие избыточная пролиферация и сокращение эндотелиальных клеток и миофибробластов сосудистой стенки. Изменение сосудистого тонуса может быть обусловлено как нарушением соотношения вазодилататоров и вазоконстрикторов,

так и нарушением чувствительности к их воздействиям клеточных рецепторов. Это определяет возможность фармакологической коррекции портальной гипертензии.

Таким образом, повышение печеночного сосудистого сопротивления является результатом взаимодействия комплекса органических и функциональных нарушений. По локализации поражения можно выделить пресинусоидальный, синусоидальный, постсинусоидальный и смешанный уровни блока. В зависимости от обратимости изменений целесообразно выделять необратимые, или органические, поражения и потенциально обратимые, или функциональные, изменения.

Повышение притока крови в портальную систему

В соответствии с современными представлениями портальная гипертензия рассматривается как совокупность полиорганных нарушений, связанных с изменениями гемодинамики на регионарном и системном уровнях. Хорошо известно существование характерного для септического шока с полиорганной недостаточностью гипердинамического состояния, при котором наблюдаются повышение сердечного выброса и снижение периферического сосудистого сопротивления. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях при портальной гипертензии были выявлены схожие гемодинамические изменения. На регионарном уровне гипердинамическая циркуляция характеризуется увеличением портального венозного кровотока.

Повышение притока крови в бассейн воротной вены может рассматриваться как одно из проявлений формирования генерализованной гипердинамической гемоциркуляции, характеризующейся высоким сердечным выбросом и низким общим периферическим сопротивлением. Указанные гемодинамические сдвиги появляются на самых ранних этапах развития портальной гипертензии, часто еще при малоизмененном функциональном состоянии печени и предшествуют клинической манифестации заболевания. Имеется параллелизм усугубления гипердинамического статуса и прогрессирования основного патологического процесса.

Снижение периферического сосудистого сопротивления связано с действием эндогенных вазодилататоров. Наиболее изученными медиаторами полнокровия являются глюкагон, желчные кислоты и нитрооксид азота.

Известно, что *глюкагон* представляет собой один из наиболее сильных вазодилататоров. Механизм действия глюкагона двойной: расслабление гладкой мускулатуры сосудов и снижение чувствительности к эндогенным вазоконстрикторам, таким как ангиотензин-2, вазопрессин, норэпинефрин. Селективное удаление его специфической антисывороткой приводит к 30%-му уменьшению висцерального кровотока при экспериментальной портальной гипертензии. Введение гормона больным циррозом печени способствует значительному усилению внутриорганной гемодинамики.

Желчные кислоты играют важную роль в развитии портального венозного полнокровия после приема пищи. Данное состояние непродолжительно и не имеет каких-либо негативных последствий, так как большая часть желчных кислот абсорбируется печенью и лишь их небольшое количество попадает в периферический кровоток. У больных циррозом печени концентрация этих веществ в крови резко повышена и находится в прямой зависимости от степени портосистемного шунтирования.

Последние годы много внимания уделяется эндогенному вазодилататору — *нитрооксиду* (эндотелиальный релакс-фактор). Нитрооксид — сильный вазодилататор эндотелиального происхождения. Доказано, что повышение секреции нитрооксида может значительно способствовать сосудистой гипореактивности к эндогенным вазоконстрикторам. Блокада действия нитрооксида приводит к значительному снижению системной и органной гипердинамической гемоциркуляции.

Другие субстанции, включая нейропептиды, секретин, холецистокинин, панкреатический полипептид и эстрогены, вызывают органную вазодилатацию в фармакологических дозах, которые не достигаются в физиологических условиях.

Периферическая вазодилатация, внутриорганный венозный застой, развитие артериовенозных шунтов приводят к снижению эффективного объема циркулирующей плазмы. Развивается тенденция к артериальной гипотонии. В результате возникает стимуляция симпатической нервной системы и повышается выработка катехоламинов. Снижение почечного кровотока приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Вне зависимости от причины возникновения повышение портального притока, несмотря на увеличение объема шунтирующейся крови, может способствовать прогрессированию портальной гипертензии.

1.3. ДИАГНОСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ*

Синдром портальной гипертензии является основным макросиндромом цирроза печени. Именно признаки портальной гипертензии в клинической практике чаще всего свидетельствуют о наступлении цирротической стадии хронических гепатитов. В свою очередь, цирроз печени – наиболее распространенная причина портальной гипертензии во взрослой популяции России. Все это определяет общность задач диагностической программы при циррозе печени и портальной гипертензии.

С. Д. Подымова условно разделяет диагностический процесс на три этапа. Основной задачей первого (диспансерного, скринингового) уровня является выявление поражения печени. При этом наибольшее значение имеют клиничко-anamnestические данные. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и радиоизотопные методы автор относит к разряду «отсеивающих» инструментальных тестов. Задача второго этапа – установка нозологического диагноза. И наконец, на третьем этапе предусматривается детализация диагноза, определяется степень выраженности основных патологических синдромов. Данный этап представляет собой программу-максимум, при которой удастся наиболее полно установить прогноз заболевания.

С практической точки зрения решение вопросов диагностики основного заболевания имеет несколько аспектов. С одной стороны, в клинике приходится решать вопросы «стадирования» основного патологического процесса, то есть своевременно диагностировать цирротическую стадию различных диффузных заболеваний печени. Установление диагноза цирроза печени имеет важное клиническое и прогностическое значение. С другой стороны, отдельные симптомы и синдромы, наблюдаемые при циррозе печени, могут встречаться и при других заболеваниях, что определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики.

М. Veaugrand выделяет два уровня постановки диагноза цирроза печени. Первый – морфологический – основан на анализе биопсийного материала. Второй – клиничко-инструментальный – включает сопоставление изменений размеров и структуры печени с оценкой параметров, отражающих проявление таких макросиндромов, как печеночная недостаточность и портальная гипертензия.

* Раздел написан совместно с В. А. Ратниковым, Т. В. Савельевой, А. О. Новиченковым.

Мы полагаем, что основными условиями современной диагностической программы являются:

- 1) комплексность — использование широкого спектра диагностических методов;
- 2) этапность — последовательное использование диагностических методов в соответствии с разработанными дифференциально-диагностическими алгоритмами;
- 3) миниинвазивность — построение диагностической программы с учетом агрессивности вмешательства (первоначально выполняются неинвазивные или менее инвазивные диагностические процедуры);
- 4) диапевтика — использование диагностических и лечебных возможностей методов;
- 5) прогностическая направленность программ.

Принцип этапности построения диагностической программы предусматривает использование методов «первой линии» (основные, скрининговые) и «второй линии» (уточняющие). Основное назначение методов «первой линии» — скрининг, установка диагноза, оценка прогноза, динамический мониторинг. К методам «первой линии» относятся клиническая оценка состояния пациента и анализ клинико-лабораторных (и биохимических) показателей, УЗИ брюшной полости с цветным дуплексным исследованием сосудов брюшной полости, эндоскопическое исследование.

Изменение методологии построения диагностической программы и совершенствование системы клинико-эндоскопического прогноза создали предпосылки для оптимизации тактики лечения кровотечений портального генеза.

1.3.1. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

При осмотре пациента выявляются признаки (стигмы) хронического заболевания печени: пальмарная эритема, сосудистые звездочки, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, желтушность кожных покровов, признаки печеночной портосистемной энцефалопатии, признаки портальной гипертензии.

Оценка клинико-биохимического профиля занимает одно из первых мест в ряду диагностических скрининговых методов. Основными «биохимическими синдромами» диффузных заболеваний печени являются: цитолитический, мезенхимально-воспалительный, холестатический и синдром печеночно-клеточной недостаточности. Все вышеуказанные

синдромы могут ярко проявляться в финале эволюции хронических гепатитов – цирротической стадии, что определяет высокую диагностическую ценность ряда биохимических тестов.

Переход количественных морфологических изменений (нарастание степени фиброзирования) в качественные (появление ложных долек) не находит отражения в изменении биохимических показателей при переходе хронического гепатита в цирротическую стадию. Большинство клинико-биохимических показателей у компенсированных больных циррозом печени (Child A) не отличаются от параметров пациентов с хроническим гепатитом [Козинец А. А., 2001]. По мере снижения функционального резерва печени (Child B) снижается уровень альбумина (43,8 против 59,6%) и повышается содержание гамма-глобулинов (27,7 против 17,8%). Поэтому диспротеинемия может рассматриваться как наиболее значимый биохимический синдром цирротической стадии.

Одно из наиболее полных исследований оценки диагностической значимости неинвазивных методов исследования принадлежит F. Oberti и соавт. (1997). Авторы изучили 63 клинико-биохимических, доплерографических и эндоскопических показателя у 243 пациентов. Среди всех исследуемых параметров прогностически значимыми оказались уровни протромбина и гиалуроната в сыворотке крови в отношении как доцирротической, так и цирротической стадий. В результате дискриминантного анализа диагностическая точность оценки названных параметров в отношении цирроза печени составила 89,5 и 95% соответственно. В группе компенсированных больных чувствительность и специфичность метода оценки гиалуроната в сыворотке крови (свыше 60 мкг/л) оказались 97 и 73% соответственно. Авторы делают вывод, что с помощью нескольких биохимических параметров, оцененных неинвазивными методами, удастся выявить цирротическую стадию у 91–94% больных с диффузными заболеваниями печени.

G. Sorrao и соавт. (1993), проанализировав результаты обследования 290 пациентов с диффузными заболеваниями печени (у 155 – цирротическая стадия), пришли к заключению, что анализ биохимических параметров позволяет в большинстве случаев поставить правильный диагноз и избежать инвазивных вмешательств.

C. Fabris и соавт. (1997) провели сравнительный анализ четырех биохимических маркеров фиброза у 100 больных с циррозом печени и 71 пациента с доцирротическими стадиями хронических заболеваний

печени. В качестве маркеров фиброза были выбраны пролил гидроксилаза, коллаген IV, N-концевой пептид проколлагена III и C-концевой пептид проколлагена I. Авторы выявили, что при развитии цирроза печени наблюдается достоверное повышение уровней всех исследуемых показателей.

К. J. Hamberg и соавт. (1996) провели сравнительный анализ диагностической значимости клинических и биохимических показателей в группе из 303 пациентов, злоупотребляющих алкоголем, которым была выполнена биопсия печени. Авторы пришли к заключению, что правильная оценка клинических симптомов (телеангиэктазии, барабанные палочки, расширение вен передней брюшной стенки) имеет большее значение для постановки диагноза цирроза печени, чем комплексная оценка биохимических параметров.

Поисковые научные работы по выявлению маркеров поражения печени в последние годы вышли на клиническую сцену. Наибольшую известность получил **Фибро/Акти тест**. Тест разработан во Франции компанией Biopredictive. Данный тест основан на математическом анализе соотношения уровней ряда печеночных тестов: альфа 2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина. Акти тест включает перечисленные выше пять компонентов и дополнительно аланиновую аминотрансферазу. Программа может быть настроена для решения различных задач. В одном случае с ее помощью осуществляют прогноз степени фиброза, в другом – активности процесса. Кроме того, можно проводить дифференциальную диагностику этиологических форм заболевания. В январе 2007 года французское министерство здравоохранения признало Фибро/Акти Тест реальной альтернативой биопсии печени. Следует, однако, отметить, что заключение осуществляется по результатам программы, на погрешность работы которой могут оказать влияние различные факторы. Например, в случае выраженного холестаза ответ может быть некорректен по причине гипербилирубинемии.

1.3.2. МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Современная лучевая диагностика включает в себя классическую рентгенологию, компьютерную томографию (КТ), ультразвуковую диагностику, сцинтиграфию и магнитно-резонансную диагностику (магнитно-резонансную томографию и спектроскопию). Диагностика цирроза печени, основанная на каком-то одном методе, чрезвычайно

сложна и малоинформативна. Задача специалиста лучевой диагностики при обследовании пациента с циррозом печени — это прежде всего оценка морфологических проявлений болезни, печеночной и внепеченочной сосудистой сети, выявление портальной гипертензии и обнаружение опухолей печени.

Ультразвуковые методы

В литературе имеются указания на различные ультразвуковые симптомы цирроза печени и портальной гипертензии. Было показано, что при этом заболевании появляется узловатая неровность контуров пораженного органа. В зависимости от стадии заболевания меняются размеры печени (увеличение при дебюте заболевания и уменьшение — в поздних стадиях), повышается эхогенность паренхимы — однородно либо неоднородно. Во всех случаях цирроза печени имеет место нарушение архитектоники печеночных вен и ветвей воротной системы с образованием «немых» бессосудистых зон; наблюдается деформация внутрипеченочных желчных протоков.

УЗИ позволяет выявить характерные для цирроза печени признаки портальной гипертензии: спленомегалию, расширение воротной и селезеночной вен, асцит, наличие портосистемных коллатералей. А. М. Литвяков (1987) на большом клиническом материале показал, что у 80% больных циррозом печени происходят реканализация и расширение пупочной вены в круглой связке печени.

S. Matsutani и соавт. (1994) подчеркивают, что сонография паренхимы печени позволяет выявить признаки ее узловатой регенерации. Атипичные узлы регенерации в печени характеризуются дугообразным смещением печеночных сосудов [Мизандари М., 2002]. Ультразвуковая визуализация гипоэхогенных узлов регенерации размерами более 10 мм играет важную роль в ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы.

H. Ferral и соавт. (1992) в качестве диагностического критерия цирроза печени также использовали изменения поверхности печени. Авторы выделили три типа сонографической картины: нормальный, локальных изменений и диффузных изменений. Диагностическая чувствительность и специфичность метода с учетом третьего типа изменений составили 87,5 и 81,5%.

V. Simonovsky (1999) в проспективном исследовании, включающем обследование 100 пациентов с предполагаемым диффузным заболева-

нием печени, оценил диагностические возможности УЗИ в отношении цирроза печени. В качестве УЗ-критерия наличия цирроза автор выбрал изменения рельефа печени. Чувствительность, специфичность и точность данного метода составили 91,1, 93,5 и 92,3%.

Другие авторы в качестве наиболее надежного ультразвукового критерия рассматривают варианты изменения размеров хвостатой доли печени. Т. Helmberger и Р. Ros (1996) считают, что увеличение соотношения размеров хвостатой и правой долей печени свыше 0,65 с вероятностью 96% свидетельствует о развитии цирроза печени. Чувствительность данного параметра достигает 84%.

С. Aube и соавт. (1999) изучали возможности ультразвуковой диагностики не только цирроза, но и фиброза печени. В качестве дифференциально-диагностического сонографического критерия цирроза печени авторы избрали длину селезенки и скорость кровотока по воротной вене. Диагностическая точность УЗИ при оценке данных параметров составила 84%. В отношении доцирротических стадий диффузных заболеваний печени точность УЗ-диагностики составила 85% при оценке поверхности печени и 82% – при оценке длины печени.

Вместе с тем, несмотря на значительный прогресс неинвазивных технологий, они не могут решить весь спектр диагностических задач, предъявляемых на современном этапе. В частности J. A. Ladenheim и соавт. (1992) подчеркивают ограничения ультразвуковой диагностики цирроза печени, основанной на оценке поверхности печени, без учета гемодинамических показателей.

Р. Marmo и соавт. (1993), используя неинвазивные методы (клинические симптомы, биохимические тесты, УЗИ), смогли поставить диагноз цирроза печени лишь в 67% случаев. Вероятно, что столь низкая чувствительность диагностики связана с отсутствием доплерографии и других методов оценки гемодинамического фактора.

Портальная гипертензия ведет к образованию спонтанных портосистемных коллатералей, которые в клинической практике можно визуализировать с помощью неинвазивных методов. Диагностика проявлений портосистемного шунтирования имеет большое клиническое значение в связи с высокой специфичностью получаемых параметров.

Использование доплерографии, появление цветной и трехмерной дуплекссонографии позволило существенно расширить возможности ультразвукового метода. Дуплекссонография позволяет диагностировать цирротические изменения печени, визуализировать

сосуды портальной системы, определять качественные и количественные параметры кровотока в них. Основные недостатки метода связаны с ограничением диагностических возможностей при надпеченочной портальной гипертензии, выраженном асцитическом синдроме и метеоризме.

По данным доплерографии, объемная скорость воротного кровотока колеблется в широких пределах — от 300 до 1500 мл/мин и выше. По мере прогрессирования фиброза происходят увеличение сосудистой резистентности и, как следствие, постепенная редукция воротного кровотока. Ряд авторов обнаружили прямую взаимосвязь между степенью нарушения функции печени и скоростными показателями кровотока по воротной вене.

Т. Iwao и соавт. (1997) в качестве доплеровского диагностического критерия цирроза печени использовали линейную скорость кровотока по воротной вене и индекс пульсативности печеночной артерии. Авторы подтвердили, что при развитии цирроза печени наблюдается снижение линейной скорости воротного кровотока ($11,0 \pm 2,4$ против $15,9 \pm 2,8$ см/с, $p < 0,001$) и увеличение индекса артериальной пульсативности ($1,28 \pm 0,18$ против $0,95 \pm 0,17$, $p < 0,001$), а также снижение индекса сосудистой резистентности печени ($8,7 \pm 2,1$ против $17,2 \pm 4,3$ см/с, $p < 0,001$). Наиболее чувствительными параметрами в отношении выявления цирроза печени оказались снижение линейной скорости портального кровотока ниже 13 см/с (чувствительность 83%, специфичность 85%) и увеличение индекса артериальной пульсативности свыше 1,1 (чувствительность 84%, специфичность 81%). Снижение показателя сосудистого индекса печени менее 12 см/с наблюдалось у 97% пациентов с циррозом печени. Специфичность метода составила 93%.

Г. Сіопі и соавт. (1993) установили, что среди различных доплерографических показателей наибольшей информативностью обладает максимальная скорость кровотока по воротной вене (диагностическая точность 87,7%). При сопоставлении данного показателя с размерами селезенки и уровнем тромбоцитов точность диагноза повышалась до 94,7%. В случае нормального уровня трех вышеупомянутых критериев вероятность отсутствия цирроза печени составила 96%.

Вместе с тем, по данным ряда авторов, при прогрессировании цирроза печени возможно увеличение портального кровотока, что может быть связано с формированием внутripеченочных портосистемных

коллатералей. В частности, при реканализации пупочной вены (синдром Крювилье—Баумгартена) кровоток по воротной вене может быть увеличен до 1700 мл/мин. Все это привносит дополнительные трудности в интерпретацию доплерографических данных.

S. D. Taylor-Robinson и соавт. (1999) при выборе ультразвукового диагностического критерия исходили из анализа основных гемодинамических нарушений, характерных для портальной гипертензии, — артериализации печени, спонтанного портосистемного и внутрилегочного артериовенозного шунтирования и гипердинамического гемодинамического статуса. Исходя из этого авторы предположили, что отмеченные изменения будут способствовать более раннему появлению в печени (печеночных венах) вещества, введенного в периферическую вену. В качестве ультразвукоконтрастного препарата был использован левовист. Приведенные исследования подтвердили, что при гистологически доказанной цирротической стадии диффузных заболеваний печени по сравнению с доцирротической наблюдается укорочение времени начала усиления доплеровского сигнала от печеночных вен и времени максимального уровня данного показателя (18,3 и 55,5 с против 35,8 и 79,7 с).

E. Pehlivanoglu и соавт. (1998) проспективно проанализировали диагностические возможности УЗИ с доплерографией в выявлении цирроза печени у детей. Авторы пришли к заключению, что наиболее чувствительным показателем является снижение линейной скорости кровотока по воротной вене (менее 20 см/с). Повышение артериопортального соотношения скоростей кровотока (более 3) и УЗ-визуализация печеночной артерии оказались менее чувствительными параметрами (75 и 33% соответственно). В случае комплексного использования всех трех названных критериев чувствительность УЗ-диагностики повышалась до 91%, а ее специфичность — до 96%.

V. Limberg (1991) полагает, что оценка нагрузочных проб, и в частности пробы с приемом пищи, позволяет более отчетливо разграничить особенности портальной гемодинамики при циррозе печени и в контрольной группе. Так, автором было показано, что при циррозе печени через 30 минут после приема пищи скорость кровотока по воротной вене, по данным доплерографии, увеличилась на 22%, а объемный кровоток — на 29%.

U. K. Teichgraber и соавт. (1996) выявили статистически значимое повышение линейной скорости кровотока по печеночным венам у па-

циентов с циррозом печени по сравнению с контрольной группой (0,06 и 0,02 м/с соответственно, $p < 0,001$).

Прогностическое значение гемодинамического фактора не ограничивается на регионарном уровне. Так, по данным А. Maroto и соавт. (1994), индекс резистентности почечных артериол был достоверно выше у пациентов с циррозом печени и почечной недостаточностью, чем у больных, у которых она отсутствовала, и значимо коррелировал с уровнем гломерулярной фильтрации, артериальным давлением и активностью ренина плазмы. Чувствительность и специфичность оценки индекса резистентности почечных артериол в отношении выявления почечной недостаточности при циррозе печени с асцитическим синдромом составили 71 и 80%. Так, Н. С. Meng и соавт. (1994) провели анализ степени изменений системной гемодинамики у пациентов с различным уровнем функционального состояния печени (по Pugh). Авторами было установлено достоверное увеличение сердечного выброса ($7,4 \pm 2,3$ л/мин) и снижение общего периферического сопротивления (935 ± 234 дин/(с · см⁻⁵) при декомпенсированном циррозе (Pugh's C) в сравнении с пациентами, отнесенными к группам Pugh's A и Pugh's B [$6,2 \pm 1,6$ л/мин, 1232 ± 369 дин/(с · см⁻⁵) и $7,3 \pm 2,1$ л/мин, 1016 ± 345 дин/(с · см⁻⁵) соответственно]. Эти данные согласуются с результатами, полученными G. La Villa и соавт. (1992), которые установили, что для пациентов с асцитическим синдромом характерны более высокие значения сердечного индекса и низкий уровень общего периферического сопротивления.

Оценка гемодинамического фактора позволяет не только поставить диагноз, но и уточнить прогноз заболевания. Так, по данным однофакторного анализа, с выживаемостью коррелировали девять показателей: индекс резистентности печеночных артериол, возраст, гепатомегалия, уровень мочевины, креатинина и натрия в сыворотке крови, уровень гломерулярной фильтрации, активность ренина плазмы, уровень антидиуретического гормона.

По данным нашего сотрудника А. О. Новиченкова, наиболее чувствительными доплерографическими тестами (чувствительность более 90%) являются снижение линейной скорости кровотока по верхней брыжеечной вене, увеличение индексов резистентности печеночной артерии и диаметра верхней брыжеечной вены (табл. 1.4). Наибольшие значения специфичности отмечены в отношении повышения индекса пульсативности печеночной артерии и увеличения диаметра селезеночной вены (табл. 1.5).

Таблица 1.4

Распределение доплерографических показателей в порядке убывания их чувствительности

Показатель	Точка разделения*	Чувствительность, %
Линейная скорость кровотока по верхней брыжеечной вене, см/с	15,28	94,87
Индекс резистентности печеночной артерии	0,6740	93,33
Диаметр верхней брыжеечной вены, мм	8,0	92,5
Линейная скорость кровотока по селезеночной вене, см/с	17,75	88,10
Линейная скорость кровотока по воротной вене, см/с	13,82	85,42
Диаметр воротной вены, мм	11,9	79,59
Диаметр селезеночной вены, мм	7,33	76,74
Индекс пульсативности печеночной артерии	1,834	75
Индекс резистентности селезеночной артерии	0,6997	55,56

Таблица 1.5

Распределение доплерографических показателей в порядке убывания их специфичности

Показатель	Точка разделения*	Специфичность, %
Индекс пульсативности печеночной артерии	1,834	100
Диаметр селезеночной вены, мм	7,33	100
Индекс резистентности селезеночной артерии	0,6997	97,96
Диаметр верхней брыжеечной вены, мм	8,0	91,83

*Точка разделения – значение вещественной переменной, сортировка групп относительно которого, исходя из гипотезы о взаимосвязи, приводила бы к наименьшему числу ошибок. Выбор такого значения осуществлялся по алгоритму перебора вариантов с поцикловым расчетом результатов точным методом Фишера и оптимизацией по минимальному значению σ .

Таблица 1.5 (окончание)

Показатель	Точка разделения	Специфичность, %
Индекс резистентности печеночной артерии	0,6740	83,72
Линейная скорость кровотока по селезеночной вене, см/с	17,75	79,59
Диаметр воротной вены, мм	11,9	79,59
Линейная скорость кровотока по верхней брыжеечной вене, см/с	15,28	79,59
Линейная скорость кровотока по воротной вене, см/с	13,82	73,47

Изменения артериального печеночного и селезеночного кровотоков носят однонаправленный характер. Это является принципиальным моментом, определяющим высокую диагностическую значимость индексов артериального кровотока.

При внепеченочной форме портальной гипертензии ультразвуковая диагностика позволяет установить наличие нарушения проходимости воротной вены и ее притоков.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

За последние годы МРТ стала одним из ведущих методов неинвазивной лучевой диагностики. С конца 70-х годов XX века, когда принципы магнитного резонанса впервые начали использовать для исследования человеческого тела, до сегодняшних дней этот метод медицинской визуализации неузнаваемо изменился и продолжает быстро развиваться. Совершенствуются техническое оснащение, программное обеспечение, развиваются техника и методики получения изображений, разрабатываются специальные контрастные вещества для МРТ.

Традиционная нативная МРТ. Первые работы, посвященные применению МРТ, носили описательный характер МР-картины печени, особенностей билиарного тракта и сосудистого русла.

Несомненными преимуществами современной высокопольной МРТ по сравнению с другими методами визуализации являются: высокая тканевая контрастность изображений за счет выгодного соотношения сигнал—шум, возможность получения целостного изображения органа в любой произвольно выбранной проекции, а также большие ресурсы программного обеспечения, используемые для проведения

дифференциальной диагностики [Barish M. A., 1999; Hahn P. F., 1999; Mitchel D. G., 1999].

Традиционная МРТ высоко информативна при изучении печени в норме, а также при диагностике диффузных заболеваний. Работы, посвященные определению характера патологии с помощью МРТ, ведутся в направлении изучения изменений интенсивности сигнала (ИС). Контрастность изображения тканей на томограммах зависит от времени, необходимого для релаксации протонов, а точнее, от двух его компонентов: T2 – времени поперечной (спин-спиновой) релаксации и T1 – времени продольной (спин-решеточной) релаксации. Все ткани тела человека имеют характерные значения времени поперечной и продольной релаксации, при этом T1 длиннее T2 примерно в 2–5–10 раз. Так, исходя из закономерности зависимости времени релаксации от содержания в тканях водорода, а следовательно воды, было выявлено, что ткани, содержащие большее количество жидкости при отеке, некрозе или повышенной васкуляризации, имеют удлиненные значения T2, в то время как ткани с элементами фиброзирование – укороченное время релаксации T2 и, соответственно, сниженную интенсивность сигнала.

На T1-взвешенных изображениях (ВИ) узелки регенерации при циррозе и соединительно-тканые тяжи имеют вид образований с низкой ИС. Ценность методики возрастает при необходимости исключения цирроза–рака или изменений опухолевого характера на фоне сопутствующего цирроза. Так, применение контрастного усиления препаратом мангафодипиром (Mn-DPDP) обеспечило повышение ИС от гепатоцеллюлярной карциномы и от других опухолевых образований, что нехарактерно для фиброзных тяжей и рубцов.

Специфическими МР-признаками при циррозе печени являются узелки регенерации, визуализируемые как гипоинтенсивные на T2-ВИ и гиперинтенсивные – на T1-ВИ. В целом ряде работ выявлена весьма важная закономерность, связанная со снижением в 3–4 раза ИС от печени при ее фиброзном перерождении в сравнении с аналогичным показателем от мышечной ткани.

Определенную ценность представляют методики, позволяющие регистрировать неравномерность изменения размеров долей и сегментов печени при циррозе. Они основаны на их различной вовлеченности в цирротический процесс. Так, хвостатая доля (ХД) в силу своего анатомического положения находится в более выгодных условиях кровоснабжения и чаще всего подвергается гипертрофии, в то время как правая доля (ПД) фиброзно сморщивается.

Введение в практику индекса соотношения размеров хвостатой к правой доле при его увеличении более 0,65 позволяет диагностировать цирроз печени в 96% случаев. Промежуточные значения индекса ХД/ПД от 0,51 до 0,65 соответствуют гистологическим диагнозам жировой инфильтрации, начальным стадиям фиброза или гепатита.

Таким образом, цирроз печени следует признать достаточно изученным неопухолевым заболеванием печени при помощи традиционной нативной МРТ.

МРТ с динамическим контрастным усилением. Использование магнитно-резонансных контрастных средств (МРКС) в клинической практике основано на том, что при их помощи можно искусственно изменять магнитные параметры протонов в тканях и органах при МРТ и тем самым значительно повышать ее диагностическую эффективность.

Применение метода контрастного усиления во многом облегчает диагностику заболеваний печени и дифференциальную диагностику причин билиарной гипертензии. В настоящее время используются контрастные вещества, которые делятся в зависимости от типа контрастирования на позитивные и негативные, а также на экстрацеллюлярные, органоспецифические и энтеральные.

Органоспецифические контрастные вещества типа мангафодипира тропны к гепатобилиарной системе и гепатоцитам. Парамагнитные липосомы, частицы оксида железа (типа АМІ-25) избирательны к ретикулоэндотелиальной системе. Металлопорфирины применяются с целью выявления опухолей печени.

Более широко известны и применяются в отечественной клинической практике экстрацеллюлярные (сосудистые) парамагнитные комплексы гадолиния – препараты магневист (фирма «Шеринг») и омнискан («Никомед»). В основе их действия лежит укорочение времени T2 и T1, что способствует принципиальному повышению интенсивности сигнала на T1-ВИ.

Процессы накопления различных по механизму усиления контрастных агентов различаются также в зависимости от характера патологической ткани. Попытки разработки гепатоспецифических контрастных агентов для МРТ не новы, однако все применяемые препараты отличали следующие особенности: длительное введение, отсутствие неспецифической фазы контрастирования, побочные эффекты [Bellin M. F. et al., 2005; Morana G. et al., 2007].

Примовист является первым органоспецифическим контрастным препаратом, лишенным указанных недостатков [Thompson C. A., 2008;

Zech C. J. et al., 2008]. В настоящее время примовист зарегистрирован более чем в 40 странах, в том числе в США [Giovanolì O. et al., 2008] и в России (с 2008 года) [Ратников В. А., 2008]. Особый интерес представляет внедрение примовиста с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований печени, верификации фокальной нодулярной гиперплазии печени, выбора лечебной стратегии и планирования малоинвазивных методик лечения первичных и вторичных опухолей печени (абляции, химиоэмболизация и др.) [Marin D. et al., 2008; Denecke T. et al., 2008]. Требуют дальнейшего изучения возможности МРТ с примовистом в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы, в совершенствовании методики исследования [Jung G., Breuer J., Poll L. W. et al., 2006; Saito K., Kotake F., Ito N. et al., 2005]. По данным ряда зарубежных исследователей, сравнительный анализ возможностей контрастной двухфазной мультисрезовой спиральной компьютерной томографии и МРТ показал преимущества методики Gd-ЕОВ-ДТРА (примовист)-усиления при МРТ как в выявлении очагов в печени диаметром менее 1 см, так и в вопросах дифференциальной диагностики [Hammerstingl R., Huppertz A., Breuer J. et al., 2008]. Особый интерес при использовании примовиста также обусловлен его возможностью выделяться с желчью: именно это свойство позволяет выполнять динамическое изучение билиарного тракта [Dahlström N., Persson A., Albiin N. et al., 2007]. Это свойство нивелирует один из основных недостатков МРТ билиарного тракта – недостаточную функциональность [Holzapfel K. et al., 2007; Neverhagen J. T. et al., 2007]. Заслуживают пристального внимания также работы, посвященные поиску количественных критериев оценки состояния гепатобилиарной системы при использовании примовиста [Ryeom H. K., Kim S. H., Kim J. Y. et al., 2004]. Поэтому внедрение в практику отечественной лучевой диагностики гепатоспецифического МРКС – примовиста, разработка методики исследования и анализа полученных результатов, изучение свойств препарата (прежде всего, его безопасности), а также расширение диагностического потенциала МРТ в исследовании печени и желчных путей за счет использования примовиста, уточнение лучевой семиотики заболеваний гепатобилиарной системы представляют собой актуальную клинико-лучевую проблему.

В процессе исследования подтвержден высокий профиль безопасности примовиста. В частности, ни у кого из пациентов не возникло аллергических реакций на его введение (в том числе в течение трех суток после введения). Только у троих больных (8,8%) было отмечено

ощущение жжения в месте венопункции и у двух (5,9%) – чувство быстро проходящего тепла в теле. При контрольном биохимическом анализе крови у 13 пациентов (38,2%) не выявлены значимые отклонения специфических показателей (общего билирубина, аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, амилазы).

Большую сложность представляет собой лучевая оценка функционального состояния печени при таких диффузных заболеваниях, как хронический гепатит и цирроз печени. Использование примовиста в рекомендованных дозах способствует поиску новых количественных критериев оценки состояния печени, основанных на скорости возрастания интенсивности сигнала от паренхимы, времени контрастирования и выделения примовиста с желчью в протоки и двенадцатиперстную кишку. Кроме этого, постпроцессорный анализ позволяет также сравнить степень неоднородности сигнала от паренхимы, что отражает степень фиброза паренхимы.

К очевидным достоинствам примовиста, особенно актуальным в хирургической гепатологии, следует отнести хорошую визуализацию аорты и ее ветвей, портовенозной системы, нижней полой вены (в неспецифическую фазу), а также возможность оценки почек (паренхимы и чашечно-лоханочной системы).

Таким образом, применение примовиста следует считать необходимым и зачастую достаточным при МРТ у пациентов с подозрением на опухоли печени первичного и вторичного генеза, при планировании лечения и динамическом наблюдении за этой категорией пациентов, при лучевом обследовании больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени, а также пациентов, страдающих функциональными и органическими заболеваниями билиарного тракта.

Магнитно-резонансная ангиография (МРА) с внутривенным введением парамагнитных контрастных веществ является одним из наиболее перспективных методов малоинвазивной визуализации сосудов органов брюшной полости. Современные технические возможности МР-томографов обеспечивают высокое качество и диагностическую точность метода, составляющую 85–95%. При этом наиболее изучены возможности МРА применительно к визуализации злокачественных новообразований.

МРА используется для исследования характера васкуляризации и взаимоотношения сосудов с выявленными очаговыми поражениями печени и поджелудочной железы. Учитывая особенности патогенеза неопухолевых заболеваний печени, наибольший интерес представляет из-

учение фазы венозной циркуляции контрастного вещества, позволяющей выявить изменения сосудов бассейна воротной вены. Оптимальной для этих целей является методика трехмерной контрастной магнитно-резонансной портографии.

Оценку состояния венозной системы у пациентов с портальной гипертензией, тромбозом воротной вены, опухолью печени, поджелудочной железы или желчевыводящих путей следует выполнять до начала планирования терапии. Традиционно для этих целей использовались артериальная портография, чрескожно-чреспеченочная портография и спленопортография. Контрастная МР-портография имеет свои преимущества перед этими инвазивными методами, зависящими от состояния гемодинамики.

Цветная доплерография при УЗИ является также неинвазивным и относительно недорогим методом. Однако результаты такого исследования, приближаясь по качеству к результатам исследования сосудистого русла посредством МРТ, во многом зависят от опыта оператора при нахождении и оценке необходимого интересующего ультразвукового окна. Использование спиральной компьютерно-томографической ангиографии (СКТА) в короткое время позволяет получить информацию о состоянии портальной венозной системы. Недостатками этого метода являются лучевая нагрузка и необходимость введения больших доз рентгеновских контрастных веществ.

Магнитно-резонансные ангиограммы, построенные с помощью алгоритма проекции максимальной интенсивности, как и при использовании томограмм в корональной проекции, обеспечивают получение детальной информации и о состоянии портальной венозной системы, и о поражениях паренхимы. Диагностическая значимость метода при выявлении заболеваний венозной системы печени сравнима с возможностями традиционных ангиографических методик.

Бесконтрастная магнитно-резонансная холангиопанкреатикография (МРХПГ) особое клиническое значение приобрела при использовании высокопольных МР-томографов. Она основана на получении тяжело Т2-ВИ, на которых протоки имеют высокую интенсивность сигнала за счет наличия в них практически неподвижной жидкости (желчи и панкреатического секрета), а окружающие ткани (паренхима печени и поджелудочной железы, жировая ткань) имеют сигнал крайне низкой интенсивности.

Важными отличительными особенностями методик МРХПГ явились их неинвазивность и возможность получения изображения неизмененных протоков в состоянии физиологического покоя.

МРТ-семиотика цирроза печени

Отличительной особенностью результатов морфологических исследований при циррозе печени является наличие нарушения дольковой цитоангиоархитектоники печени с формированием патологических узлов-регенератов у всех больных.

У больных циррозом печени выявляется увеличение размеров печени, более выраженное в левой доле. При этом вертикальные размеры и толщина печени, а также ее ширина у этой группы пациентов в среднем больше на 1,5 см по сравнению с пациентами контрольной группы,

Асцит различной степени выраженности визуализируется примерно у 66,7% больных циррозом печени. Спленомегалия верифицирована у 76,2% пациентов. Размеры печени, ее форма и характер контура зависят от стадии процесса: терминальная стадия заболевания характеризуется резким уменьшением не только правой, но и левой долей печени, а также неровным бугристым контуром.

Важным количественным критерием диагностики цирроза печени с помощью комплексной МРТ является интенсивность сигнала от паренхимы печени. Характер изменений ИС от печени при циррозе обусловлен ее морфологическими изменениями, в основном – фиброзным перерождением.

Однако диагностировать цирроз в начальных стадиях, особенно при мелкоузловом его характере, удается зачастую не столько по диффузно-неоднородному характеру изменения ИС от печени, сколько по выявлению признаков портальной гипертензии и внепеченочных проявлений заболевания.

Результаты изучения диаметров некоторых вен брюшной полости у больных циррозом печени по данным МРТ представлены в таблице 1.6.

Таблица 1.6

Диаметры вен брюшной полости у больных циррозом печени, $\bar{X} \pm m_x$

Вена брюшной полости	Диаметр, см	
	Цирроз печени	Контрольная группа
Воротная	1,45 ± 0,08**	1,23 ± 0,02
Селезеночная	0,92 ± 0,04***	0,68 ± 0,02
Верхняя брыжеечная	1,24 ± 0,05***	0,87 ± 0,03

Примечание. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – при сравнении двух групп.

Как видно из таблицы, при циррозе печени отмечается как достоверное увеличение диаметра самой воротной вены ($p < 0,05$), так и особенно выраженное расширение, более чем в 1,5 раза, селезеночной и верхней брыжеечной вен ($p < 0,001$). Расширение вен брюшной полости за счет затруднения притока крови в печень при сдавлении портальных трактов, таким образом, является характерным проявлением цирроза печени по данным комплексной МРТ.

Отличительной особенностью больных циррозом печени служит не только расширение сосудов системы воротной вены, но и изменение ИС от них. Так, если в норме сигнал от этих вен отсутствует за счет тока крови, то при развитии цирроза возникает резкое замедление кровотока, что проявляется значительным возрастанием ИС, особенно от воротной вены. Феномен повышенной ИС от воротной вены, по данным МРТ, выявляется у 28,5% больных.

Другим внепеченочным проявлением цирроза печени, по данным МРТ, является формирование венозных коллатералей в брюшной полости, обеспечивающих так называемый сброс венозной крови минуя печень.

У больных циррозом печени размеры желчного пузыря достоверно не отличаются от показателей в контрольной группе. Толщина стенки достигает $0,56 \pm 0,03$ см и достоверно превышает толщину стенки желчного пузыря в контрольной группе ($0,31 \pm 0,01$ см), при этом утолщение стенки наиболее выражено в области шейки и на границе с телом. Диаметр пузырного протока также больше, чем в норме ($0,19 \pm 0,01$ и $0,16 \pm 0,01$ см соответственно) ($p < 0,05$).

Характерными особенностями при визуализации желчного пузыря в терминальной стадии цирроза печени являются уменьшение размеров органа, неравномерное утолщение и деформация стенки, неоднородный характер желчи.

Результаты изучения состояния желчных протоков у больных циррозом печени по данным комплексной МРТ представлены в таблице 1.7.

Из таблицы следует, что у больных циррозом печени отмечается расширение сегментарных протоков по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Как известно, после хирургической коррекции портальной гипертензии (наложения венозных шунтов) в раннем послеоперационном периоде возникают определенные сложности выполнения дигитальной субтракционной ангиографии, связанные с тяжестью состояния больных, а так-

же с использованием у них дезагрегантов. Для изучения состоятельности наложенных венозных шунтов показана комплексная МРТ.

Таблица 1.7

**Сведения о диаметрах желчных протоков в группе больных
циррозом печени, $X \pm m_x$**

Протоки печени	Диаметр, см	
	Цирроз печени	Контрольная группа
Сегментарные протоки левой доли	$0,14 \pm 0,01^*$	$0,11 \pm 0,003$
Сегментарные протоки правой доли	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,11 \pm 0,004$
Левый печеночный проток	$0,26 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,01$
Правый печеночный проток	$0,3 \pm 0,03^{***}$	$0,21 \pm 0,01$
Общий печеночный проток, проксимальный отдел	$0,35 \pm 0,03^*$	$0,26 \pm 0,02$
Общий печеночный проток, дистальный отдел	$0,43 \pm 0,03^{**}$	$0,33 \pm 0,02$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – при сравнении двух групп.

Таким образом, наиболее характерными МР-симптомами цирроза печени являются:

- снижение ИС от паренхимы печени диффузно неоднородного характера;
- увеличение линейных размеров печени, преимущественно за счет левой доли;
- неровный контур печени;
- расширение воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вен с повышением ИС от них на Т2-ВИ;
- наличие венозных коллатералей и извитость печеночных вен;
- утолщение стенки желчного пузыря и снижение ИС от желчи на Т1-ВИ и особенно на Т2-ВИ;
- расширение долевых желчных протоков (больше – правого) и общего печеночного протока;
- наличие свободной жидкости в брюшной полости;
- выраженная спленомегалия.

Математико-статистический анализ результатов исследования показывает, что комплексная высокопольная МРТ в диагностике цирроза печени обладает чувствительностью, равной 90,5%, и специфичностью – 100%.

Компьютерная томография

Рентгеновская КТ, которая на современном этапе развития получила широкое применение в медицинской практике и стала неотъемлемой частью диагностического исследования гепатобилиарной системы, занимает среди методов лучевой диагностики особое место. Самым технологичным в настоящее время является процесс объемного (спирального, с множественными рядами детекторов) сканирования – МСКТ. Методика исключает пропуск срезов благодаря выполнению исследования на одной задержке дыхания. Синхронизация быстрого сканирования с введением большого количества йодсодержащего контрастного вещества с помощью автоматического инжектора позволяет получать томограммы в артериальную, портальную, паренхиматозную и в отсроченную фазы. Для исследования обычно применяют неионные контрастные препараты с содержанием йода 300–370 мг/мл (омнипак, ультравист, оптирей).

Роль КТ заключается в оценке осложнений цирроза и наблюдении за прогрессированием болезни. Основными дифференциально-диагностическими КТ-критериями при диффузных заболеваниях печени являются изменения ее величины, формы, денситометрических (плотностных) показателей структуры органа. Большинство авторов выявляют следующие признаки цирроза печени: узловатый, неровный край зачастую уменьшенной печени.

В ранней стадии при КТ обнаруживается нормальная картина печени или увеличение перипортального пространства в воротах органа спереди от правой воротной вены вследствие умеренной атрофии медиального сегмента левой доли печени. Ямка желчного пузыря увеличивается и заполняется жировой тканью. По данным ряда авторов, в конечной стадии цирроза у 25% пациентов печень имеет нормальные размеры и форму, а у 36% размеры печени диффузно уменьшены.

Основным при выраженном циррозе является не диффузное изменение размеров, а соотношение между долями и сегментами. Чаще всего в конечной стадии имеет место атрофия правой доли, медиального сегмента левой доли с компенсаторной гипертрофией хвостатой доли и латерального сегмента левой доли. Редко встречается ограниченная атрофия латеральных и задних сегментов, преимущественно у пациентов, страдающих первичным склерозирующим холангитом. У этой же группы больных наблюдается повышенная плотность (гиперденсность) увеличенной хвостатой доли, которая производит впечатление так называемого псевдотуморозного процесса в печени.

У пациентов с первичным билиарным циррозом печени чаще всего наблюдается диффузное увеличение органа. Гепатомегалия нередко сочетается с гетерогенной жировой инфильтрацией.

Регенераторные узлы создают бугристость контуров печени. Но сами узелки обычно не видны до поздней стадии, когда они могут вызвать объемное воздействие и отличаться по плотности от окружающей паренхимы. Области массивного фиброза имеют пониженную плотность на нативных срезах, а также в артериальную и портальную фазы. Часто отмечается ретракция капсулы на поверхности печени на фоне фиброза.

Регенераторные узлы являются особенностью структуры при циррозе печени, но могут также выявляться после частичной резекции печени, регионарной химиотерапии или травмы печени. Они не имеют истинной капсулы, но содержат вены и желчные протоки. Узлы могут быть маленькими или большими, но возможно и сочетание обеих этих форм. Они всегда кровоснабжаются из воротной вены, но артериальный кровоток также увеличен, и благодаря этому узлы могут иметь повышенную плотность. Часть узлов (до 25%) содержат железо (сидеротические узелки) и представляют повышенную опасность развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Диспластические узлы обнаруживаются в 15–25% случаев цирроза печени и рассматриваются как предзлокачественные. Они обычно крупнее, чем регенераторные узлы (10–20 мм) и могут образовывать выпячивания на поверхности печени. В некоторых узлах могут быть скрытые мелкие фокусы ГЦР (диспластические узелки часто неотличимы от хорошо дифференцированного маленького ГЦР), и такие поражения лучше выявляются при МРТ как «узелки в узелках». Сидеротические узелки, накапливающие медь и железо, также могут быть обнаружены при МРТ.

Известно, что существуют два основных варианта развития ГЦР – карциногенез *de novo* и многоступенчатая прогрессия. Второй вариант является наиболее частой моделью возникновения гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени. Эта модель включает трансформацию от доброкачественных регенераторных узлов через диспластические узлы в «малый» высокодифференцированный ГЦР и в конечном итоге до низкодифференцированного ГЦР.

ГЦР обычно развивается как очаг высокодифференцированной карциномы в диспластическом узле. Когда опухоль достигает 1–1,5 см в диаметре, происходит смена дифференциации клеток с появлением клеток более низкой степени дифференциации, которые растут внутри

высокодифференцированного узла карциномы, замещающая собой ткани с низкой пролиферативной активностью, и начинается экспансивный рост в прогрессирующей опухоли.

Одновременно с этим очаги ГЦР претерпевают изменения в кровоснабжении. Внутриузловое портальное кровоснабжение постепенно уменьшается, тогда как артериальный кровоток, напротив, имеет тенденцию к увеличению в течение трансформации доброкачественного перерождения в злокачественное.

Регенераторные и диспластические узлы, как и ранний ГЦР, имеют преимущественно портальное кровоснабжение, тогда как явные ГЦР, как правило, кровоснабжаются ветвями печеночной артерии. Разница в кровенаполнении является признаком, позволяющим выявить ГЦР малого размера на фоне цирроза печени. ГЦР небольшого размера демонстрирует гипervasкуляризацию в артериальную фазу с быстрым вымыванием в портальную фазу. И, напротив, высококодифференцированный ГЦР, диспластические и регенераторные узлы изоваскулярны или гиповаскулярны при многофазной МСКТ.

Маленькие карциномы, менее 2 см, обычно четко демонстрируют усиление в артериальную фазу с быстрым вымыванием в портальную фазу. Более крупный ГЦР имеет больший спектр характерных признаков: мозаичную структуру, капсулу, экстракапсулярное распространение с формированием сателлитных узлов и васкулярной инвазии, характеризуется гетерогенным накоплением контрастного вещества в артериальную фазу. В портальную же фазу контрастируются капсула и септы.

Компьютерная томографическая ангиография (КТАП) — единственный метод с избирательным контрастированием системы воротной вены. При этом исследовании большинство поражений — низкоплотностные вследствие относительного недостатка в них портальной перфузии, но регенераторные узлы и иногда хорошо дифференцированный ГЦР, получающие значительное портальное кровоснабжение, являются исключением.

Современная МСКТ позволяет выявлять ГЦР размерами более 2 см в 98% случаев, однако чувствительность в диагностике мелких образований, по данным различных авторов, не превышает 52–60%.

КТ позволяет выявить внепеченочные проявления цирроза печени — асцит, спленомегалию, портальную гипертензию, варикозные узлы, жидкость в плевральных полостях, дисателектатические изменения базальных отделов легких, утолщение стенки тонкой кишки, усиление

ние сосудистого рисунка брыжейки, а также забрюшинную лимфоаденопатию, которая появляется в развитой стадии цирроза.

С помощью КТ с контрастированием можно оценить вены портальной системы и их проходимость, диагностировать обструкцию тромбом. Хорошо определяются портосистемные коллатерали, расположенные вокруг селезенки и забрюшинно, а также перивисцеральные и параэзофагеальные варикозно расширенные вены. Приблизительно у 25% пациентов с портальной гипертензией при циррозе печени можно выявить реканализированные параумбиликальные вены. Контрастирование печени в портальную фазу у пациентов с циррозом значительно ниже, чем у здоровых людей, что обусловлено снижением портального кровотока.

При КТ можно выявить признаки артериовенозных шунтов – гиперденсные (повышенной плотности) зоны в артериальную фазу, «раннее» контрастирование ствола воротной вены в артериальную фазу при отсутствии контрастирования селезеночной вены.

МСКТ позволяет оценить показания к ортотопической трансплантации печени путем оценки количества очагов ГЦР и их размеров. Многофазная КТ также необходима при обследовании пациентов перед трансплантацией печени для оценки сосудистой анатомии – вариантов развития висцеральных ветвей брюшной аорты и нижней полой вены.

Радиоизотопные методы

Радионуклидное сканирование (статическая сцинтиграфия – СЦГ) известно как метод изучения распределения изотопов, селективно поглощаемых печенью, с целью оценки ее структуры и функции. А. D'Agienzo и соавт. (1992) предлагают использовать радиоизотопные методы в качестве скринингового метода в отношении цирроза печени и лишь при сомнительных данных ставить вопрос об инвазивных диагностических вмешательствах.

А. S. Tavill и соавт. (1975) описали характерное для синдрома Бадда–Киари усиленное накопление радиофармацевтических препаратов в хвостатой доле печени, объяснив это наличием автономного оттока крови из этого сегмента в нижнюю полую вену. Вместе с тем разрешающая способность СЦГ далеко не всегда позволяла получить достоверную диагностическую информацию при диффузных заболеваниях печени из-за своей неспецифичности. Аналогичная картина могла встречаться при ходжскинских лимфомах и механических желтухах, а случаи фокального фиброза и тромбоз малых печеночных вен нередко напоминали картину метастатического поражения печени.

Несмотря на достижения технического прогресса, позволившие внедрить новые технологии в радионуклидной диагностике (СЦГ-томография, печеночная артериально-перфузионная СЦГ, позиционная эмерсионная томография), они не получили широкого распространения в клинической практике по причине дороговизны или относительной информативности. Появление высокоточных аппаратов УЗИ и КТ еще в большей степени ограничили роль СЦГ в диагностике очаговых и диффузных заболеваний печени, поскольку значительно превосходили ее по своей информативности и специфичности. В настоящее время методы радионуклидной диагностики сохранили свое значение лишь для косвенной оценки функционального состояния печени.

Ангиографические методы

Первоначально, в историческом плане, была применена прямая портография, которая предполагала введение рентгеноконтрастного вещества в ветви воротной вены во время лапаротомии. В 1945 году А. Н. Blakemore и J. W. Lord впервые контрастировали портальную систему через левую желудочную вену. В последующем L. Legey и соавт. (1951) осуществили прямую портографию через правую желудочно-сальниковую вену, а С. Child и соавт. (1951) использовали для этой цели верхнюю брыжеечную вену.

Вместе с тем выполнение прямой портографии было сопряжено с существенными недостатками, в первую очередь связанными с необходимостью лапаротомии, поэтому предпринимались попытки получить изображение сосудов печени другими, менее травматичными способами. С этой целью рентгеноконтрастные вещества вводились в большую подкожную вену бедра, в подкожные вены передней брюшной стенки и непосредственно в паренхиму печени. Но и эти методы не получили распространения, поскольку не давали четких данных о состоянии портального кровообращения. И поиски менее травматичного и более объективного способа исследования системы воротной вены были продолжены.

В 1951 году S. Abeatici и L. Campi предложили методику чрескожной спленопортографии. В дальнейшем данная методика получила широкое распространение в клинике, на протяжении многих лет оставаясь одним из немногочисленных диагностических методов оценки воротного кровообращения.

С совершенствованием техники спленопортографии повышалось качество изображения внутри- и внеорганных ветвей воротной вены, что

имело большое значение для разработки рентгенологической семиотики при диффузных и очаговых заболеваниях печени, а также для проверки функции ранее наложенных портокавальных анастомозов. Помимо этого были получены данные о соответствии внутриселезеночного и портального давлений, что давало ценную информацию о состоянии портального кровообращения без выполнения лапаротомии.

Основной недостаток чрескожной спленопортографии связан с высокой частотой осложнений (до 20%), и прежде всего с развитием кровотечения в брюшную полость вследствие надрыва ткани селезенки пункционной иглой. С точки зрения диагностической значимости возможности метода ограничиваются его низкой информативностью при развитии гепатофугального кровотока по воротной и селезеночной венам тромбозе селезеночной вены.

Менее опасным среди методов прямой визуализации воротной системы печени оказался метод трансумбиликальной портографии, который был впервые обоснован для клинического использования Д. Г. Довинером в 1954 году. В 1952 году Н. R. Bierman с соавт. описали новый метод прямой портографии, который предполагал чрескожную, тотчас ниже мечевидного отростка, чреспеченочную пункцию внутрипеченочных ветвей воротной вены. К 1955 году авторы выполнили 114 процедур без серьезных осложнений. Вместе с тем техническая сложность метода и возможность развития тяжелых осложнений препятствовали его широкому внедрению в клиническую практику.

Более прогрессивным и безопасным оказался латеральный доступ к воротной вене по средней подмышечной линии справа с продвижением иглы через массивную паренхиму печени, предложенный К. L. Wiechel в 1971 году. Такой подход значительно уменьшал вероятность массивного кровотечения и повреждения соседних органов. Позднее А. Lunderquist и J. Vang (1974) использовали для этой цели систему игла—катетер, которая позволила существенно уменьшить травматичность исследования и открывала возможность катетеризации ветвей воротной вены для диагностики, проведения регионарной лечебной инфузии и эмболизации.

Методику чрескожной чреспеченочной портографии выгодно отличает высокая контрастность изображения, визуализация всех основных притоков воротной вены, а также возможность выполнения лечебной процедуры — эмболизации варикозных вен желудка и пищевода. Недостатки метода связаны с технической сложностью вмешательства и, как следствие, с высокой частотой осложнений при недостаточном опы-

те исполнителя. Это внутрибрюшное кровотечение, гематома печени, желчный перитонит, тромбоз воротной вены, гидроторакс и др.

Среди других методов прямой визуализации воротной системы печени определенный интерес представляет трансюгулярная портография, которая осуществлялась путем ретроградной (через печеночные вены) пункции и катетеризации портальной системы с диагностической и лечебной целью. Технические принципы этого метода были заложены в 1967 году, когда W. Hanafée и W. Weiner осуществили чресподключичную ретроградную холангиографию. Трансюгулярную портографию впервые применили J. Rosch с соавт. в 1975 году; они сочетали ее с эмболизацией коронарной вены желудка. В последующем этот метод был использован для создания внутривенного портокавального шунта, а трансюгулярная портография сохранила актуальность до настоящего времени как начальный этап при установке стента.

В последние годы имеется отчетливая тенденция к вытеснению прямых методов контрастирования сосудов портальной системы методикой артериопортографии – введением контрастного вещества в артериальные сосуды. Кроме несомненных преимуществ, связанных с качественным уменьшением числа осложнений, артериопортография является высокоинформативным методом оценки портопеченочного кровообращения вне зависимости от уровня блока воротного кровообращения. Увеличение диагностической информации связано с контрастированием как артериальной, так и венозной систем. Немаловажное значение имеет возможность осуществления лечебных мероприятий, таких как эмболизация печеночной, селезеночной и левой желудочной артерий.

Информативность метода существенно увеличивается за счет качественного улучшения визуализации венозной фазы при использовании режима цифровой субтракции с применением компьютерной обработки изображения. По мнению ряда авторов, цифровая субтракционная ангиография может полностью заменить все известные методы прямой портографии. Ангиографическое исследование позволяет получить изображение сосудов, динамику прохождения рентгеноконтрастного вещества по артериям и венам, а также увидеть накопление этих препаратов в печени и селезенке. Часть признаков (диаметры селезеночной и печеночной артерий, селезеночной и воротной вен, величина портоverteбрального угла) могут быть точно измерены по ангиограммам. В то же время многие признаки весьма трудно поддаются количественному выражению. Это касается особенностей структуры, ветвления, плотности сосудистого рисунка, длительности нахождения

рентгеноконтрастного вещества в различных по калибру сосудах, динамики изменения плотности накопления контрастного вещества в паренхиме печени и селезенки.

Т. Helmberger и Р. R. Ros (1996) выделяют следующие показания к ангиографии: дооперационная оценка кровоснабжения очагов в печени при циррозе-раке печени, необходимость установки катетера для КТ-портографии, оценка печеночной гемодинамики при портальной гипертензии, селективная эмболизация или химиотерапия, этап процедуры внутривеночного портосистемного шунтирования (transjugular intrahepatic portosystemic shunt – TIPS).

Использование при ангиографии компьютерной томографии не получило широкого распространения в клинике при портальной гипертензии, однако компьютерно-томографическая ангиография является одним из наиболее информативных методов диагностики очаговых поражений печени. С. А. Алентьев (1997) отмечает высокую информативность метода в отношении диагностики тромбозов воротной и брыжечной вен.

Основное достоинство окклюзионной флебогепатографии состоит в определении уровня блока по отношению к синусоидам. При наиболее распространенной внутривеночной форме портальной гипертензии метод позволяет получить информацию о величине портосистемного градиента без прямой катетеризации воротной вены, что имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Окклюзионной флебографии довольно часто предшествует выполнение нижней кавографии и кавоманометрии для оценки состояния позадивертикулярного отдела нижней полой вены. Его сужение в результате прогрессирующего развития цирроза печени, роста опухолей и кист (синдром Бадда–Киари) нередко влияет на выбор лечебной тактики у этих тяжелых пациентов.

J. Zimmerer и соавт. (1992) провели сравнительный анализ портального давления, портосистемного градиента и результатов печеночной венографии у пациентов четырех групп: контрольная группа, фиброз, неполный цирроз, цирроз. Повышение портального давления оказалось наиболее достоверным критерием развития цирроза печени. На доцирротических стадиях диффузных заболеваний печени портосистемный градиент оказался ниже 5 мм рт. ст. в 97% случаев. При сформировавшемся циррозе данный показатель оказался выше 8 мм рт. ст. также в 97% случаев. Чувствительность определения портосистемного градиента в отношении цирроза печени (на основании критерия превышения

показателя 5 мм рт. ст.) составила 47%. Использование комплекса методов исследования портопеченочной гемодинамики оказалось более информативным, чем оценка биохимических показателей. Авторы также считают, что лапароскопия уступает использованным методам с точки зрения риска осложнений.

Для оценки кровотока в системе непарной вены, имеющей большое значение у больных портальной гипертензией, применялся метод костоазиографии и костоманометрии. Данный метод использовали при выявлении варикозного расширения вен пищевода и желудка путем введения контрастного вещества в ребро слева по Schobinder или через тело 1-го поясничного позвонка (транссоматическая азиография) по Marcozzi–Messineti. Сопоставление величины расширения непарной вены и костального давления позволило ряду авторов определять критерии риска пищеводно-желудочных кровотечений, а также оценивать результаты использования различных корригирующих лечебных методов.

Таким образом, несмотря на перенесение акцента на неинвазивную диагностику состояния печени, селезенки и портальной системы, данные ангиографического исследования в сложных клинических ситуациях способствуют окончательной формулировке диагноза и уточнению характера течения процесса и степени перестройки сосудистых систем гепатолиенальной зоны при циррозе печени. Низкая частота осложнений при использовании современного инструментария позволяет относить ангиографию к числу методов уточненной диагностики у больных циррозом печени.

1.3.3. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка выявляется эндоскопически с частотой от 2 до 70%. Существуют проблемы эндоскопической диагностики варикозной трансформации желудочных вен в связи с их более глубоким расположением. Вены желудка могут как являться продолжением пищеводных вен, так и располагаться изолированно, преимущественно в своде желудка. Последний вариант чаще наблюдается при тромбозе селезеночной вены.

Несмотря на низкую чувствительность, эндоскопия характеризуется высокой специфичностью, достигающей 100%. Иными словами, обнаружение ВРВ пищевода с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии синдрома портальной гипертензии.

На поздних стадиях цирроза печени (стадия сформировавшегося цирроза и дистрофическая стадия) эндоскопия уже не столько носит диагностический характер, сколько позволяет выявить и оценить возможные факторы риска развития кровотечения и решить вопрос о необходимости первичной профилактики геморрагии.

ВРВ пищевода и желудка является отражением формирования портоазигального пути коллатерального оттока. Ведущее значение в диагностике и оценке степени ВРВ принадлежит эндоскопическому методу [Борисов А. Е и соавт., 2001].

Основными преимуществами эндоскопического исследования являются:

- возможность сочетания диагностического и лечебного этапов при остром кровотечении;
- оценка факторов риска кровотечения с целью решения вопроса о необходимости первичной профилактики геморрагии;
- оценка вероятности возникновения рецидива кровотечения и выбор лечебной тактики профилактики рецидива.

В процессе эндоскопии, помимо прямых признаков варикозного кровотечения, удается оценить комплекс местных факторов: размер, форму и цвет ВРВ, наличие и распространенность «красных маркеров» стенки (пятна «красной вишни», гематоцистные пятна, телеангиэктазии), выраженность портальной гастропатии.

1.3.4. ЛАПАРОСКОПИЯ И БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Лапароскопия является одним из наиболее информативных методов в диагностике и прогнозировании диффузных заболеваний печени. Усиленная возможностями гистологической диагностики, лапароскопия с биопсией имеет целый ряд преимуществ перед «слепой» пункционной биопсией печени – «золотым стандартом» диагностики хронических гепатитов. Прежде всего, расширяются диагностические возможности метода за счет визуальной оценки поверхности печени, выбора наиболее проблемных зон для прицельной биопсии. Лапароскопия дает возможность выявить очаги размерами 2–3 мм, что превышает чувствительность всех других доступных методов. Кроме того, с помощью лапароскопии удастся проследить надежность гемостаза после выполнения биопсии печени, что имеет принципиальное значение в случае выраженной портальной гипертензии. Осмотр брюшной полости позволяет выявить

и проанализировать состав асцитической жидкости при минимальном ее количестве.

Наиболее четко показания к лапароскопии при заболеваниях гепато-билиарной системы сформулированы в работах С. А. Боровкова и соавт. (1973). К их числу отнесены:

- 1) асцит неясного происхождения;
- 2) циррозы печени и узловые гепатомегалии, протекающие с желтухой;
- 3) необходимость в дифференциальном диагнозе между хроническими гепатитами, развившимися после острого вирусного гепатита, и гепатитами другой этиологии;
- 4) распознавание доброкачественных и злокачественных опухолей и кистозных образований печени;
- 5) поражение желчного пузыря и желчных протоков неясной этиологии.

Классическое описание лапароскопических изменений при диффузных заболеваниях печени, и в частности различных форм и стадий гепатита при прогрессировании патологического процесса, было представлено в фундаментальных работах А. С. Логинова (1964) и Н. Kalk (1957), которые фактически внедрили лапароскопию в терапевтическую клинику, внося большой вклад в современное понимание и классификацию болезней этого органа. Кроме того, авторами разработана и внедрена методика биопсии печени, осуществляемая под контролем лапароскопа, которая существенно расширила диагностические возможности лапароскопии. Приведенные в этих исследованиях сведения до настоящего времени используются в терапевтических и хирургических клиниках.

По данным наших сотрудников, наименее информативной лапароскопическая диагностика без гистологического подтверждения оказалась при начальной стадии – стадии формирующегося цирроза печени. Клинические проявления заболевания на данной стадии в большей степени схожи с классическими проявлениями хронических гепатитов – умеренная гепатомегалия, цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный синдром в различном сочетании их выраженности. Из 35 обследований пациентов с предполагаемым диагнозом начального цирроза печени стадия заболевания подтвердилась лишь в 18 случаях. Именно в данной группе лапароскопическая диагностика сопровождалась наибольшим числом ошибок. В одном случае хирург на основании оценки макроскопических изменений по-

верхности печени поставил диагноз цирроза печени, что не подтвердилось при оценке биоптата. Однако большая часть ошибок (38,9%) была связана с ложноотрицательными результатами, когда визуально признаки узловой регенерации не выявлялись, а микроскопически в большинстве полей зрения определялись ложные дольки — основной морфологический критерий цирротической стадии. Таким образом, в такой же степени, как отсутствие выраженных проявлений портальной гипертензии при формирующемся циррозе печени ограничивает диагностические возможности УЗИ, недостаточная выраженность узлов регенерации не позволяет провести надежную дифференциальную диагностику цирротической стадии, полагаясь лишь на макроскопические признаки.

На стадии сформировавшегося цирроза диагностические возможности лапароскопии максимальны. Однако потребность в столь инвазивной диагностике невелика. Лишь в одном из 30 случаев клиника диффузного заболевания печени с явлениями портальной гипертензии была обусловлена синдромом Бадда—Киари, а не дооперационно предполагавшимся циррозом печени. Чаще всего при клинических признаках сформировавшегося цирроза печени мы использовали лапароскопию не с диагностической, а с лечебной целью (формирование «органоанастомозов»). Пожалуй, лишь при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному лапароскопия становится крайне необходимым этапом диагностической программы. Однако информативность лапароскопии в отношении верификации диагноза будет зависеть от того, выходит на поверхность печени образование или нет. В последнем случае целесообразнее выполнить чрескожную биопсию печени под ультразвуковым контролем.

На дистрофической стадии ценность лапароскопии возрастает, что связано с необходимостью дифференциальной диагностики в отношении заболеваний, сопровождающихся асцитическим синдромом.

Диагностическая лапароскопия, особенно в сочетании с прицельной биопсией, отнесена к одному из наиболее ценных методов выявления и морфологической верификации злокачественных опухолей печени. Кроме этого, лапароскопия может использоваться для оценки эффективности проведенного лечения, в частности химиотерапии злокачественных новообразований. Вместе с тем Е. А. Вагнер и др. (1981) справедливо отметили, что при лапароскопии лучше всего видны II, III, V и нижняя часть IV сегментов печени. В остальных отделах

органа, а также в случаях внутритканевого расположения опухолей и кист их диагностика далеко не всегда бывает успешной, а в ряде случаев оказывается невозможной.

Несмотря на высокую диагностическую ценность, лапароскопия относится к числу инвазивных процедур и может сопровождаться развитием тяжелых осложнений практически на каждом этапе исследования (наложение пневмоперитонеума, троакарная пункция брюшной полости, дополнительные диагностические процедуры). Характер осложнений, наиболее опасными из которых являются воздушная эмболия, повреждения полых органов и магистральных сосудов, внутрибрюшные кровотечения и желчеистечения, свидетельствует о необходимости выполнения лапароскопии и прицельной биопсии лишь в диагностически неясных случаях, а также в ситуациях, когда эта методика используется с позиций диапневтики.

Основным недостатком лапароскопического метода является необходимость общей анестезии и, в подавляющем большинстве случаев, эндотрахеального наркоза. С другой стороны, определенный вклад в общую агрессивность лапароскопического метода привносит пневмоперитонеум.

Прижизненная биопсия считается «золотым стандартом» диагностики диффузных заболеваний печени. По данным J. Poniachik и соавт. (1996), среди 169 пациентов, у которых при лапароскопии был выявлен цирроз печени, диагноз был подтвержден гистологически лишь у 115 больных. В 8% случаев при гистологической картине цирроза печени лапароскопия не позволила выявить каких-либо макроскопических изменений печени.

W. Markiewicz и соавт. (1992) при сравнении макроскопической диагностики путем лапароскопии и морфологической оценки биоптатов получили схожие результаты. Лапароскопически установленный диагноз цирроза печени был подтвержден гистологически в 83,9% случаев, а хронического гепатита — в 84% случаев. В качестве «золотого стандарта» диагностики как гепатита, так и цирроза авторы рассматривают биопсию печени. На основании этого в работе был сделан вывод о том, что лапароскопия расширяет диагностические возможности у гепатологических больных, однако во всех случаях необходимо гистологическое подтверждение диагноза.

Н. Ю. Меркулова (1995) отмечает высокую диагностическую значимость обзорной лапароскопии, в том числе в диагностике доцирро-

тических стадий хронических гепатитов. Автору удалось обосновать лапароскопические критерии хронического персистирующего гепатита и двух стадий хронического активного гепатита. Расширенное морфологическое изучение биоптата позволило дифференцировать шесть форм хронического гепатита. Для оценки функционального состояния гепатоцитов была использована люминисцентная лапароскопия. Чувствительность лапароскопии в отношении диагностики хронического гепатита составила 90,9%, а при сочетании с морфологическим исследованием – 100%.

М. Motomura и соавт. (1994), высоко оценивая диагностические возможности лапароскопии с биопсией, тем не менее отмечают, что «е (лапароскопии. – Авт.) популярность как диагностического метода в большей степени является результатом традиций, нежели последствием рациональной оценки полезности данного метода».

Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы. Выявление гепатоцеллюлярной карциномы является одной из важных задач диагностической программы при циррозе печени, что связано прежде всего со значительным ухудшением прогноза при циррозе-раке и с изменением тактики лечения данной категории больных. Любое образование в печени при циррозе может выглядеть атипичным и симулировать узлы регенерации, тем более что узел регенерации при циррозе в основном кровоснабжается ветвями печеночной артерии и может контрастироваться так же, как карцинома. Ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы важна, так как увеличивает вероятность благоприятных результатов после резекции или трансплантации печени.

В соответствии с мнением ряда японских авторов все больные циррозом печени должны проходить УЗ-диагностику и определение уровня альфа-фетопротеина каждые 3 месяца, КТ печени – каждые 9 месяцев. При этом ежегодный «прирост» выявленных случаев гепатоцеллюлярной карциномы составляет 5%.

Трудно не согласиться с мнением А. Cristani и соавт. (1991), что стремление выявить гепатоцеллюлярную карциному любыми средствами в группе декомпенсированных больных (Child C) должно сдерживаться пониманием невозможности помочь большинству пациентов этой категории. Также не вполне обоснованным видится столь рутинное использование КТ, а оценка уровня альфа-фетопротеина имеет низкую чувствительность в отношении гепатоцеллюлярной карциномы. С учетом данных поправок итальянским

авторам удалось снизить суммарную стоимость скрининговой программы на 55%.

По данным С. Divoux (1998), чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии в отношении выявления опухоли на фоне цирроза печени составляет 80%. Тем не менее автор полагает, что показания к данной инвазивной процедуре обоснованы лишь при планируемом агрессивном хирургическом лечении или если на основании неинвазивных методов диагноз остается неясным.

М. Vorzio и соавт. (1994) проанализировали результаты 100 случаев тонкоигольной биопсии новообразований при циррозе печени. У 31 пациента была диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома, у двух – метастатический рак и у одного – аденома. В 22 случаях очаговое поражение было представлено узлом регенерации. Диагностическая точность метода составила 96% при сочетании интранодулярной, экстранодулярной тонкоигольной биопсий и аспирационной биопсии. Тонкоигольная аспирационная биопсия оказалась менее точным методом (48%), чем интранодулярная тонкоигольная биопсия. В случае сопоставления обоих видов биопсии суммарная диагностическая точность увеличилась до 91%. Сопоставление интранодулярного и экстранодулярного материалов характеризовалось диагностической точностью и специфичностью, равными 78 и 95% соответственно. Кроме того, диагностические показатели методов зависели от размеров новообразования. При оценке малых новообразований (менее 30 мм) тонкоигольная биопсия оказалась более информативной в сравнении с тонкоигольной аспирацией. Таким образом, по мнению авторов, наилучшие результаты в верификации очаговых поражений при циррозе печени удастся получить при сочетанном использовании различных биопсийных методов.

1.3.5. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В соответствии с рекомендациями *The Surgical Clinics of North America*, диагностическая информация группировалась по следующим категориям:

- выявление и оценка основного заболевания печени (диагностика цирроза печени);

- оценка уровня обструкции портальной системы (диагностика синдрома портальной гипертензии);
- оценка коллатеральной циркуляции;
- степень портальной гипертензии.

К вышеперечисленным критериям был добавлен интегральный показатель, отражающий возможность диагностики очагового поражения печени.

В таблице 1.8 суммированы характеристики различных методов по вышеперечисленным позициям. По каждой позиции учитывались не количественный уровень чувствительности и специфичности, а возможность получения значимой дополнительной информации при введении в диагностическую программу того или иного метода.

Таким образом, клиничко-биохимический анализ, дуплексное исследование и эндоскопия являются диагностическим комплексом неинвазивных методов, позволяющим получить широкий спектр диагностической информации, исключая лишь выраженность портальной гипертензии.

Таблица 1.8

**Интегральная оценка диагностической значимости
различных методов исследования**

Метод исследования	Диагностика основного заболевания	Оценка уровня обструкции	Оценка коллатеральной циркуляции	Степень портальной гипертензии	Диагностика карциномы
Биохимия	+	–	–	–	
Лапароскопия	GS	+	–	–	+
Допплерография	+	+	+	–	+
Импедансометрия	–	–	–	–	–
Ангиография	+	GS	+	GS	+
Статическая сцинтиграфия	+	–	–	–	+
Эндоскопия	–	–	+	–	–

Примечание. + – метод позволяет получить значимую информацию по данной позиции; – метод не позволяет получить значимой информации по данной позиции; GS – метод является «золотым стандартом» по данной позиции.

1.4. ПРОБЛЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ЕГО ВЕДУЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Прогностическая направленность диагностических программ является одним из важных направлений развития современной клинической методологии. Клинико-биохимические критерии Child–Turcotte стали одной из первых и, как оказалось, одной из наиболее удачных попыток прогнозирования результатов хирургического лечения пациентов с портальной гипертензией. Первоначально задуманные авторами как критерии смертности в результате портосистемного шунтирования, они оказались универсальными прогностическими факторами в отношении не только результатов хирургического лечения, но и течения заболевания в целом. В основе данной классификации лежит положение о том, что продолжительность жизни больных с осложненными формами цирроза печени определяется величиной «совокупного функционального резерва печени». Авторы использовали пять критериев: уровень билирубина, уровень альбумина, наличие и выраженность асцитического синдрома, степень энцефалопатии и питания. При этом больные циррозом печени, осложненным кровотечением, были разделены на три группы: А – с минимальными изменениями функции печени (компенсация); В – с умеренно выраженными (субкомпенсация); С – с выраженными изменениями (декомпенсация).

Е. Christensen и соавт. (1984) исследовали прогностическую значимость балльной оценки функционального состояния печени по Child–Turcotte в отношении выживаемости больных циррозом печени, получавших консервативную терапию. Авторы установили, что с увеличением числа баллов от 5 до 12 и выше средняя продолжительность жизни пациентов уменьшается соответственно с 6,4 лет до 2 месяцев. Вместе с тем было установлено, что прогностическая значимость балльной оценки по Child–Turcotte меньше в сравнении с многофакторным анализом, включающим большое число прогностических показателей.

Всеобщее признание получила модификация Child–Pugh, в которой субъективный показатель питания заменен протромбиновым индексом. М. Д. Пациора, А. Г. Шерцингер (1984) к группе С относят также больных старше 60 лет.

В дальнейшем исследователи стремились выявить дополнительные факторы риска, которые могли бы иметь независимую прогностическую

ценность. В частности, обстоятельное исследование прогностических факторов с учетом возраста принадлежит F. Farinati и соавт. (1997). Двести семь пациентов были разделены на две группы: старше и моложе 60 лет. В группе больных пожилого возраста достоверно чаще, чем в группе лиц моложе 60 лет, этиология заболевания была связана с хроническим гепатитом С (HCV-инфекцией). Средний возраст пациентов с циррозом печени алкогольной и HCV-этиологии оказался значимо выше, чем при HBV-инфекции. В группе пациентов старше 60 лет неблагоприятный прогноз был связан с мужским полом, гипоальбуминемией и присутствием энцефалопатии. Среди пациентов меньшей возрастной группы неблагоприятными прогностическими факторами явились низкий уровень холинэстеразы в сыворотке крови и снижение клиренсной функции печени в отношении indocyanin green. При анализе структуры летальности достоверных различий между двумя возрастными группами выявлено не было. Авторы делают вывод о различии факторов прогноза у больных разных возрастных групп.

Среди критериев прогноза при циррозе печени большой интерес вызвали этиологические факторы. Усилия многочисленных исследований сводились к решению вопроса о том, какую роль играет этиология заболевания в его исходах на различных стадиях прогрессирования основного патологического процесса. Поэтому ряд авторов при изучении прогноза стремились стандартизировать группу по этиологическому фактору.

F. Farinati и соавт. (1991) провели ретроспективный анализ прогностических показателей у пациентов с различными стадиями хронического гепатита В. На доцирротической стадии прогностическое значение имели пожилой возраст, мостовидные некрозы в печени, персистенция вирусной ДНК.

В связи с высокой частотой встречаемости в хирургической клинике циррозов печени алкогольной этиологии особого внимания заслуживает исследование A. Chedid и соавт. (1991), изучавших прогноз при различных алкогольных заболеваниях печени. В группе больных с хроническим алкогольным гепатитом выживаемость пациентов зависела от наличия асцитического синдрома, уровня аминотрансфераз, количества ежедневно употребляемого алкоголя и клинической активности заболевания. При развитии цирроза печени прогностическое значение имели те же факторы, однако более информативной оказалась оценка изменения соотношения амино-

трансфераз – аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (АСТ / АЛТ).

F. Farinati и соавт. (1990) изучали прогностическое значение клинико-лабораторных и гистологических факторов, а также показателей качества жизни у 38 пациентов с первичным билиарным циррозом. Средняя продолжительность наблюдения составила 65,3 месяца. В течение периода наблюдения индекс по шкале Карновского достоверно снизился. Летальность составила 28,9%, а средняя выживаемость – 88,7 месяца. Неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости был связан с рядом клинических, биохимических и гистологических факторов. Среди неблагоприятных клинических факторов авторы выделили: наличие более чем одного ассоциированного аутоиммунного заболевания, снижение веса более чем на 10% от нормального уровня, желтуху, кровотечение портального генеза, портосистемную энцефалопатию и более чем 9 баллов по шкале Child–Pugh. Уровень альбумина в сыворотке крови ниже 35 г/л и билирубина свыше 20 г/л явились биохимическими факторами риска у этой категории больных. Морфологическими факторами неблагоприятного прогноза оказались: индекс гистологической активности свыше 10, индекс некрозов более 2, наличие дольковых гранулем и IV морфологическая стадия по Ludwig. Интегральный индекс (R index of the Mayo Clinic) значимо коррелировал с выживаемостью пациентов ($p < 0,001$). Разработка программы прогноза заболевания позволила оптимизировать лечебную программу. Показанием к трансплантации печени явилось увеличение индекса R свыше 9,2, что соответствует ожидаемой продолжительности жизни менее 24 месяцев.

S. Fargion и соавт. (1992) изучали прогностическую значимость клинико-лабораторных показателей у 146 пациентов с цирротической стадией гемохроматоза. Средняя продолжительность наблюдения составила 44 месяца. Неблагоприятными прогностическими факторами оказались злоупотребление алкоголем, гипергаммаглобулинемия, принадлежность к функциональной группе Child B и C.

Прогрессирование цирротического процесса в печени при билиарной атрезии происходит вне зависимости от билиарной декомпрессии, что предполагает, по-видимому, участие иммунологических механизмов. Н. Kobayashi и соавт. (1997) выявили, что экспрессия антигенов 2-го класса главного комплекса гистосовместимости CD 68 была связана с тяжестью клинического течения заболевания.

Изучение прогностических факторов при различных стадиях цирроза печени до развития асцитического синдрома позволяет пролить свет на некоторые аспекты прогрессирования основного патологического процесса и ведущих патологических синдромов.

P. Ginges и соавт. (1987) проанализировали результаты длительного наблюдения (в среднем 63 месяца) за 293 пациентами с гистологически выявленным циррозом печени без трех ведущих осложнений – желтухи, асцитического синдрома и пищеводно-желудочных кровотечений. Отмеченные осложнения развились в течение 10 лет от постановки диагноза у 58% больных. Десятилетняя выживаемость составила 47%. Многофакторный анализ выявил, что прогностическими факторами являются уровень билирубина, АЛТ и гамма-глобулинов в сыворотке крови, протромбиновое время, пол и возраст.

Уже сам факт наличия асцитического синдрома у больного циррозом печени является неблагоприятным прогностическим признаком: в 4,78 раз повышается летальность по сравнению с больными циррозом печени без асцита.

J. Y. Wang и соавт. (1989) наблюдали 300 больных циррозом печени в среднем в течение 5,3 лет. Авторы выделили восемь клинико-лабораторных показателей, влияющих на прогноз заболевания: возраст, частоту пищеводно-желудочных кровотечений, наличие асцитического синдрома и энцефалопатии, степень снижения гемоглобина, уровень альбумина, протромбина и билирубина в сыворотке крови.

В более поздних работах F. Farinati и соавт. (1997) исследовали прогноз 494 больных циррозом печени после первого эпизода декомпенсации, под которым авторы подразумевали развитие желтухи, энцефалопатии, асцитического синдрома или пищеводно-желудочного кровотечения. Оценивались прогностическая значимость 26 клинико-лабораторных показателей и выживаемость. Средняя кумулятивная продолжительность жизни составила 1,82 года. В результате многофакторного анализа авторы пришли к заключению, что количество баллов по классификации Child–Pugh по-прежнему остается наиболее простым и прогностически значимым фактором.

Другим биохимическим показателем, уровень которого может выступать в качестве прогностического критерия, является ламинин. Ламинин входит в состав синусоидальных базальных мембран гепатоцитов и синтезируется клетками Ито. Т. Korner и J. Kropf (1994) выявили, что

концентрация ламинина достоверно повышается с ухудшением функциональных резервов по Child ($p < 0,01$). В то же время корреляции ламинина с эндоскопическими параметрами и печеночным кровотоком не определялось. Концентрация ламинина оказалась выше у пациентов с осложнениями.

Большое число публикаций посвящено изучению качественного состава асцитической жидкости. Была установлена прогностическая значимость уровня альбумина, а также показана прямая связь между опсонической активностью и уровнем белка в асцитической жидкости: если уровень белка в ней менее 10 г/л, опсоническая активность практически отсутствует, при этом риск развития асцит-перитонита возрастает в 10 раз. Увеличение вероятности развития спонтанного бактериального асцит-перитонита возрастает при снижении концентрации в асцитической жидкости общего белка, альбумина, глобулинов и комплемента.

Диагностически ценно определение отношения альбумина сыворотки крови и асцитической жидкости: при значении этого коэффициента $> 1,1$ мг/дл асцитический синдром труднее поддается терапевтическим мероприятиям и риск возникновения гепаторенального синдрома повышается.

Оценка прогностической значимости гемодинамических факторов

Интерес к изучению прогностической значимости гемодинамических факторов связан с несколькими причинами. Прежде всего, в последние годы накоплено много новых данных относительно участия нарушений регионарной и системной гемодинамики в прогрессировании основного заболевания и его ведущих патологических синдромов, в том числе и асцитического синдрома. С другой стороны, гемодинамические факторы являются основной точкой приложения хирургических вмешательств, направленных на коррекцию осложнений при портальной гипертензии.

Значительное число гемодинамических факторов влияет на прогноз опосредованно — через фактор развития пищеводно-желудочных кровотечений. Общий риск летального исхода при развитии кровотечения повышается в 112 раз. Риск возникновения первого кровотечения при наличии ВРВ в первые 2 года после постановки диагноза, по данным В. Frank и W. G. Zoller (1996), составляет 30%, а летальность при первом кровотечении — от 35 до 70%.

Одним из наиболее важных гемодинамических показателей при портальной гипертензии является гепатовенозный градиент. Существует мнение, что частота кровотечений из ВРВ пищевода и желудка достоверно повышается при значениях гепатовенозного градиента более 12 мм рт. ст.

Исследование регионарной гемодинамики с целью оценки риска осложнений портальной гипертензии привлекает внимание многих исследователей. S. Gaiani и L. Bolondi (1991) выявили, что гепатофугальный кровоток по воротной вене связан со снижением функционального резерва печени и учащением эпизодов портосистемной энцефалопатии

С увеличением степени тяжести цирроза печени повышается внутрипеченочная резистентность. Результатом является снижение кровотока по воротной вене, который отражает интегральное функциональное состояние печени.

При изучении портальной гемодинамики была выявлена зависимость между линейной скоростью кровотока по воротной вене и возникновением асцитического синдрома. Преобладание гемодинамических расстройств в бассейне воротной вены чаще осложняется развитием асцита.

D. Urbain и соавт. (1986) выявили прогностическую значимость индекса портосистемного шунтирования, оцениваемого радиоизотопным способом с использованием ^{201}Tl , в отношении выживаемости и развития кровотечения и энцефалопатии у пациентов с алкогольным поражением печени, включая цирротическую стадию. С другой стороны, спонтанные портосистемные шунты (спленоренальные, портопеченочные, параумбиликальные) могут препятствовать повышению портального давления и прогрессированию ВРВ, а следовательно снижать частоту кровотечений. В группе таких больных давление в воротной вене составило 314 мм вод. ст., при слабом развитии портосистемных коллатералей — 412 мм. вод. ст.

Среди внепеченочных гемодинамических факторов у больных циррозом печени с асцитическим синдромом исследователи обращали внимание на оценку прогностической значимости показателей почечного кровотока. Так, W. Vogt и J. Scholmerich (1995) оценивали с помощью дуплекснографии почечный кровоток при циррозе печени с целью возможной оценки риска осложнений. С помощью этого метода они определяли индекс резистентности (RI), оцениваемый по

соотношению систоло-диастолических различий скоростей артериального кровотока, и его взаимосвязь со степенью нарушения функции печени и почек. Авторы установили, что индекс резистентности свыше 0,7 встретился у 62,5% пациентов. При этом у 58,8% больных концентрация креатинина находилась в пределах нормы. Определялась отрицательная корреляционная связь между индексом резистентности и концентрацией альбумина, а также положительная связь индекса с уровнем билирубина ($p < 0,05$) и уровнем калия в суточной моче ($p < 0,01$). Вместе с тем в других работах по дуплекссонографической оценке почечного кровотока такой зависимости для калия не определялось. При выборе точки разделения для индекса резистентности 0,7 не было получено корреляции между группами для гломерулярной фильтрации, уровня натрия, альбумина в суточной моче и клиренса креатинина. Авторы делают вывод, что у более 50% больных циррозом печени и с нормальной функцией почек индекс резистентности уже повышен как проявление почечной вазоконстрикции, но выделение группы риска пациентов, резистентных к лечебным мероприятиям, нуждается в уточнении.

В отношении показателей кавальной гемодинамики было установлено, что, чем больше градиент давления между над- и подпеченочным сегментами нижней поллой вены, тем более выражен асцитический синдром. При определении прессорного градиента у больных с асцитом он составил $6,7 \pm 1,3$ мм рт. ст., у пациентов без асцита — $3,2 \pm 1,2$ мм рт. ст.

Прогноз развития портальной гипертензии в различных возрастных группах

Структура заболеваний, приводящих к портальной гипертензии, в разных возрастных группах различна. В младшей возрастной группе отмечается больший полиморфизм как этиологических факторов, так и уровня обструкции портосистемного оттока.

Внепеченочный блок воротного кровообращения составляет более 50% всех случаев портальной гипертензии у детей, в то время как у взрослых на его долю приходится не более 10%.

Клинические проявления и прогноз при внепеченочной форме портальной гипертензии существенно отличаются от таковых при циррозе печени. E. W. Fonkalsrud (1990) приводит результаты межцентрового исследования, включившего 253 ребенка с тромбозом воротной вены. В 90% случаев у пациентов в анамнезе были отмечены пищеводно-

желудочные кровотечения. Геморрагия явилась наиболее частым первым симптомом портальной гипертензии. Спленомегалия — другой наиболее распространенный симптом при внепеченочной портальной гипертензии. Спленомегалия выявляется практически всегда при внепеченочном блоке. Асцит при внепеченочной портальной гипертензии встречается относительно редко. E. W. Fonkalsrud (1990) отмечает некоторое увеличение частоты выявления асцита в раннем возрасте, что связано, по мнению автора, с недостаточным развитием портопортальных и портосистемных коллатералей и высоким уровнем портального давления.

Цирротическая стадия диффузных заболеваний печени в различных возрастных группах встречается с разной частотой. Развитие цирротической стадии наиболее типично для возрастного периода от 50 до 69 лет. Принято считать, что процесс протекает более активно у молодых. Однако выживаемость в целом у лиц старших возрастных групп ниже.

Существуют возрастные особенности гемодинамики при портальной гипертензии. С увеличением возраста уменьшается сердечный индекс. Другие особенности системной гемодинамики у пожилых связаны с ростом общего периферического сосудистого сопротивления, повышением артериального давления, снижением скорости кровотока.

По данным М. Д. Берга (1998), детский период онтогенеза характеризуется высокими исходными значениями функционирования этапа микроциркуляторного транспорта. Компенсаторные изменения микроциркуляции у детей заключаются в увеличении площади функционирующих капилляров. Это сопровождается снижением прекапиллярного сопротивления и увеличением линейной скорости кровотока по капилляру. Таким образом, рабочая гиперемия у детей характеризуется ростом кровотока в результате увеличения количества функционирующих капилляров, предел которого и является лимитирующим фактором увеличения работы.

К концу второго десятилетия онтогенеза человека формируются механизмы рабочей гиперемии, обеспечивающие повышение трансапиллярного транспорта кислорода в соответствии с величиной локальной нагрузки. Это происходит в результате снижения гетерогенности кровотока. Под последним термином понимается перераспределение кровотока в работающие двигательные единицы без увеличения количества функционирующих капилляров и повышения линейной скорости кровотока. Снижение гетерогенности позволяет повысить объемный кро-

воток без увеличения систолического объема, что снимает нагрузку на сердце. Количество функционирующих капилляров растет лишь при значительной величине локальной нагрузки.

На шестом десятилетии отмечается инволюция описанных адаптационных механизмов, что приближает данную группу к реакциям детского периода онтогенеза.

Следует подчеркнуть, что описанные механизмы рабочей гиперемии можно рассматривать как универсальный способ увеличения доставки кислорода в любой орган. Причем это увеличение будет осуществляться до развития более поздней сосудорасширяющей реакции.

Глава 2

КРОВОТЕЧЕНИЯ ПОРТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка – наиболее драматичное осложнение портальной гипертензии. Риск возникновения первого кровотечения среди больных циррозом печени оставляет 5% в год. При наличии варикозно расширенных вен пищевода показатель достигает 15%, а при выявлении «больших вариксов» – 30% и больше [Vlavianos P., Westaby D., 2001; Harry R., Wendon J., 2002]. Летальность при первом кровотечении составляет около 50%. Еще более пессимистичным выглядит прогноз для пациентов, перенесших кровотечение в прошлом. Частота развития рецидивов геморрагии составляет 50–90%.

2.1. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОРТАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЕ

Повышенное портальное давление ведет к образованию спонтанных портосистемных коллатералей. Несмотря на то что варикозному расширению может подвергнуться любой венозный сосуд желудочно-кишечного тракта, наибольшее клиническое значение имеют изменения вен кардиоэзофагеальной области.

Наличие и степень варикозного расширения вен в пищеводе и желудке определяются анатомическими особенностями. Выделяют три зоны в нижней трети пищевода. Непосредственно выше кардии начинается *палисадная зона*. Ее длина составляет в среднем 2–3 см. В этой области пищевода вены, идущие из кардии, проникают через мышечную пластинку слизистой гастроэзофагеального перехода и проходят внутри собственной пластинки. При портальной гипертензии кровотоки в этой зоне из двунаправленного (в направлении как пищевода, так и кардии) переходит в однопольный кровоток в восходящем направлении. Другая особенность палисадной зоны заключается в высоком сосуди-

стом сопротивлении, что создает дополнительные предпосылки для разрыва вен в этой области.

Выше палисадной зоны располагается *перфорантная зона* протяженностью около 2 см. Особенность этой зоны связана с наличием многочисленных коммуникантов между венами различных уровней. Всего в пищеводе выделяют четыре уровня расположения венозных сосудов. Наиболее поверхностно располагаются интраэпителиальные вены, дренирующиеся в поверхностное венозное сплетение подслизистого слоя. В свою очередь, это сплетение связано с глубокими венами подслизистого слоя. Сосуды подслизистого слоя и наружное венозное сплетение соединены перфорантными венами, проникающими сквозь мышечный слой пищевода. При повышении портального давления сосуды в данной области подвергаются варикозному расширению. Предполагается, что кровотечения средней степени тяжести возникают вследствие разрыва интраэпителиальных сосудов, в то время как разрыв вен подслизистого сплетения приводит к геморрагиям с массивной кровопотерей.

Поперечной перфорантной зоной принято считать отдел пищевода длиной около 8–10 см, расположенный проксимальнее предыдущей зоны.

Повышение портального давления приводит к гипертензии в желудочном и пищеводном венозных бассейнах. Наиболее специфичным для портогипертензивных трансформаций является значительное увеличение глубоких вен подслизистого слоя, особенно в перфорантной зоне. Именно глубокие вены и рассматриваются с эндоскопической точки зрения как ВРВ пищевода, или пищеводные вариксы. Интраэпителиальные вены также подвергаются гипертензивной трансформации, что оценивается во время эндоскопии как красные маркеры, пятна «красной вишни», супервариксы.

Существуют несколько теорий развития кровотечений вследствие разрыва варикозно расширенной вены. Одна из наиболее ранних – рефлюксная. Считалось, что ВРВ приводит к нарушению замыкательной функции кардиального жома, забросу кислого содержимого желудка в просвет пищевода, образованию эрозий и разрыву сосудов. Данные аутопсии больных, умерших от осложнений портальной гипертензии, свидетельствуют, что в 50% случаев удается обнаружить воспалительные изменения слизистой пищевода. Более поздние исследования не выявили различий по показателям моторики пищевода и данным рН-метрии у пациентов с ВРВ и здоровыми венами пищевода. Были получены данные о нормальном функционировании нижнего пищевод-

ного сфинктера у больных с ВРВ кардиоэзофагеальной зоны. Исследование эффективности циметидина против плацебо в предотвращении рецидивов кровотечений портального генеза не выявило достоверных различий между исследуемой и контрольной группами.

Разрыв любого сосуда связан с действием силы, направленной вдоль его стенки и получившей название «напряжение». В соответствии с уравнением Лапласа, напряжение T прямо пропорционально градиенту давлений между внутрисосудистым и внутрипищеводным давлениями T_p и радиусу сосуда R и обратно пропорционально толщине сосудистой стенки W :

$$T = T_p R / W.$$

Данное уравнение наглядно демонстрирует механизмы реализации фактора портальной гипертензии в возникновении разрыва варикозных вен. Формула связывает три показателя, признанных в качестве независимых факторов риска развития кровотечения. Глубже расположенные венозные сосуды, вены с более толстой стенкой и меньшим диаметром имеют меньше шансов к разрыву при одном и том же портальном давлении. При увеличении портального и интравариксного давлений существует тенденция к увеличению диаметров сосудов и истончению их стенок. Однако степень изменения этих показателей в большей степени зависит от локальных свойств данной анатомической зоны (толщина и особенности подслизистого слоя, венозной стенки, свойства соединительной ткани).

Элементы формулы Лапласа отражают основные направления лечебных мероприятий по остановке и профилактике кровотечений из ВРВ пищевода и желудка. Портосистемное шунтирование и фармакотерапия, снижая портальное давление, приводят к уменьшению показателя T_p , в то время как склеротерапия инициирует сокращение сосуда, утолщение венозной стенки и усиление каркасных свойств окружающих тканей.

Таким образом, в развитии кровотечений играют роль множество локальных, регионарных и системных факторов, каждый из которых вносит свой индивидуальный для конкретного больного вклад.

Основной точкой приложения лечебных воздействий эндоскопическими методами являются местные факторы (локальный уровень). В этом их основная патогенетическая сущность – нанесение точечного, узконаправленного удара без существенных нарушений параметров других уровней (регионарного, системного), что находится в полном соответствии с концепцией миниинвазивной хирургии.

2.2. ИСТОЧНИКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПОРТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Основной патогенетический механизм развития кровотечения портального генеза связан с повышением портального давления. Кровотечение может быть вызвано разрывом относительно крупного венозного сосуда в подслизистом слое, что представляет собой наиболее частый вариант геморрагии. Портогипертензивные изменения могут создавать предпосылки для диффузной кровоточивости. В подобных клинических ситуациях эндоскопические признаки напоминают воспалительные изменения слизистой (геморрагический гастрит, множественные острые язвы желудка). По своей патогенетической сущности эти изменения являются портальными, что будет подробнее обосновано ниже.

В соответствии с анатомической локализацией источников кровотечения можно выделить пищеводные и желудочные геморрагии, а также кровотечения из «эктопических вариксов».

ВРВ пищевода является наиболее частой причиной кровотечений. Однако не вполне корректно отождествлять понятия «геморрагии портального генеза» и «кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода». Высокая частота пищеводных кровотечений обусловлена анатомическими особенностями нижней трети пищевода (поверхностное расположение вен, повышение сосудистого сопротивления на этом уровне, наличие нескольких венозных уровней, соединенных коммуникантами).

Варикозное расширение вен желудка

Проблемы эндоскопической диагностики варикозной трансформации желудочных вен связаны с их более глубоким расположением.

Варикозно расширенные вены желудка могут являться как продолжением пищеводных вен, так и располагаться изолированно в своде желудка. Последний вариант чаще наблюдается при внепеченочном блоке

Несмотря на то что факт выявления ВРВ желудка в целом не влияет на выживаемость пациентов, желудочное кровотечение является потенциально более опасным. Это обусловлено низкой лечебной эффективностью эндоскопических методов. Именно поэтому четкое клиническое разграничение пищеводных и желудочных кровотечений присутствует в большинстве современных лечебно-диагностических алгоритмов [Mavianos P., Westaby D., 2001; Harry R., Wendon J., 2002].

Эктопические вариксы

Эктопические вариксы — варикозное расширение вен в органах, за исключением желудка и пищевода. Эктопические вариксы чаще выявляются при внепеченочной форме портальной гипертензии. Иногда их возникновение связывают с последствиями эндоскопической облитерации вен пищевода. Эктопические варикозные вены встречаются преимущественно в желудочно-кишечном тракте.

Кровотечение из эктопических варикозных вен — довольно редкое явление. Подобная локализация варикозных вен является источником кровотечения приблизительно в 5% случаев при внутripеченочной портальной гипертензии и доходит до 20% при внепеченочной форме. Треть кровотечений из эктопических вариксов приходится на двенадцатиперстную кишку, треть — на тонкую кишку и треть — на ободочную кишку, из них 50% — на сигмовидную кишку.

Портальная гипертензивная гастропатия

При портальной гипертензии выделяют особое поражение слизистой желудка — *портальную гипертензивную гастропатию*. В основе развития гастропатии лежат не воспалительные, а портогипертензивные изменения — эктазии капилляров и венул слизистой и подслизистого слоя, которые в тяжелых случаях сопровождаются отеком и гиперплазией слизистой.

Выделяют две степени тяжести портальной гастропатии:

- легкая степень, характеризуется наличием розовато-красных пятен на слизистой, поверхностным покраснением, мозаикоподобным отеком слизистой;
- тяжелая степень, характеризуется наличием диффузных темнокрасных пятен или геморрагий (как при геморрагическом гастрите).

Целесообразно использовать балльную оценку тяжести портальной гастропатии:

0 — отсутствие гастропатии;

1 — легкая степень;

2 — тяжелая степень;

3 — портальная гастропатия, осложненная кровотечением.

Патогенез портальной гастропатии полностью не объяснен. Было показано, что она возникает чаще при циррозе печени, чем при портальной гипертензии иного генеза. В настоящее время предложены две основные теории ее возникновения: пассивного застоя (нарушение от-

тока) и гипердинамическая (увеличенный приток). В генезе гастропатии обсуждается участие повышенного уровня вазодилататоров — гастрин, простагландин E_2 , нитрооксида азота.

Следует отметить, что зависимости между выраженностью гипертензивной гастропатии и степенью портальной гипертензии или функциональным состоянием печени выявлено не было. Наблюдаемое в ряде случаев усугубление гипертензивных изменений слизистой желудка по мере эндоскопической эрадикации ВРВ пищевода требует дальнейших исследований.

2.3. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА ПРИ ВАРИКОЗНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Еще не забыт период, когда при подозрении на ВРВ пищевода эндоскопическое исследование считалось противопоказанным, что было связано с опасениями спровоцировать возникновение кровотечения. Однако по мере накопления опыта и эволюции хирургической методологии эндоскопия постепенно заняла ключевое место в диагностике и прогнозировании течения осложнений портальной гипертензии.

Если в диагностике и оценке степени ВРВ главенствующая роль эндоскопии ни у кого не вызывает сомнений, то относительно целесообразности исследования на высоте кровотечения единого мнения не существует. Высказываются опасения в связи с возможными осложнениями диагностической процедуры в экстренном порядке, риском аспирации или провокации более массивного кровотечения. Некоторые авторы указывают на низкую диагностическую ценность эндоскопии на высоте кровотечения.

Однако обобщение данных мировой хирургии и анализ результатов собственных исследований однозначно убеждают в целесообразности как можно более раннего эндоскопического исследования при кровотечениях портального генеза. Противопоказаний к проведению данного метода практически не существует.

Перспективность широкого использования эндоскопического исследования определяется:

- возможностью сочетания диагностического и лечебного этапов при остром кровотечении;
- выявлением факторов риска кровотечения с целью решения вопроса о необходимости первичной профилактики геморрагии;

- оценкой вероятности возникновения рецидива кровотечения и выбором лечебной тактики предупреждения рецидива.

Целью исследования при остром кровотечении является не только обнаружение разрыва варикозной вены, но и исключение источника кровотечения иного генеза, а также планирование последующего лечебного вмешательства.

Технические аспекты

Наличие в просвете пищевода и желудка «свежих» сгустков крови отражает продолжающийся характер кровотечения. Визуализация участка разрыва варикозной стенки со струйным выделением крови или незначительным ее истечением позволяет точно локализовать место кровотечения. В том случае когда эндоскопический осмотр производится после остановки кровотечения, основным признаком, указывающим на место геморрагии, является наличие пристеночного фиксированного тромба в проекции варикозной вены.

Принципиальный момент диагностического этапа эндоскопии – разграничение желудочного и пищеводного кровотечения.

Факторами, затрудняющими поиск зоны кровотечения, являются обильное геморрагическое содержимое в просвете пищевода и желудка, часто связанное с непрерывным поступлением его в полость органа при продолжающемся кровотечении, а также постоянная регургитация крови из желудка в пищевод. Это характерно для больных с сопутствующим напряженным асцитом, у которых имеет место расширение пищеводного отверстия диафрагмы. Для того чтобы преодолеть их негативное влияние рекомендуется:

- процесс осмотра производить с приподнятым головным концом, что создает условия для перемещения крови в дистальную часть желудка и облегчает осмотр кардиального и субкардиального отделов при инверсии;
- использовать фиброэндоскопы с большим диаметром аспирационного (инструментального) канала, позволяющего удалить большую часть содержимого.

В случае продолжающегося кровотечения простым и эффективным приемом оказывается использование прозрачного цилиндра (колпачка), насаживаемого на дистальный конец эндоскопа. Это позволяет под непрерывным визуальным контролем осуществлять последовательную эндоскопическую компрессию вен пищевода, что существенно облегчает локализацию источника кровотечения в самых сложных ситуациях.

В процессе эндоскопии помимо прямых признаков варикозного кровотечения следует оценить прогностическую значимость всех местных факторов:

- размер, форму и цвет варикозных вен;
- наличие и распространенность красных маркеров стенки (пятна «красной вишни», гематоцистные пятна, телеангиэктазии);
- выраженность портальной гастропатии.

При проведении экстренного эндоскопического исследования необходимо исключить геморрагию другой этиологии, так как в 10–28% случаев источник кровотечения не связан с ВРВ пищевода. У пациентов с портальной гипертензией могут развиваться кровотечения другой этиологии: из язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, в результате эрозивного гастрита и эзофагита.

К настоящему времени предложено множество классификаций варикозного расширения вен пищевода и желудка. Наибольшее распространение получила *четырёхстепенная классификация по Paquet*.

1. Единичные эктазии вен (рентгенологически не определяются).

2. Единичные хорошо отграниченные стволы вен, преимущественно в нижней трети пищевода, которые при инсuffляции остаются отчетливо выраженными. Нет сужения просвета пищевода. Нет истончения эпителия на венах. Отсутствуют красные маркеры стенки.

3. Отчетливое сужение просвета пищевода стволами ВРВ, расположенными в нижней и средней трети пищевода, которые частично уменьшаются только при сильной инсuffляции воздуха. На верхушках ВРВ определяются красные маркеры стенки.

4. Просвет пищевода полностью выполнен варикозными узлами, даже при максимальной инсuffляции воздуха. Расширение вен затрагивает верхнюю треть пищевода. Эпителий над венами истончен. Определяется множество красных маркеров стенки.

Ряд авторов придерживаются *трехстепенной классификации ВРВ пищевода и желудка (Soehendra N., Binmoeller K., 1997)*.

ВРВ пищевода:

I степень – диаметр вен не превышает 5 мм, вены вытянутые, располагаются только в нижней трети пищевода;

II степень – варикозные вены диаметром от 5 до 10 мм, извитые, распространяются в средней трети пищевода;

III степень – размер вен более 10 мм, вены напряженные, с тонкой стенкой, расположены вплотную друг к другу, на поверхности вен красные маркеры.

ВРВ желудка:

I степень – диаметр вен не более 5 мм, вены едва различимы над слизистой желудка;

II степень – вены размером от 5 до 10 мм, солитарно-полипоидного характера;

III степень – вены диаметром более 10 мм, представляют обширный конгломерат узлов, тонкостенные, полипоидного характера.

В стандартах ведения ВРВ пищевода, предложенных Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation (WGO) Practice guidelines) от 2007 года приведена двустепенная классификация ВРВ пищевода. Данное упрощение связано с тем, что на практике рекомендации по ведению пациентов с ВРВ среднего размера, соответствующих трехстепенной классификации, аналогичны таковым для пациентов с ВРВ большого размера по двустепенной классификации.

В данной классификации к «маленьким» вариксам относят вены диаметром меньше 5 мм, а к «большим» – больше 5 мм.

Японское научное общество по изучению портальной гипертензии в 1991 году опубликовало основные правила для описания и регистрации эндоскопических признаков ВРВ пищевода и желудка. Правила содержат *шесть основных критериев*, согласно которым оценивается состояние варикозных изменений вен как до, так и после лечебных воздействий.

1. **Локализация** – эта характеристика требует определения распространенности ВРВ вдоль пищевода, а при выявлении вен желудка оценивается их расположение относительно кардии:

нижняя треть пищевода – Li;

средняя треть – Lm;

верхняя треть – Ls;

ВРВ желудка – Lg:

располагающиеся в кардии – Lg-c;

отдаленные от кардии (фундальные вариксы) – Lg-f.

2. **Форма (вид и размер)** – оценивается внешний вид и размер варикозных вен, при этом обнаруживают:

отсутствие вен – F₀;

короткие, малого калибра вены – F₁;

умеренно расширенные, извитые – F₂;

значительно расширенные, узловатые – F₃.

3. **Цвет** – этой категорией отражается толщина стенки варикозно расширенных вен. Синий цвет указывает на значительное ее истончение:

белый – Sw;

синий – Сb.

4. **Красные маркеры стенки** – среди них выделяют:

пятна «красной вишни» – CRS;

гематоцистные пятна – HCS;

телеангиэктазии – ТЕ.

5. При описании **кровотечения** необходимо установить его интенсивность, а в случае спонтанного гемостаза – оценить характер тромба и стигм анамнестического кровотечения:

в период кровотечения: струйное или в виде просачивания;

после достижения гемостаза: красный тромб или белый тромб.

6. **Изменения слизистой пищевода** – могут быть как проявлением рефлюксной болезни, так и следствием лечебного эндоскопического воздействия:

эрозия – E;

язва – U;

рубец – S.

Пятна «красной вишни» при эндоскопии выглядят как незначительно выступающие участки красного цвета диаметром до 2 мм, располагающиеся на вершинах варикозных вен подслизистого слоя. В литературе встречаются термины «микровариксы», «вариксы на вариксах». Маркеры являются расширенными интра- и субэпителиальными венулами, которые в норме несут кровь от эпителия в подслизистое венозное сплетение. Пятна «красной вишни» наблюдаются у 50% больных с ВРВ пищевода и наиболее часто встречаются при значительном расширении вен.

Гематоцистные пятна представляют собой расширенные интраэпителиальные венозные узлы, располагающиеся в проекции коммуникантной варикозной вены. Эндоскопически они выглядят как пузырьки красного цвета, обычно солитарные, диаметром около 4 мм. Данные изменения встречаются при ВРВ пищевода приблизительно в 8%. Участок пищевода в зоне гематоцистного пятна покрыт тонким слоем эпителия. Именно эти сосудистые образования являются наиболее слабыми участками варикозной стенки и местом развития кровотечения. При резких колебаниях портального давления вследствие возникающего при этом обратного тока крови из наружного периезофагеального венозного сплетения во внутреннее подслизистое возможен разрыв слизистой в области гематоцистного пятна.

Телеангиэктазии представляют собой сеть мелких извитых сосудов микроциркуляторного русла, расположенных субэпителиально, преимущественно в нижней трети пищевода.

Перспективным методом выявления ВРВ является эндоскопическое ультразвуковое цветное дуплексное исследование.

С целью обобщения прогностической значимости различных эндоскопических признаков мы сочли целесообразным воспроизвести в виде таблицы данные, приведенные в одной из наиболее авторитетных зарубежных научных серий *The Surgical Clinics of North America* (табл. 2.1).

Таблица 2.1

**Прогностическая значимость эндоскопических признаков
(по J. C. Hoefs и соавт., 1990)**

Эндоскопический признак	Вероятность кровотечения, %
Красные маркеры стенки: отсутствуют	19
маловыраженные	33
умеренные	40
выраженные	80
Размер: небольшой	18
средний	29
большой	49
Пятна «красной вишни»: отсутствуют	23
маловыраженные	32
умеренные	40
выраженные	55
Локализация: только нижняя треть	19
включая среднюю треть	31
включая высшую треть	43
Диффузная краснота: нет	25
есть	43
Гематоцистные пятна: нет	24
есть	43
Цвет вариксов: белый	25
синий	39
Портальная гипертензивная гастропатия: нет	18
умеренная	38
выраженная	64

2.4. НЕОПЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРИ ОСТРОМ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ

2.4.1. ЗОНД БЛЕКМОРА

Установка зонда-обтуратора Блекмора является эффективным методом остановки варикозного пищеводно-желудочного кровотечения. Однако после окончания компрессии вен частота рецидива кровотечения в раннем постгеморрагическом периоде достигает 50% и выше. D. A. Burnett, L. F. Rikkers (1990) считают, что общая частота рецидивов и процент остановки кровотечений при использовании баллонов сопоставимы с контрольной группой без применения методов внешней компрессии ВРВ пищевода и желудка. Большинство авторитетных исследователей полагают, что с совершенствованием эндоскопических технологий потребность в баллонной тампонаде вен пищевода значительно ограничена [Борисов А. Е. и соавт. 2001; Harry R., Wendon J., 2002; Vlavianos P., Westaby D., 2001].

WGO рекомендует при невозможности предоставления адекватной фармакотерапии и эндоскопических методов лечения в случае продолжающегося кровотечения использовать баллон-обтуратор как временный метод до перевода пациента в профильный стационар или прибытия квалифицированного специалиста.

2.4.2. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В настоящее время известны три основные группы препаратов: вазоконстрикторы, вазодилататоры и констрикторы нижнего пищеводного сфинктера.

Для фармакологической остановки кровотечения используются вазоконстрикторные пептиды – вазопрессин, соматостатин и их синтетические аналоги – терлипрессин, октреотид (табл. 2.2).

Вазопрессин применяется в клинической практике более 30 лет. Механизм его гипотензивного действия в отношении портального давления связан с уменьшением перфузии чревной области и снижением притока крови в портальный бассейн. Установлено, что использование препарата позволяет улучшить контроль кровотечения без существенного увеличения выживаемости. В 25% случаев приходится прерывать терапию в связи с побочными эффектами: ишемией сердца, ишемией

конечностей, мезентериальным тромбозом, гипертензией, гипонатриемией, задержкой жидкости. Летальность, связанная с терапией, составляет 3,5%. Регионарная терапия (введение в верхнюю брыжеечную артерию) не уменьшает числа побочных эффектов. Комбинация с нитратами снижает выраженность системных эффектов, улучшает частоту достижения гемостаза, но не влияет на выживаемость.

Таблица 2.2

Применение вазоконстрикторов при остром кровотечении

Препарат	Первичное болюсное введение	Постоянная инфузия	Продолжительность лечения
Терлипрессин*	2 мг внутривенно	1–2 мг каждые 4 ч	В течение 2 дней
Октреотид	50 мкг внутривенно	50 мкг/ч внутривенно	До 5 дней
Соматостатин	250 мкг внутривенно	250 мкг/ч внутривенно	До 5 дней

Примечание. * – рекомендуется комбинировать с глицеролтринитратом, 20 мг трансдермально на 24 ч, или 0,4 мг сублингвально каждые 30 мин, или 40–70 мкг/мин внутривенно.

Механизм гипотензивного действия вазодилаторов (нитраты, антагонисты кальция) может быть связан со снижением печеночного сосудистого сопротивления и дилатацией портосистемных коллатералей. Препараты данной группы редко применяются при остром кровотечении в качестве монотерапии. Целесообразно адьювантное использование вазоконстрикторов.

Терлипрессин (глипрессин) является пролонгированным дериватом вазопрессина. При сравнении с плацебо использование препарата позволяет достоверно увеличить не только частоту гемостаза, но и выживаемость больных. Улучшение выживаемости достигается и у декомпенсированных больных (Child C) при раннем введении терлипрессина «на дому» (S. Levacher и соавт., 1995). Рекомендуемые дозы составляют 2 мг каждые 4 часа. Терапия препаратом сопровождается меньшей выраженностью кардиоваскулярных осложнений по сравнению со схемами, включающими вазопрессин или комбинацию вазопрессина и нитроглицерина: прерывать лечение приходится у 2–5% пациентов. Достоверных различий частоты гемостаза и выживаемости при использовании терлипрессина или вазопрессина не наблюдается.

Соматостатин – естественный тетрадекапептид, ингибирующий в организме секрецию группы гормонов и цитокинов: соматотропного

гормона, глюкагона, инсулина, гастрина, ростковых факторов. Препарат блокирует секрецию эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. Поскольку соматостатин ингибирует гормоны, являющиеся мощными вазодилаторами, его введение сопровождается констрикцией висцеральных артерий. Предполагается воздействие препарата на гипотетические рецепторы портальных сосудов. Соматостатин снижает портальное давление и коллатеральный кровоток. Другой механизм снижения кровенаполнения пищеводных вен связан с увеличением тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Отличительной особенностью препарата является отсутствие побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему. У соматостатина очень короткий период полувыведения – 1–2 минуты, что определяет необходимость пролонгированной инфузии препарата. После болюсного введения 250 мкг препарата устанавливается режим инфузии со скоростью 250 мкг/ч. Результаты при использовании соматостатина лучше, чем при терапии вазопрессинном, и сопоставимы с лечением терлипрессином.

Октреотид (сандостатин) является октапептидом, синтетическим аналогом соматостатина. Молекула октреотида включает ключевой сегмент соматостатина, состоящий из последовательности четырех аминокислот и обеспечивающий ряд биологических эффектов гормона. Период полувыведения октреотида увеличивается до 113 минут и может достигать 4 часов у больных циррозом печени. Октреотид не воспроизводит все эффекты соматостатина. Данные о влиянии препарата на гемодинамику противоречивы. Сравнительный анализ результатов лечения октреотидом и использования баллонной тампонады, вазопрессина, глипрессина, склеротерапии не позволяет сделать однозначное заключение. При использовании октреотида вызывают опасения значительное увеличение числа больных с полиорганной недостаточностью и близкое к достоверному увеличение летальности. Имеются сообщения о развитии отека легких.

Таким образом, только терлипрессин позволяет улучшить результаты лечения кровотечения портального генеза. Следует соблюдать большую осторожность при назначении препарата пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Этой категории больных может быть рекомендована терапия октреотидом (сандостатином).

Общим недостатком использования фармакотерапии является частое возобновление кровотечения после ее отмены, наблюдаемое более чем в 50% случаев. В нашей стране нельзя не учитывать и такой важный фактор, как высокая стоимость препаратов. Один день терапии сандо-

статином по своей стоимости превышает расходы на проведение нескольких сеансов эндоскопической склеротерапии! Поэтому применение медикаментозных средств представляется оправданным в качестве дополнительной временной защиты, до момента использования эндоскопических методов либо в сочетании с ними.

2.4.3. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Плохая переносимость больными циррозом печени обширных, травматичных хирургических вмешательств всегда диктовала необходимость поиска и совершенствования малотравматичных методов лечения. Одним из важнейших малоинвазивных направлений лечения этой категории больных являются эндоскопические вмешательства, которые признаны в качестве «метода первой линии» как на высоте кровотечения, так и при высоком риске его развития.

Еще в 1933 году W. Walters исходя из анатомических особенностей нижней трети пищевода предположил целесообразность использования склеротерапии, что обсуждалось на собрании штата клиники Mayo. Первое клиническое применение метода состоялось в 1936 году в Швеции. Бурное развитие хирургической техники и совершенствование анестезиологического обеспечения создали в начале 1940-х годов предпосылки для развития операций портосистемного шунтирования. В 1970-е годы период увлечения декомпрессивными операциями сменился более сдержанным к ним отношением. Были обобщены отдаленные результаты, показывающие отсутствие увеличения продолжительности жизни пациентов после операций портосистемного шунтирования. Стал очевиден факт, что портальная декомпрессия приводит к снижению функциональных резервов печени, увеличению частоты развития и тяжести течения портосистемной энцефалопатии.

На высоте кровотечения эндоскопическая склеротерапия по сравнению с терапией вазопрессинном сопровождается лучшим контролем гемостаза и выживаемостью. При сравнении склеротерапии и терапии соматостатином или октреотидом достоверных различий показателей не наблюдается. Экстренная эндоскопическая склеротерапия имеет преимущества перед баллонной тампонадой вен пищевода.

Частота рецидива кровотечения после использования склеротерапии достигает 40%. В 20% случаев рецидивы кровотечения связаны с развитием постинъекционных язв. Частота развития осложнений составляет от 1 до 20%.

Разработка и внедрение в клинику лигирования были обусловлены стремлением уменьшить число осложнений эндоскопического лечения. Метод эндоскопического лигирования оказался более эффективным в отношении контроля кровотечения, частоты ранних рецидивов (в 3 раза меньше), времени достижения эффекта эрадикации и выживаемости (больше на 30%). При оценке отдаленных результатов эндоскопическое лигирование уступает склеротерапии в связи с большей частотой рецидива варикозного расширения вен пищевода (47 и 23% в течение года соответственно) и более выраженным усугублением портальной гипертензивной гастропатии.

Механизмы лечебного воздействия эндоскопической склеротерапии и лигирования

С точки зрения современного уровня развития методологии лечебной эндоскопии с помощью эндоскопических вмешательств решаются две основные задачи: остановка кровотечения, то есть достижение надежного гемостаза, и максимально полная эрадикация всех потенциальных источников геморрагии. Последняя задача в целях удобства восприятия может быть также сформулирована как профилактика рецидивов кровотечения.

Считается, что основной механизм лечебного воздействия любого эндоскопического вмешательства связан с инициацией тромбоза варикозных вен. Именно поэтому вполне логичным представляется, что в начале разработки техники эндоскопической склеротерапии была использована исключительно интравазальная техника, то есть введение склерозирующих веществ в просвет сосуда. Паравазальный компонент рассматривался как нежелательное явление или даже как осложнение процедуры.

Однако механизм реализации гемостатического эффекта склеротерапии значительно шире, чем традиционно рассматриваемый тромбоз. Тромбирование венозного сосуда является относительно поздним событием, что не позволяет объяснить возможность достижения немедленной остановки кровотечения. Тромбоза вены можно добиться «на конце иглы» в течение первого сеанса путем использования агрессивных склерозантов, что неизбежно приведет к резкому увеличению частоты фатальных осложнений — обширных некрозов пищевода и аррозивных кровотечениях. Поэтому в современной литературе мы можем обнаружить указание на различные механизмы обеспечения гемостаза вследствие интравазальной склеротерапии: сокращение сосуда, приво-

дящее к уменьшению его напряжения, сдавление сосуда вследствие неизбежно возникающего паравазального компонента, отек и утолщение стенки вены.

Инициированный склеротерапией флебит варикозной вены приводит к ее тромбозу и началу организации тромба в среднем к 5–7-м суткам. В склеротический процесс вовлекается не только стенка сосуда, но и окружающая ткань. При эзофагоскопии через 7–10 дней тромбированные вены выглядят набухшими, ригидными. В более отдаленные сроки (4–6 месяцев) они представлены в виде белесоватых тяжей.

При паравазальной методике, когда склерозирующее вещество вводится в подслизистый слой, первичный гемостаз достигается посредством отека, приводящего к механической компрессии кровоточащих варикозных вен. В последующем возникает локальное воспаление в стенке пищевода с усилением соединительнотканного каркаса в подслизистом слое. Вены тромбируются через 7–10 дней после вовлечения их в процесс асептического воспаления. Исходом субмукозного введения склерозанта является формирование более прочного стромального каркаса, в котором располагаются тяжи склерозированных вен.

Важным последствием паравазальной склеротерапии является создание неблагоприятных условий для развития коллатерального кровообращения в пищеводе и желудке. Имеются большие исходные возможности раскрытия предсуществующих коллатералей при циррозе печени. Основной патогенетический смысл активного развития коллатералей связан со стремлением поддержать синусоидальную перфузию в условиях наличия внутривенного блока. Подобный гемоциркуляторный статус обеспечивается целым комплексом функциональных органов и систем: в частности увеличением уровня вазодилататоров, изменением чувствительности (аффинитета) сосудистых рецепторов, изменением гормонального профиля и т. д. Паравазальный компонент склеротерапии блокирует развитие коллатерального кровообращения в пищеводе и тем самым предупреждает образование новых рецидивных варикозных вен.

Небольшие изъязвления слизистой пищевода довольно часто сопровождают процесс эрадикации варикозных вен пищевода, что способствует усилению соединительнотканного компонента. Важно не допускать глубоких язв, потенциально опасных развитием аррозивного кровотечения.

С точки зрения механизмов лечебного действия эндоскопическое лигирование в большей степени воспроизводит эффекты интравазальной склеротерапии.

При рассмотрении механизмов реализации положительных эффектов эндоскопических методов особенно наглядно выявляется несостоятельность рефлюксной теории разрыва варикозных вен пищевода. Асептическое воспаление тканей пищевода (то есть эзофагит) является ключевым процессом, обеспечивающим усиление стромального перивазального каркаса. Целесообразность назначения противоязвенной терапии возникает лишь в случаях, когда запущен неадекватно выраженный воспалительный процесс, вследствие которого нарушение целостности сосудистой стенки может развиваться до обеспечения надежного протективного стромального компонента.

Эндоскопическому хирургу приходится оценивать как агрессивность склеротерапии, так и способность тканей пациента обеспечить адекватную регенерацию. Именно в этой связи приходится говорить об инициации управляемой альтерации как об основной патоморфологической сущности эндоскопических методов. Реакция местных тканей на альтерацию является индивидуальной и зависит от многих факторов. Наиболее важный из них – функциональный резерв печени.

Исходя из уравнения Лапласа, необходимо подчеркнуть основную патогенетическую направленность коррекции портогипертензивных изменений сосудистой системы пищевода – вывести локальные гемодинамические условия на новый, более безопасный уровень. Эти условия – снижение внутрипросветного давления, уменьшение диаметра сосудов (уменьшение числителя уравнения), утолщение сосудистой стенки (увеличение знаменателя) и усиление «каркастности» перивазальных тканей (уменьшение поправочного коэффициента). Основной целью, не всегда реализуемой в результате эндоскопического лечения, является полная эрадикация (то есть достижение полного исчезновения) варикозных вен пищевода.

Методические и методологические ошибки

К методическим ошибкам относятся:

- изолированное использование интравазальной склеротерапии, в том числе методики «точечного» воздействия только на кровоточащую вену с оставлением других потенциальных источников;
- использование «жестких» склерозантов (тромбовар, абсолютный алкоголь), стремление добиться раннего тромбоза варикозной вены.

Ошибки методологического характера связаны с неправильным построением диагностических и лечебных программ:

- отсроченное эндоскопическое лечение, в том числе стремление выполнить процедуру в «холодном периоде»;
- неоправданно широкое использование зонда-обтуратора Sengstaken–Blakemore;
- невыполнение повторных сеансов и несоблюдение оптимальных сроков повторных вмешательств;
- несоблюдение принципов комплексного подхода, изолированное эндоскопическое лечение без вмешательств «второго уровня»;
- отсутствие адьювантной противоязвенной терапии.

Выбор склерозирующих веществ

На сегодняшний день для склеротерапии используется спектр препаратов.

1. *Производные жирных кислот:*
этаноламинолеат;
морруат натрия.
2. *Синтетические вещества:*
содиумтетрадецилсульфат (тромбовар);
полидоканол (этоксисклерол).
3. *Препараты различных групп:*
этиловый спирт;
фенол;
тиссукол (берипласт);
гистоакрил (букрилат).

Большинство склерозирующих агентов может быть применено как для интра-, так и для паравазального введения. В США и Англии чаще используются тромбовар и этаноламинолеат, в то время как в европейских странах предпочитают этоксисклерол. Этоксисклерол содержит 5–20 мг полидоканола в 1 мл этилового спирта и применяется в 0,5–2% концентрации. Чем больше концентрация склерозанта, тем выше риск побочного действия, но тем и выше облитерирующий эффект.

В последнее время наметилась тенденция к использованию так называемых тромбиновых «коктейлей». Примером последних является тиссукол (берипласт). Это двухкомпонентный тканевый гель из концентрата человеческого фибриногена и тромбина. Кроме того, он содержит человеческий альбумин, L-аргинина гидрохлорид, L-изолейцин, глутаминат натрия, хлорид и цитрат натрия. Тиссукол обладает преимуществом вызывать локальный тромбоз сосудов без значительного повреждения окружающих тканей.

Методика эндоскопической склеротерапии

Склеротерапию осуществляют поэтапно, с динамическим контролем за эффективностью лечения. Лечебные сеансы проводят еженедельно. У большинства пациентов возможно амбулаторное использование данного метода.

Склерозирование начинают с преимущественно интравазального введения препаратов. Склерозант вводят в каждый варикозный ствол начиная с зоны пищеводно-желудочного перехода и далее в проксимальном направлении до уровня средней трети пищевода. В процессе каждой инъекции используют от 1 до 3 мл раствора. Кровотечение из точек вкола останавливают компрессией дистальным колпачком или паравазальным введением 0,5–2 мл склерозанта с обеих сторон от кровотокающей вены. После интравазального обеспечения основных венозных стволов используют паравазальное введение, что позволяет потенцировать суммарный эффект процедуры. Общий объем препарата не должен превышать 30 мл.

Начиная с третьего сеанса, используют преимущественно паравазальный способ, при котором введением препарата в подслизистый слой преследуют цель создания на его месте плотной фиброзной выстилки. Тем самым значительно снижается частота возникновения рецидива варикозной трансформации вен. На данном этапе профилактического лечения лекарственное вещество вводят в объеме 1–2 мл в пространство между ВРВ в нижней трети пищевода. В случае возникновения постсклеротической язвы следует отступить от края последней на расстояние не менее 1–2 см.

Лечение продолжается до получения эффекта эрадикации либо до исчезновения факторов риска кровотечения. Для этого требуется в среднем 5–6 сеансов склеротерапии. Первые два или три сеанса проводят с интервалом 5–8 дней, а последующие – с интервалом 2–4 недели.

Результаты лечения по данным эндоскопической картины можно расценить как:

- удовлетворительные – при сохранении формы и размеров вен, соответствующих типу F_3 , но уменьшении выраженности ВРВ и/или исчезновении других факторов риска кровотечения;
- хорошие – при изменении формы вен с F_3 до F_2 в сочетании с редукцией других неблагоприятных признаков;
- отличный – при достижении формы вен F_0 – F_1 с исчезновением остальных факторов риска (эффект эрадикации).

Динамический контроль осуществляют через 3 месяца после окончания курса профилактического лечения, а в последующем — один раз в полгода. В случае рецидива ВРВ в пищеводе до степени F₃ с появлением красных маркеров курс лечения повторяется.

В первые 2–3 месяца после начала эндоскопического лечения риск кровотечения остается относительно высоким, что связано с неполной облитерацией ВРВ. В течение первых 2 месяцев частота рецидива у пациентов функциональной группы Child A составляет 9%, Child B — 26%, а в группе Child C достигает 63%. После достижения эрадикации ВРВ риск кровотечения у пациентов группы Child A составляет около 5%, а у больных менее благоприятных функциональных стадий снижается до 10–20%.

Эндоскопическое лигирование

Быстрое и успешное внедрение метода лигирования ВРВ пищевода и желудка в программу профилактики и лечения варикозных кровотечений обусловлено рядом его преимуществ по сравнению со склеротерапией. Эндоскопическое лигирование быстрее позволяет достичь желаемого эффекта, оно более безопасно и легче переносится пациентами.

В настоящее время в России доступны несколько видов лигирующих устройств. Первым на рынке появилось лигирующее устройство фирмы Olympus. Особенности работы: лигатуры необходимо низводить по мере их использования, лигатуры представлены жестким материалом. Технология предусматривает «штучную» работу, деликатное затягивание каждой лигатуры в зависимости от локальных условий, бережное отношение к эндоскопической технике.

Фирма Wilson-Cook заменила жесткую лигатуру эластичским кольцом и вынесла все кольца на периферию колпачка. Последнее обеспечивает сбрасывание колец в режиме «автоматной очереди» без низведения каждой лигатуры. Однако сама конструкция более громоздка, а ее использование требует особого внимания, чтобы не повредить эндоскопическую технику.

Выделяют методику прямого и спирального лигирования.

При остром кровотечении выполняют *прямое лигирование* кровоточащего участка варикозной вены. Для решения этой задачи эндоскоп подводят к зоне дефекта варикозной вены и накладывают лигатуру непосредственно на этот участок. В большинстве случаев достаточно одной аппликации кольца (петли), чтобы достигнуть гемостаза. Однако иногда необходимо осуществить дополнительное лигирование. В том случае

если первую лигатуру не удалось точно расположить в зоне повреждения, последующее лигирование выполняют дистальнее места кровотечения в проекции варикса, тем самым прекращая кровоток по нему и достигая остановки кровотечения.

Согласно принципам эндоскопического лигирования, должны быть перевязаны все видимые вариксы от кардии в проксимальном направлении. Лигирование одного-двух вариксов недопустимо.

В случае если четко установить участок повреждения вены не удастся, проводят *спиральное лигирование*: эластичные кольца (лигатурные петли) накладывают последовательно по спирали — от двух до четырех колец — на каждый варикозный ствол до полной остановки кровотечения.

Профилактическое лигирование изначально предполагает спиральный метод аппликации. Начиная от гастроэзофагеального перехода, лигатуры накладывают таким образом, чтобы в одной плоскости располагалась лишь одна лигатура. Соблюдение данной методики предотвращает развитие стенозов в пищеводе. За один сеанс возможно наложение до 10 лигатур. Вмешательство не должно повторяться вблизи постлигатурных язв. Чтобы предотвратить опасность кровотечения, следует отступить не менее 1 см от края язвы.

Облитерация варикозных вен тканевыми клеями

Эндоскопическая склеротерапия и лигирование не лишены целого ряда недостатков. Стандартные препараты, используемые для склеротерапии, являются достаточно агрессивными химическими агентами. Воспалительная реакция тканей пищевода вследствие введения склерозантов не всегда контролируема. Существенного снижения риска кровотечения при выполнении программы склеротерапии и лигирования можно ожидать через определенный интервал времени после достижения эффекта эрадикации. Кроме того, склеротерапия и лигирование оказались малоэффективными в отношении профилактики и остановки кровотечения из варикозных вен желудка. Все вышперечисленное стало предпосылкой для развития нового направления — использования для облитерации ВРВ цианакрилатных клеевых композиций. Первые сведения об их применении были опубликованы специалистами клиник Франции и Германии в 1984—1986 годах.

В настоящее время используются преимущественно два цианакрилатных полимера: гистоакрил (n-бутил-2-цианакрилат) и букрилат (изобутил-1-цианакрилат). К особенностям тканевых клеев относится

их замедленная полимеризация в физиологическом растворе в течение 20 секунд. При контакте с кровью полимеризация происходит немедленно, что требует строго интравазального введения препарата. Введение гистоакрила в кровотокающий варикозный узел обеспечивает эффективную остановку кровотечения, так как образующийся полимер, приобретая в просвете сосуда твердую консистенцию в виде «слепок» вены, надежно прекращает в ней кровоток.

Из всех эндоскопических методов облитерация тканевыми клеями является технически наиболее сложной. В успехе лечения большую роль играет фактор времени: все манипуляции надо выполнять быстро, что требует специальной подготовки и взаимопонимания персонала.

Гистоакрил вводят строго интравазально проксимальнее участка разрыва. Если нет уверенности в интравазальном положении иглы, следует вначале инъецировать физиологический раствор (при паравазальном введении происходит отек слизистой). Заполненный варикозный узел характеризуется истечением гистоакрила из места разрыва. Для остановки кровотечения при больших ВРВ требуется большее количество препарата (иногда 2 мл в пищеводе и 3–4 мл в желудке).

N. Soehendra и соавт. (1997) рекомендуют при проведении облитерирующего лечения смешивать гистоакрил с 0,5–0,8 мл масляного контрастного вещества липиодола с целью предупреждения быстрого затвердевания препарата и возможности последующего рентгенологического контроля.

С помощью интравазального введения клеевых композиций можно добиться гемостаза в 90–100% случаев. В связи с технической сложностью данного метода, которая определяется необходимостью обязательной четкой визуализации источника геморрагии и строгого интравазального введения препарата, использовать клеевые композиции при любом кровотечении из ВРВ пищевода и желудка нецелесообразно. Применение цианакрилатов рационально для остановки кровотечения из ВРВ желудка, когда стандартные склерозанты малоэффективны, при массивных кровотечениях из ВРВ пищевода, а также в случае ранних рецидивов кровотечений.

Преимущества метода утрачиваются при длительном лечении флебэктазий пищевода. Результаты изолированного использования тканевых клеев для достижения долговременной программы эрадикации ВРВ показали высокую частоту рецидивов, достигающую 47%. Вероятно, особенность строго интравазального введения гистоакрила, отсутствие паравазального компонента и трудность облитерации ВРВ диаметром

менее 3 мм являются причинами недостаточной эффективности цианакрилатов в профилактике рецидивов кровотечений.

Поздние кровотечения чаще всего связаны с образованием дефектов ВРВ в результате пролабирования полимерных «слепков» через стенку в просвет желудочно-кишечного тракта. Процесс заживления дефектов слизистой и язв пищевода после отхождения полимера завершается в конце 2-го месяца. С целью нивелирования недостатков облитерации ВРВ тканевыми клеями рационально одновременное использование стандартных склерозантов, то есть комбинированное лечение.

Динамика эндоскопической картины после эндоскопического лечения

Ранние эндоскопические признаки химически индуцированного асептического воспаления слизистой и подслизистого слоя пищевода после эндоскопической склеротерапии заключаются в изменении цвета варикозной стенки с синеватого на белый, уменьшении количества и протяженности красных маркеров, появлении белесоватого оттенка слизистой на участке склерозирования. Эти проявления соответствуют периоду отека поверхностных слоев пищевода и стенки ВРВ с редукцией кровотока по ним. В течение следующего месяца, когда воспалительная инфильтрация сменяется развитием и прогрессированием склеротического процесса, узловатая форма вен трансформируется в извитую с уменьшением их диаметра и степени выбухания в просвет. В меньшей степени уменьшается протяженность вен вдоль пищевода, практически полностью исчезают красные маркеры стенки. Максимальной выраженности лечебный эффект достигает через 2–3 месяца.

Эволюция эндоскопической картины после лигирования иная как по темпам развития, так и по характеру изменений. Непосредственно после аппликации лигатур на ВРВ последние спадаются выше уровня лигирования. На этом фоне определяются полиповидные участки тромбированных лигированных вен с затянутой петлей на основании. В течение первых четырех суток происходит некроз зон странгуляции с последующим отторжением некротических масс и формированием на этом месте поверхностных язв. Отличительная особенность этих язв в том, что их дно не достигает мышечного слоя стенки пищевода, что способствует быстрому (обычно в течение 10–14 дней) рубцеванию без сужения просвета пищевода. Лигатуры отторгаются в среднем в течение 7–12 дней. С использованием сеансов эндоскопического лигирования удается быстрее добиться положительной динамики эндоскопических факторов риска кровотечения.

Анализ постпроцедурных изменений определяет необходимость обязательного использования антисекреторных препаратов в послеоперационном периоде.

2.4.4. САМОРАСКРЫВАЮЩИЙСЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИЙ СТЕНТ

Покрытые оболочкой самораскрывающиеся металлические стенты (СРМС) являются признанным средством в лечении новообразований пищевода. В том случае если не удается быстро остановить кровотечение путем использования стандартной фармакологической и эндоскопической терапии, для этой цели используется СРМС.

В 2002–2005 годах в больнице города Линц (Австрия) у 20 пациентов с массивным продолжительным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода были использованы СРМС как альтернативное лечение к баллонной тампонаде.

Стенты были оставлены на 2–14 дней. Кровотечение из варикозных вен пищевода прекратилось сразу же после имплантации стента во всех случаях. Пока стент находился на месте, предпринимались дальнейшие диагностические действия по оптимизации лечения основного заболевания и портальной гипертензии. За время лечения с использованием пищеводных стентов не отмечалось случаев повторных кровотечений, болезненности или смертности. Все стенты были извлечены без осложнений после начала лечения в соответствии с окончательным диагнозом.

В клинике на основании опыта применения СМРС был разработан модифицированный вариант – стент Элла–Дениша, который позволяет выполнить лечебную манипуляцию без рентгенологического или эндоскопического контроля. Стент Дениша сделан в форме, которая соответствует анатомической конфигурации пищевода, особенно его дистальной части – 4–6 см, и варикозно расширенных вен. Длина стента 135 мм обеспечивает такое его положение, что его проксимальный конец является периферическим по отношению к дуге аорты, с тем чтобы избежать чрезмерного давления. Правильное введение осуществляется раздуваемым баллоном на дистальном конце вводящего устройства, которое обеспечивает правильное позиционирование, когда баллон втягивается в кардию перед расправлением стента. Проволочная петля с каждого конца и специальная форма позволяют осуществлять вытяжение и сужение стента для его извлечения

Были выявлены следующие преимущества СМРС:

- стент не может быть удален или смещен самим пациентом в состоянии возбуждения;
- просвет стента обеспечивает физиологический дренаж слюны. Возможен прием жидкости и пищи через рот;
- тщательный повторный осмотр пищевода, кардии, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также отсос желудочного содержимого возможны сразу же после введения стента.

Установка стента для прекращения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода является инновационной методикой, которая была применена у пациентов в чрезвычайных ситуациях, связанных с высоким риском для жизни. Процедура не вызвала осложнений и привела к быстрой остановке кровотечения у всех больных. Конечно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти первоначальные положительные данные.

2.4.5. ОСЛОЖНЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Осложнения эндоскопической склеротерапии возникают приблизительно в 20% случаев. Более чем у половины больных наблюдаются дисфагия, загрудинные боли, субфебрильная лихорадка. Все эти симптомы слабо выражены и разрешаются в течение нескольких дней. Поверхностные некрозы слизистой встречаются приблизительно в 30–80%, глубокие язвы – в 3–10%. В 2–13% случаев эти изменения могут привести к развитию кровотечения. Частота развития стриктуры пищевода составляет от 2 до 10%.

Наиболее тяжелое раннее осложнение склеротерапии – формирование глубоких некрозов стенки пищевода с последующим кровотечением, перфорацией или пенетрацией в средостение и развитием медиастинита. Подобные повреждения стенки являются следствием глубокого введения большого объема склерозанта в мышечный слой. Другие источники ошибок – погрешности иглы (слишком длинная или слишком толстая) и большое количество, а также высокая концентрация склерозирующего вещества. В последние годы частота подобных осложнений уменьшилась в результате совершенствования методики склеротерапии.

При проведении эндоскопического лигирования осложнения встречаются значительно реже. Поверхностные язвы возникают на месте отторгнувшихся некротизированных участков лигированных вен на 5–7-й

день после лечения. Образующиеся язвы более поверхностные по сравнению с таковыми после эндоскопической склеротерапии, они быстрее эпителизируются (в среднем в течение 14 дней), не оставляя рубцовых изменений. Частота развития кровотечений из индуцированных лигированием язв составляет от 0 до 8%. Так же как и при проведении склеротерапии, в первые дни после лечения пациентов могут беспокоить ретростернальные боли, транзиторная субфебрильная лихорадка и дисфагия. Однако выраженность этих симптомов незначительна.

Частота развития осложнений при применении цианакрилатов составляет около 10%. Среди местных осложнений эндоскопического лечения флебэктазий пищевода наиболее часто встречаются стеноз — от 4 до 13% и язва пищевода — до 33%. При использовании гистоакрила возможно развитие тромбоемболии легочной артерии. В качестве грозного осложнения при применении цианокрилатов в смеси с липиодолом существует риск инсульта, который обусловлен попаданием полимерных частиц тканевого клея в систему церебральных артерий: в присутствии липиодола время полимеризации цианакрилатов удлиняется, что и может послужить причиной миграции элементов препарата по сосудистому руслу.

Одним из факторов, сдерживающих применение полимеров в медицине, является мнение об их возможном канцерогенном эффекте. Однако длительное цитотоксическое действие данных полимеров исключено, поскольку через короткое время цианакрилатные «препараты вен» отторгаются в просвет желудочно-кишечного тракта.

2.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

По основной патогенетической направленности выделяют операции портосистемного шунтирования и портоазиатического разобщения.

Снижение портального давления методом портосистемного шунтирования устраняет один из решающих патогенетических факторов возникновения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка. Однако применение сосудистых портосистемных шунтов в клинической практике выдвинуло целый ряд проблем. Операционная травма зачастую становится непереносимой для большинства декомпенсированных больных циррозом печени. Синдром портосистемной энцефалопатии возникает у 5–52% оперированных больных. После портосистемного шунтирования снижаются процессы регенерации печени. В выборе типа шун-

та существуют своеобразные «ножницы»: чем больше диаметр шунта, тем выраженнее декомпрессивный эффект вмешательства, но при этом выше послеоперационная летальность, чаще возникает энцефалопатия, меньше продолжительность и ниже качество жизни пациентов. И наоборот, малый диаметр шунта сопровождается меньшими летальностью, энцефалопатией, умеренным угнетением печеночной регенерации, но при этом часто оказывается неэффективным в снижении портального давления. Ряд исследователей находят, что практически любой тип сосудистых портосистемных анастомозов способствует прогрессированию дистрофических процессов в печени и часто осложняется развитием печеночной энцефалопатии. Главный недостаток портосистемных анастомозов связан с существенным снижением портальной перфузии печени и увеличением объема шунтирующейся крови.

Патогенетически обосновано при циррозе печени селективное дренирование гастролиенальной зоны. При этом преследуются цели как декомпрессии кардиоэзофагеальной зоны, так и сохранения незначительной гипертензии в системе воротной вены, обеспечивающей поддержание портальной перфузии. Одним из вариантов селективного портосистемного шунтирования, отвечающего отмеченным условиям, является дистальный спленоренальный анастомоз по Warren. Недосток дистального спленоренального шунтирования связан с риском травмы поджелудочной железы.

Возлагавшиеся на начальном этапе надежды на селективные шунты с целью неполной декомпрессии портального кровотока и сохранения перфузии печени не оправдались. Исследования показали, что изначально селективные, они достаточно быстро по своим гемодинамическим параметрам приближаются к неселективным портосистемным анастомозам.

В настоящее время больше внимание уделяется не селективности шунтирования, а степени портальной декомпрессии. Доминирующую позицию занимает концепция парциальной (дозированной, частичной) портальной декомпрессии. Оптимальным считается диаметр анастомоза 6–8 мм. При этом существенно уменьшается риск кровотечения, а снижение функции печени и усугубление портосистемной энцефалопатии не выражены.

В нашей стране наиболее активными разработчиками и популяризаторами дозированной портальной гипертензии явились последователи школы М. И. Лыткина и И. А. Ерюхина – профессора П. Н. Зубарев и Б. Н. Котив. В частности, Б. Н. Котив успешно решил проблему стан-

дартизации диаметра шунта из аутовены путем формирования так называемых спиральных трансплантатов. Продольный раскрой аутовены и последующее формирование спирального трансплантата на проводнике заданного диаметра позволили сохранить преимущества аутологичного шунта при одновременной возможности выбора диаметра шунта.

Процедура чрезъяремного внутривенного портосистемного шунтирования представляет собой одну из последних новаторских технологий, позволяющую выполнить эффективную декомпрессию портальной системы. В англоязычной научной литературе для обозначения этого вмешательства стало общепринятым использовать аббревиатуру TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt).

Идея создания портальной декомпрессии путем чрескожного формирования внутривенного соустья между крупными печеночными и воротной венами впервые была сформулирована и осуществлена в эксперименте Josef Rosch (1969). Разработка компактных металлических сосудистых эндопротезов в конце 1980-х годов позволила вывести процедуру TIPS на клиническую сцену и обеспечила техническую основу успешного формирования венозно-венозной фистулы в паренхиме печени. Первое клиническое использование процедуры было выполнено G. Richter и соавт. (1990). Начиная с этого времени началось повсеместное внедрение методики TIPS в клиническую практику.

«Технический успех» TIPS (то есть успешное вмешательство и выживаемость пациентов в течение 30 дней) достигает высоких значений и составляет 93–100%. Отсутствие рецидива кровотечения в течение 1 месяца наблюдается в 83% случаев. Смертность, связанная с проведением вмешательства, составляет 0–3% и в значительной степени зависит от исходного состояния пациента. Летальность выше, если вмешательство выполняется в экстренном порядке. Наибольшее число осложнений отмечается среди пациентов Child C и при наличии асцита, свидетельствующего о декомпенсированной функции печени. Основными причинами летальности в течение первых 30 дней являются полиорганная недостаточность и кровотечение в случае тромбоза шунта. Частота рецидива кровотечения и возникновения энцефалопатии сравнимы с результатами операций портосистемного шунтирования. При прогрессирующем ухудшении функции печени и рефрактерной к консервативной терапии энцефалопатии можно обтурировать шунт и перейти к другому методу лечения.

Наряду с очевидными положительными сторонами у данного вмешательства остаются многочисленные нерешенные проблемы. Среди

них высокая склонность внутрипеченочных шунтов к стенозированию и облитерации — до 20–30% в год, а по данным M. Rossle (1997) частота подобного осложнения достигает 50%. Не оправдались надежды на эффективное решение проблемы лечения асцитических форм заболевания. В результате TIPS, как и других шунтирующих операций, ухудшается гиперкинетический циркуляторный статус и снижается портальная синусоидальная перфузия.

Параллельно с модификацией шунтирующих операций в хирургии портальной гипертензии распространились оперативные вмешательства, имеющие принципиально другую направленность, — операции портоазигального разобщения. Основными преимуществами последних являются сохранение портальной перфузии печени, отсутствие усугубления портосистемной энцефалопатии и отсутствие изменений в исходной анатомии элементов портального бассейна, что сохраняет благоприятные условия для последующей трансплантации.

В соответствии с направленностью основного оперативного приема различают операции пересечения—реанастомоза (транссекция) и деваскуляризации (деконгестия) пищевода или желудка.

В зависимости от доступа различают следующие виды вмешательств:

- трансабдоминальные: портоазигальная дисконнекция по Tanner, гастроэзофагеальная деконгестия по Nassab (со спленэктомией), эзофагогастральная деваскуляризация с селективной проксимальной ваготомией и фундопликацией;
- трансторакальные: трансторакальное прошивание вариксов по Воерема—Crile, по Nissen—Rapant, трансторакальная субмукозная транссекция пищевода по Walker—Stelzner;
- комбинированные вмешательства: обширная деваскуляризация дистального отдела пищевода и проксимального отдела желудка в сочетании с транссекцией пищевода, ваготомией и пилоропластикой со спленэктомией (операция Sugiura-Futagawa).

Эффективность операций разобщения в отношении частоты рецидивов кровотечений зависит от обширности оперативного вмешательства. При выполнении операции в объеме транссекции пищевода частота повторных геморрагий остается достаточно высокой. Более обнадеживающие результаты получены при включении в оперативный прием элементов деваскуляризации пищевода и желудка. К. J. Paquet и A. Lasar (1995) рекомендуют всегда сочетать транссекцию с операциями деваскуляризации, считая, что только в результате обширного разобщения может быть значительно снижен риск кровотечения. Наименьшая ча-

стота рецидивов геморрагии наблюдается при обширной деваскуляризации дистального отдела пищевода и проксимального отдела желудка в сочетании с транссекцией пищевода, ваготомией и пилоропластикой со спленэктомией (операция Sugiura–Futagawa). В 1984 году М. Sugiura сообщил о результатах подобных операций у 636 пациентов с циррозом печени. Частота рецидива кровотечения в течение 15 лет составила 6%, причем 185 пациентам из 636 операция выполнялась с целью первичной профилактики. Однако низкая послеоперационная летальность и высокая выживаемость как после экстренных, так и после плановых операций Sugiura–Futagawa отмечена лишь при их исполнении руками авторов.

В нашей стране наибольшим опытом операций портоазигального разобщения обладает клиника профессора А. К. Ерамишанцева – ученика и последователя основоположника отечественной школы портальной гипертензии М. Д. Пациоры. Первые операции частичной эзофагогастрэктомии выполнены профессором М. Д. Пациорой в 1960–1965 годах. Однако из девяти больных четверо умерли от несостоятельности швов пищеводно-желудочного анастомоза. И только с 1968 года, после внедрения в практику К. Н. Цацаниди инвагинационного метода пищеводного соустья, непосредственные результаты этой операции значительно улучшились.

Новым этапом в хирургическом лечении пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии явилось использование сшивающих аппаратов, которые позволили вывести традиционный хирургический прием на новый технологический уровень. Операция предполагает транссекцию пищевода с последующим наложением пищеводно-желудочного анастомоза.

В заключение следует подчеркнуть, что современный этап развития евро-американской хирургии характеризуется предпочтением к парциальной портальной декомпрессии методом формирования шунта малого диаметра (6–10 мм), в то время как японская школа активно пропагандирует вмешательства портоазигального разобщения.

2.5.1. ТАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВАРИКОЗНОГО ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

К решению проблемы варикозных кровотечений существует большое разнообразие подходов – от слишком активного до полного отрицания переносимости оперативного вмешательства. Сторонники активной тактики аргументируют ее высокой летальностью при развитии рециди-

ва кровотечения и стремлением воздействовать на источник кровотечения до развития выраженных метаболических нарушений.

Наиболее высокая летальность при варикозном кровотечении отмечена среди больных, у которых не удается достичь гемостаза консервативными мероприятиями, и у пациентов с рецидивирующим характером кровотечения. К сожалению, большинство этих больных относятся к функциональному классу Child–Pugh C.

При выборе показаний к хирургическому лечению необходимо сопоставлять риск рецидива кровотечения и функциональный резерв печени. «Идеальное», но крайне редкое сочетание для экстренного оперативного лечения – высокий риск рецидива и хороший функциональный резерв (Child–Pugh A).

Летальность при любом оперативном вмешательстве по экстренным показаниям значительно выше, чем при плановом лечении и составляет в среднем около 40%, а у больных с декомпенсированным циррозом – 70–90%. Плохие результаты экстренных вмешательств вынуждают большинство авторов придерживаться консервативной тактики, основанной на использовании зонда-обтуратора. В результате метод резерва переводится в «первую линию» лечебной программы.

Большое практическое значение имеет выбор вида операции. Вмешательство по экстренным показаниям направлено на остановку кровотечения, спасение жизни больного и не должно быть продолжительным и травматичным. Таким условиям отвечают гастротомия и прошивание вен пищевода и кардиального отдела желудка (операция Таннера–Пациоры) [Ерамишанцев А. К., 2001, 2003]. Однако «профилактический потенциал» этой категории вмешательств очень низкий [Назыров Ф. Г. и др., 2003].

Немаловажное значение имеет продолжительность периода до принятия решения об операции. Одни специалисты ставят показания к оперативному лечению в течение первых 6 часов госпитализации, другие увеличивают этот срок до 48 часов. При ранних операциях растет вероятность того, что многие больные будут оперированы «не по показаниям», когда остановка кровотечения и спасение жизни могут быть обеспечены консервативными мероприятиями. При отсроченных операциях вмешательство выполняется в условиях прогрессирующей печеночной недостаточности, что определяет еще большую послеоперационную летальность. Дело в том, что направленность изменений функционального резерва печени в постгеморрагическом периоде может быть различной: у одних больных после периода временного благополучия происходит восстановление показателей гомеостаза, у других – ухудшение функции

печени носит прогрессирующий характер и усугубляется рецидивирующим характером кровотечения. Таким образом, основная проблема выбора тактики заключается в дилемме: «риск операции» или «риск рецидива». В случае принятия решения об операции данная дилемма приобретает другой вид: для разобщающих операций — «травматичность операции или риск рецидива», а для шунтирующих — «функциональный резерв печени или риск рецидива».

В эволюции лечебной тактики при острых пищеводно-желудочных кровотечениях портального генеза можно выделить два периода. Первый из них (до 1996 г.) основывался на совершенствовании консервативной терапии, включающей использование зонда-обтуратора. Показания к операции устанавливали дифференцированно в зависимости от совокупного клинического риска операции и состояния гемостаза. Оперативное вмешательство на высоте кровотечения ограничивалось гастротомией и прошиванием вен кардиального отдела желудка и пищевода. На этом этапе представлялось, что совершенствованием прогностических критериев удастся оптимизировать отбор больных для хирургического лечения. В результате исследования была подтверждена ведущая прогностическая роль критериев Child–Pugh, которые были дополнены всесторонней оценкой показателей гемостаза, активности перекисного окисления липидов и «эндогенной интоксикации». Однако, несмотря на выявленные закономерности сопряженности с направлениями развития процесса, клинико-лабораторные параметры не являлись истинными предикторами варикозного кровотечения. В свою очередь, развитие рецидива кровотечения оказалось ведущим критерием риска летального исхода.

Единственным значимым прогностическим фактором риска рецидива оказалась степень декомпенсации функции печени. Чем более выражена функциональная декомпенсация, тем больше риск рецидива кровотечения и тем выше потребность в оперативном лечении. Но уменьшение функционального резерва — главный критерий риска операции! Таким образом, классическая дилемма экстренной хирургии желудочно-кишечных кровотечений «риск операции или риск рецидива» применительно к портальной гипертензии явилась «непреодолимым форпостом», удерживающим летальность вне зависимости от соотношения объемов консервативного и оперативного лечения на уровне свыше 40%. Снизить этот показатель удавалось только отбором для определенного вида лечения более компенсированных больных. Например, в начале освоения методики эндоскопической склеротерапии результаты «отсроченного» лечения оказались лучше, чем при экстренных вмешательствах. В действительности до отсроченного

лечения доживали наиболее компенсированные больные, обладающие наименьшим совокупным риском рецидива кровотечения.

Ошибок методологического характера, по-видимому, не удалось избежать и сторонникам изолированных эндоваскулярных вмешательств. Эти процедуры выполняются по определенным показаниям и при определенных критериях отбора только в специализированных гепатологических клиниках. Например, относительными противопоказаниями к процедуре перкутанной транспеченочной облитерации вен желудка являются выраженный асцитический синдром и уменьшение размеров печени, то есть два значимых показателя, ассоциированных с функциональным резервом печени.

К 1996 году появилась необходимость качественно изменить всю тактику лечения острых пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза, которая должна была базироваться на прогнозе и профилактике осложнений портальной гипертензии, а также на комплексном применении современных малоинвазивных технологий. Новая тактическая концепция основывалась на понятии «идеального вмешательства» на высоте варикозного кровотечения, признаками которого являлись: высокая эффективность в остановке варикозного кровотечения, профилактическое воздействие в отношении рецидивов варикозного кровотечения, малоинвазивность (вмешательство должно быть переносимо, в том числе больными функциональной группы Child–Pugh C), а также наличие прогностических критериев, позволяющих поставить показания к более радикальному методу до развития рецидива кровотечения.

В последние десятилетия за рубежом все большее распространение получили эндоскопические методы. В рандомизированных исследованиях эффективности склеротерапии в сравнении с баллонной тампонадой были показаны преимущества эндоскопического лечения как при оценке достижения первичного гемостаза, так и в аспекте частоты рецидива кровотечения. Сравнительный анализ летальности также свидетельствовал в пользу склеротерапии. Все вышеперечисленное создало предпосылки для предложения эндоскопического лечения в качестве метода «первой линии» при остром варикозном кровотечении.

Ряд авторов придерживаются иной точки зрения. Так, T. Sauerbruch и G. Kleber (1992) считают склеротерапию малоэффективной при остром кровотечении и предлагают достигать первичного гемостаза баллонной тампонадой в сочетании с медикаментозной терапией, а эндоскопические методы применять «в холодном периоде». Этому противоречат результаты исследования D. Westaby и соавт. (1984), в которых отсро-

ченное выполнение эндоскопической склеротерапии сопровождалось снижением показателя 24-часового контроля кровотечения (с 88 до 65%) и повышением летальности (с 27 до 39%).

Внедрение в клинику эндоскопического лигирования сместило баланс мнений в пользу эндоскопического лечения. Мета-анализ 13 контролируемых рандомизированных исследований свидетельствует о наибольшей эффективности при продолжающемся варикозном кровотечении именно процедуры лигирования.

Еще более сложной проблемой является тактика при варикозном кровотечении из вен желудка и экстрагастрических вариксов.

Кровотечение из вен желудка встречается реже, чем кровотечение из вен пищевода, но сопровождается более высокой летальностью. Стандартные эндоскопические вмешательства (лигирование и склеротерапия) менее эффективны и сопровождаются более частым развитием осложнений.

Результаты стандартной склеротерапии зависят от типа варикозного расширения вен желудка. Частота достижения облитерации вен для 1-го типа варикозных изменений (эзофагокардиальный тип) составила 94,4%, для 2-го типа (кардиофундальный) – 70,4% и для изолированных желудочных варикозных вен (фундальный тип) – 41%. Относительное число больных с рецидивом кровотечения составило 5,5, 19 и 53% в трех группах соответственно.

При наличии выраженного варикозного расширения вен желудка M. Nashizume и соавт. (1997) считают целесообразным сочетание перкутанной транспеченочной облитерации вен желудка с эндоскопической склеротерапией. По данным авторов, полная облитерация варикозных вен при использовании этих двух методов достигается у 70% больных.

Существует точка зрения, что более эффективным методом при кровотечении из варикозных вен желудка является эндоскопическое введение цианакрилатов [Lo G. H. et al., 2001; Sarin S. K. et al., 2002]. Высокая частота рецидивов кровотечения побуждает к комбинированному лечению с использованием дополнительных, более радикальных методов.

2.5.2. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Основные мероприятия при поступлении пациента

Предлагаемый алгоритм наиболее приближен к рекомендациям ведущих мировых экспертов по проблеме кровотечений портального генеза [Mavianos P., Westaby D., 2001; Harry R., Wendon J., 2002].

При поступлении больного с острым варикозным пищеводно-желудочным кровотечением незамедлительно начинается интенсивная терапия. Больной транспортируется в отделение реанимации. Осуществляется катетеризация центральной вены. Определяются группа крови и резус-фактор. Начинается инфузионная терапия. Вводятся препараты, снижающие портальное давление. Назначаются антибиотики широкого спектра, преимущественно фторхинолоны. После премедикации проводится диагностическая эндоскопия, которая при соответствующих показаниях переводится в лечебную.

Противопоказания к экстренной эндоскопии – преагональное состояние и состояния, сопровождающиеся выраженной гемодинамической нестабильностью, а также профузный характер кровотечения. В этом случае и при большой вероятности кровотечения портального генеза устанавливается зонд-обтуратор Sengstaken–Blakemore и проводятся реанимационные мероприятия. После стабилизации гемодинамики выполняется диагностическая эндоскопия.

При нестабильной гемодинамике выполнение эндоскопии оправдано лишь в том случае, когда процедура осуществляется параллельно с проведением реанимационных мероприятий.

Диагностическая эндоскопия может прерваться в случае, если из установленного источника – варикозной вены – наблюдается профузное кровотечение. Эндоскопическая остановка кровотечения на высоте кровотечения допустима при достаточном функциональном резерве и кровопотере не более чем средней степени. В остальных случаях целесообразно установить зонд-обтуратор Блекмора и повторить эндоскопическое исследование после стабилизации состояния в сроки от 6 до 24 часов.

По сравнению с кровотечениями другого генеза особенности интенсивной терапии включают: смещение акцента инфузионной терапии в сторону переливания нативных белковых препаратов, скорейшую коррекцию анемии, целенаправленную коррекцию гемореологических нарушений и профилактику ДВС-синдрома, применение препаратов, снижающих портальное давление (терлипрессина или сандостатина), профилактическое использование антибиотиков широкого спектра действия.

В большинстве случаев при проведении эндоскопии продолжающегося кровотечения не наблюдается. Внимание должно быть уделено стигмам недавнего кровотечения и факторам риска кро-

вотечения из всех потенциальных источников. Решаемые задачи включают:

- исключение возможных источников кровотечения другой этиологии;
- установление локализации источника кровотечения или стигм недавнего кровотечения (пищевод, кардия, дно желудка, экстрагастрические вариксы);
- оценку факторов риска кровотечения из всех потенциальных источников кровотечения (степень варикозного расширения вен, красные маркеры стенки).

При наличии кровотечения из кардиальных вариксов лечение проводится по принципам ведения пациентов с пищеводным кровотечением портального генеза.

Фармакологическое снижение портального давления имеет вспомогательное значение до проведения первого эндоскопического сеанса и при кровотечениях, резистентных к эндоскопическому лечению. Его целесообразно использовать на этапе стабилизации гемодинамики, при которой неизбежны подъемы портального давления вследствие массивной инфузионной терапии.

В последнее десятилетие пересмотрено отношение к фармакологическому воздействию на кислотно-пептический фактор. Повышение рН в желудке направлено на профилактику кровотечений из постлигатурных и постсклеротических язв, но не на профилактику портального кровотечения.

Остановившееся кровотечение из разрыва вен пищевода и кардии

Метод выбора у больных всех функциональных групп — эндоскопическое лигирование. При отсутствии условий для лигирования выполняется эндоскопическая склеротерапия. Установка зонда-обтуратора оправдана лишь при невозможности эндоскопически остановить кровотечение, возникшее при проведении склеротерапии.

Выполнение портосистемного шунтирования в раннем постгеморрагическом периоде не оправдано.

Чрескожная чреспеченочная эмболизация вен желудка может быть осуществлена в специализированном центре. Основные условия: внутрипеченочный блок, отсутствие асцитического синдрома. Целесообразность вмешательства нуждается в уточнении. Может быть рекомендована при значительном преобладании красных маркеров стенки в кардии.

Продолжающееся кровотечение из разрыва вен пищевода и кардии

Метод выбора – эндоскопическое лигирование. Диагностический этап переходит в лечебный. При отсутствии условий для лигирования выполняется эндоскопическая склеротерапия. Альтернативный подход – установка-зонда обтуратора на 6–24 часа, затем отсроченное эндоскопическое лечение.

Выполнение портосистемного шунтирования на высоте кровотечения не оправдано. Преимущества имеет эндоваскулярная методика в варианте трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS). Целесообразность чрескожной чреспеченочной эмболизации вен желудка нуждается в уточнении.

Остановившееся кровотечение из разрыва вен дна желудка

Наличие стигм кровотечения на венах дна желудка встречается редко и преимущественно у больных с внепеченочной формой портальной гипертензии. В этом случае допустимо введение полимеризующихся цианакрилатных композиций или паравазальная инфильтрация зоны, несущей стигмы, 0,5% раствором этоксисклерола, другими неагрессивными растворами. Больным функциональных групп Child A и B в качестве альтернативного метода «первой линии» может быть выполнено портосистемное шунтирование. Портосистемное шунтирование может быть осуществлено хирургически или эндоваскулярно в варианте TIPS. Целесообразность использования чрескожной чреспеченочной эмболизации вен желудка нуждается в уточнении.

Продолжающееся кровотечение из разрыва вен дна желудка

При продолжающемся кровотечении из вен дна желудка для больных функциональных групп Child A и B предпочтительно оперативное лечение – операция Таннера–Пациоры. Допустимо введение цианакрилатных композиций или паравазальное введение неагрессивных веществ для достижения временного гемостаза и уменьшения степени кровопотери до выполнения операции. Больным группы Child C проводится консервативная терапия, осуществляется введение цианакрилатных композиций или паравазальное введение неагрессивных веществ. Использование зонда Блекмора нецелесообразно. Операция может быть осуществлена в исключительных случаях при количестве баллов

по Child–Pugh до 10–12, при профузном характере кровотечения и невозможности достичь гемостаза эндоскопически.

Рецидив кровотечения

При возникновении рецидива кровотечения в раннем послеоперационном периоде основные мероприятия и их последовательность соответствуют тактике на высоте кровотечения.

Показания к портосистемному шунтированию возникают при неэффективности консервативной терапии, двух сеансов эндоскопического лечения и зонда-обтуратора Блекмора в течение первых суток. По данным Consensus Conference on Portal Hypertension (1995), показания к применению TIPS после эндоскопической склеротерапии возникают при невозможности стабилизации параметров кровообращения или при возникновении рецидива кровотечения в течение 24 часов после достижения гемодинамически стабильного состояния. В отличие от хирургического шунтирования процедуру TIPS допустимо выполнять больным функциональной группы Child C. Преимущества малоинвазивного эндоваскулярного шунтирования перед хирургическим лечением на высоте кровотечения не доказаны.

При выполнении портосистемного шунтирования тип анастомоза не имеет решающего значения и в большей степени определяется топографо-анатомическими особенностями. Предпочтительны анастомозы малого диаметра, 8–10 мм, обеспечивающие частичную портальную декомпрессию.

Таким образом, при остром варикозном пищеводно-желудочном кровотечении очевидны преимущества эндоскопических методов как малоинвазивных и эффективных вмешательств, позволяющих в большинстве случаев добиться первичного гемостаза. По данным метаанализа Working Team Report (*First United Gastroenterology Week Athen, 1992*), эндоскопические методы являются единственным вмешательством, значительно улучшающим выживаемость больных по сравнению с традиционными методами. Все вышеизложенное позволило большинству авторов признать эндоскопические методы в качестве терапии «первой линии» при кровотечениях портального генеза.

Несмотря на существенный прогресс малоинвазивных технологий, большую роль при острых варикозных кровотечениях продолжает играть хирургическое лечение в варианте парциального портосистемного шунтирования.

2.6. ПРОФИЛАКТИКА ВАРИКОЗНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

2.6.1. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика – комплекс мероприятий, направленных на предотвращение развития первого кровотечения у больных, не имевших эпизодов кровотечения. Летальность при первом кровотечении из ВРВ пищевода и желудка достигает 50% и выше. Поэтому большинство авторов сходятся во мнении, что пациентам с высоким риском кровотечения необходимо проводить первичную профилактику [Mavianos P., 2001]. Однако проблема выделения данной группы больных и выбора наиболее надежного способа предотвращения первого кровотечения до конца не решена.

Наиболее часто с целью первичной профилактики используют фармакотерапию: неселективные бета-блокаторы, нитраты и их комбинацию.

В большинстве зарубежных центров фармакотерапия бета-блокаторами продолжает оставаться методом «первой линии» в программе первичной профилактики варикозного кровотечения [Seewald S. et al., 2001]. Результаты фармакотерапии зависят от степени снижения портосистемного градиента. Новое поколение неселективных бета-блокаторов с альфа1-адренергической активностью (карведилол) позволяет осуществить более выраженный портогипотензивный эффект, но положительного гемодинамического ответа на терапию удается добиться приблизительно у трети больных.

Ведение пациентов, резистентных к терапии бета-блокаторами, является нерешенным вопросом. По данным С. Merkel и соавт. (2000), комбинированная терапия (бета-блокаторы и нитраты) сопровождалась меньшим кумулятивным риском возникновения первого кровотечения по сравнению с монотерапией бета-блокаторами. Другие авторы не считают, что дополнительное или альтернативное назначение нитратов позволяет улучшить результаты профилактики.

Среди других методов первичной профилактики в литературе рассматриваются эндоваскулярные, эндоскопические вмешательства и операции портоазигального разобщения.

Проблема использования инвазивных методов для первичной профилактики кровотечения заключается в отсутствии четких прогностических критериев. Для того чтобы рекомендовать метод, необходимо до-

казать, что риск осложнений при его использовании меньше, чем риск ожидаемого кровотечения.

Все большее число авторов говорят об использовании в профилактических программах эндоскопических методов. Еще в 1983 году К. J. Raquet сообщил об увеличении продолжительности жизни больных функционального класса Child–Pugh B при профилактическом использовании эндоскопической склеротерапии. Впоследствии было подтверждено значение принадлежности к функциональному классу Child–Pugh B как важного критерия отбора для первичной эндоскопической профилактики [Lo G. H. et al., 1999].

Противники использования профилактической склеротерапии указывают на усугубление проявления портальной гастропатии, что создает дополнительную угрозу кровотечения [Avgerinos A. et al., 2000]. Несмотря на невысокую частоту осложнений эндоскопического лечения, существует риск развития кровотечений из язв, индуцированных введением склерозанта. По мнению N. Aoki и соавт. (2000), более чем у четверти больных бета-блокаторы имеют несомненные преимущества перед склеротерапией. M. Goncalves и соавт. (2000) установили, что склеротерапия у детей с внутри- и внепеченочной портальной гипертензией уменьшает общий риск возникновения первого кровотечения, но не влияет на выживаемость и увеличивает риск кровотечения из варикозных вен желудка, а также степень портальной гастропатии.

Внедрение эндоскопического лигирования возобновило споры о выборе метода первичной профилактики. Эндоскопическое лигирование снижало риск кровотечения у пациентов по сравнению с контрольной группой и больными, получавшими бета-блокаторы [Imperiale T. F., Chalasani N., 2001]. По данным D. Bhasin и N. Malhi (2002), в четырех исследованиях, включавших 283 пациента, благодаря внедрению процедуры эндоскопического лигирования риск кровотечения снизился с 15,7 до 7,6%. При сопоставлении с больными, не получавшими бета-блокаторов, этот результат сопровождался значимым снижением как общей летальности, так и летальности, связанной с кровотечением. При сравнении с результатами лечения больных, получавших бета-блокаторы, летальность достоверно не отличалась: программа эндоскопического лигирования позволила увеличить период времени до развития первого кровотечения при высоком риске его развития, однако различия выживаемости не достигли статистической значимости [Aoki N. et al., 2000].

Операции портосистемного шунтирования в качестве метода профилактики не применяются.

Таким образом, в настоящее время нет единых рекомендаций по проведению первичной профилактики варикозных кровотечений. В нашей клинике сеансы эндоскопического лигирования проводятся пациентам с высоким клинико-эндоскопическим риском кровотечения: активный цирроз, IV степень варикозного расширения, выраженные красные маркеры.

2.6.2. ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЯ

В течение одного года после первого кровотечения без проведения профилактических мероприятий у 70% пациентов возникает рецидив [Mavianos P., Westaby D., 2001]. Столь высокий риск кровотечения определяет необходимость активной лечебной тактики, направленной на достижение эрадикации ВРВ.

Не менее сложной проблемой является профилактика рецидива варикозного кровотечения.

Меньшинство авторов отмечают преимущества фармакотерапии перед любыми инвазивными вмешательствами [Абдурахманов Д. Т., 2001; Gournay J. et al., 2000]. По данным С. Villanueva и соавт. (2001), эффективность комбинированной терапии бета-блокаторами и нитратами оказалась выше эндоскопического лигирования в предотвращении рецидивов кровотечения. Другие авторы не выявили различий результатов фармакотерапии и эндоскопического лечения [Sivri B. et al., 2000].

Большее число специалистов рекомендуют использовать эндоскопические вмешательства. Рецидив варикозного расширения вен после достижения эрадикации наступает у 21–43,5%, а рецидив кровотечения – у 8–67% больных. В многочисленных исследованиях были получены убедительные доказательства снижения частоты рецидивов варикозного кровотечения и увеличения продолжительности жизни при использовании эндоскопического лечения по сравнению с плацебо.

Не все авторы разделяют мнение о целесообразности обязательного включения эндоскопического лечения в профилактические протоколы. Э. В. Ульрих и соавт. (1992) используют эндоскопическую склеротерапию в качестве метода «первой линии» только при умеренных варикозных изменениях вен пищевода.

Как и при экстренном эндоскопическом лечении, процедура лигирования имеет преимущества перед склеротерапией с точки зрения более

раннего достижения облитерации вен, меньшего количества сеансов до достижения эрадикации. Сравнение результатов использования различных лигирующих устройств (*mini-detachable snare ligation* и *multiple band ligation*) не выявило достоверных преимуществ какого-либо из методов.

Основным недостатком изолированного использования эндоскопического лигирования является более частое развитие рецидива варикозного расширения вен, что не сопровождается увеличением летальности.

В качестве более радикального варианта эндоскопической склеротерапии была предложена методика открытой трансвенозной склеротерапии, которая включала деваскуляризацию кардиального отдела желудка, спленэктомия и катетеризацию левой желудочной вены для послеоперационной интравенозной склеротерапии [Kitano S. et al., 2000].

Другие авторы делали попытки найти дифференцированный подход к выбору эндоскопического метода. Н. Imazu и соавт. (2000) считают, что при гепатофугальном кровотоке по левой желудочной вене склеротерапия имеет преимущества перед лигированием, а при гепатопетальном — предпочтительно использование эндоскопического лигирования.

С целью объединить преимущества двух методов были предложены метахронные и синхронные методики комбинированного лечения. В первом случае после одного или нескольких сеансов лигирования проводили сеансы склеротерапии. При синхронном комбинированном лечении лигирование и склеротерапию выполняют в течение одного сеанса. [Hou M. C. et al., 2001].

Метахронное комбинированное лечение, включающее последовательное использование лигирования и склеротерапии, показало преимущества перед изолированными сеансами склеротерапии. Комбинированное эндоскопическое лечение позволило увеличить частоту достижения эффекта эрадикации с 21 до 43,5%, а частота рецидива варикозного расширения вен в течение года оказалась ниже (14%), чем при использовании только лигирования (26%) [Cheng Y. S., 2001].

Другие авторы показали, что комбинированное лечение не уменьшило частоту рецидивов кровотечения и летальность по сравнению с изолированными сеансами лигирования, но сопровождалось большим числом осложнений [Argonz J. et al., 2000; Singh P. et al., 2002].

Вспомогательным методом, направленным на уменьшение развития варикозных вен после достижения их облитерации, является аргоновая

абляция слизистой пищевода. В результате дополнительного использования аргона число больных, у которых в течение двух лет отсутствовал рецидив варикозных вен, возросло с 49,6 до 74,2% [Nakamura S. et al., 2001].

В числе синхронных методов комбинированного лечения был предложен новый эндоскопический «сэндвич-метод», использование которого позволило уменьшить относительное число рецидивов варикозного расширения вен [Hou M. C. et al., 2001].

В отдельных публикациях утверждается о преимуществах использования фибриновых композиций по сравнению со стандартной склеротерапией полидоканолом [Zimmer T. et al., 1998]. Более высокая частота рецидивов варикозного расширения вен после применения полимеризующихся композиций ограничивала их достоинства.

Операции портосистемного шунтирования являются наиболее признанным методом профилактики рецидива кровотечения. По сводным данным, после успешной декомпрессии частота рецидивов кровотечения составляет 4–17%, портосистемной энцефалопатии – 4–75%, а послеоперационная летальность колеблется в пределах 0–24% [Nakamura R. et al., 1998; Orozco H., Mercado M., 2000; Rosemurgy A. et al., 2000]. Стронники активной вторичной профилактики используют эндоскопические методы только для тех больных, которым плановое оперативное лечение противопоказано.

Операции портосистемного шунтирования обладают бесспорными преимуществами с точки зрения предотвращения рецидива кровотечения, но не в отношении выживаемости пациентов. Хорошо доказанными недостатками портосистемного шунтирования являются снижение функции печени и усугубление портосистемной энцефалопатии – ведущих прогностических факторов при циррозе печени. Исследования последних лет выявили новые данные о неблагоприятных последствиях портальной декомпрессии. Это усиление гипердинамической циркуляции с увеличением нагрузки на миокард, развитие легочной гипертензии, учащение бактериемии, активация факторов свертывания крови [Basili S. et al., 1999], развитие ДВС-синдрома [Mayan H. et al., 2001], развитие гепатocereбральной дегенерации [Condat B. et al., 1999], повышение риска гломерулонефрита вследствие спленоренального шунтирования [Rana S. S. et al., 2002], развитие гемолитической анемии, повышение внутричерепного давления, нарушение кровообращения в печени вплоть до развития инфаркта печени [Mayan H. et al., 2001], усугубление гормонального дисбалан-

са, повышение уровня эстрадиола, выраженная жировая дистрофия печени [Sekido H. et al., 2002], развитие миелопатии [Wang M.Q. et al., 2001] и многие другие.

На частоту развития портосистемной энцефалопатии оказывают влияние особенности техники выполнения шунта [Capussotti L. et al., 2000], но условия для формирования наиболее функционального дистального спленоренального анастомоза существуют не у всех пациентов [Котив Б. Н., 1997]. Мета-анализ четырех рандомизированных исследований по сравнению результатов наиболее физиологичного дистального спленоренального шунтирования и эндоскопической склеротерапии (но не лигирования!) не выявил преимуществ портальной декомпрессии с точки зрения выживаемости больных.

Основная тенденция развития гепатохирургии связана с использованием принципов дозированной декомпрессии, которые были заложены благодаря трудам М. И. Лыткина и И. А. Арюхина. Специалисты стремятся найти баланс между необходимостью портальной декомпрессии и важностью поддержания портальной печеночной перфузии.

В недавнем исследовании РНЦХ РАМН установлены преимущества портосистемного шунтирования в программе вторичной профилактики только для больных функционального класса Child–Pugh A [Любимый Е. Д., Киценко Е. А., 2003]. В группе больных Child–Pugh B лучшие результаты оказались при использовании хирургического прошивания вен.

Внедрение в клинику малоинвазивного варианта портосистемного шунтирования (процедура TIPS) возобновило интерес к сравнительному анализу результатов портальной декомпрессии. После процедуры TIPS реже возникали рецидивы кровотечения по сравнению с сочетанной медикаментозной терапией пропранололом и изосорбит-5-мононитратом [Escorsell A. et al., 2002], сеансами эндоскопического лигирования [Pomier-Laygargues G. et al., 2001], эндоскопической склеротерапией [Narahara Y. et al., 2001], в том числе в комбинации с бета-блокаторами. В некоторых исследованиях не было выявлено уменьшения частоты рецидива кровотечения после портосистемного шунтирования по сравнению с эндоскопическим лечением [Nishida H. et al., 2001].

G. V. Papatheodoridis и соавт. (1999) провели мета-анализ 11 рандомизированных исследований по сравнению результатов эндоскопического лечения и процедуры TIPS, объединивших 811 пациентов. Частота рецидивов кровотечения оказалась достоверно выше при эндоскопическом лечении, чем после процедуры TIPS. Портосистемное шун-

тирование сопровождалось большей частотой развития энцефалопатии. Различий летальности в двух группах выявлено не было. Сравнение результатов процедуры TIPS только с эндоскопическим лигированием не внесло существенных изменений в заключение. Авторы делают вывод о нецелесообразности использования портосистемного шунтирования в качестве метода «первой линии». Другой мета-анализ результатов 11 рандомизированных исследований А. Лука и соавт. (1999) (750 пациентов) подтвердил данный вывод.

Один из существенных недостатков процедуры TIPS – высокая частота окклюзий шунта. При длительном наблюдении (1–4 года) стеноз или окклюзию шунта отмечали достоверно чаще после TIPS в сравнении с H-образным мезокавальным шунтом (64% против 35%) [Capussotti L. et al., 2000].

Сохранение (или улучшение) портальной перфузии печени – ведущего прогностического параметра при циррозе печени – является основным преимуществом операций портоазиатического разобщения [Борисов А. Е. и др., 2001]. Основная проблема этой категории вмешательств связана с тем, что большая радикальность требует увеличения травматичности, а выбор менее травматичных вмешательств приводит к росту числа рецидивов и нивелированию преимуществ хирургического метода.

Большинство исследований сравнения результатов операций портоазиатического разобщения и портосистемного шунтирования свидетельствуют о большей эффективности последних в отношении как профилактики рецидивов кровотечения, так и выживаемости [Mercado M. A. et al., 2001]. Частота рецидива после операций разобщения относительно высока, а выполнение повторных операций после травматичной деваскуляризации представляет большие сложности, что вынуждает формировать атипичные портосистемные шунты или отказаться от попыток осуществления портальной декомпрессии. Большинство авторитетных исследователей рассматривают операции портоазиатического разобщения как методы резерва при невозможности проведения портосистемного шунтирования, главным образом, при тромбозе сосудов портальной системы.

Таким образом, анализ литературных данных не позволяет сделать однозначное заключение о наиболее эффективном методе профилактики рецидивов варикозного кровотечения с наилучшими отдаленными результатами. Одним из наиболее важных аспектов проблемы вторичной профилактики является определение показаний к осуществлению

портальной декомпрессии. Часть авторов считают факт варикозного кровотечения в анамнезе абсолютным показанием к операциям портосистемного шунтирования. Большинство хирургов, отстаивающих положение об обязательной портальной декомпрессии, не оперируют только декомпенсированных больных класса Child–Pugh C. Их оппоненты отмечают, что при подобной тактике более половины оперированных больных могли быть успешно пролечены с помощью современных эндоскопических технологий.

Для разрешения этого противоречия предлагается несколько подходов. Первый из них – использование этапного лечения. Многие авторы стоят на позиции применения эндоскопического лечения как метода «первой линии», а показания к портосистемному шунтированию устанавливают при неэффективности малоинвазивных технологий [Борисов А. Е. и др., 2001]. В этой связи возникает вопрос о том, что называть неэффективностью эндоскопического лечения: рецидив варикозного расширения вен, один рецидив кровотечения или множественные рецидивы кровотечения?

Другие авторы сочетают методы не последовательно, а используют комбинированное лечение. Например, адьювантное применение надолола и сукральфата позволило улучшить результаты эндоскопического лигирования [Lo G. H. et al., 2000]. Сочетание перкутанной транспеченочной облитерации вен желудка и эндоскопической склеротерапии сопровождалось снижением частоты рецидива кровотечения по сравнению с изолированным использованием каждого из методов. По данным M. Rossle и соавт. (1997), комбинация эндоскопического лечения и фармакотерапии при меньшем числе выраженной энцефалопатии и сопоставимой летальности не снижала количества рецидивов по сравнению с результатами процедуры TIPS.

В заключение следует подчеркнуть, что большинство проспективных рандомизированных исследований анализируют результаты на основе противопоставления одного метода другому. В настоящее время есть все основания полагать, что эндоскопическое лечение, имеющее в резерве операции портосистемного шунтирования, обладает преимуществами по сравнению с лечением, основанным только на портальной декомпрессии. Решению проблемы уменьшения летальности больных может также способствовать совершенствование избирательной тактики, основанной на информативных прогностических критериях.

2.7. ВНЕПЕЧЕНОЧНАЯ ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Синдром внепеченочной портальной гипертензии — одна из редких причин варикозных кровотечений у взрослых. В целом эндоскопическая картина при внепеченочном блоке характеризуется меньшей выраженностью варикозных изменений вен в пищеводе и большей — в желудке. По данным ультразвуковой оценки, отмечены более развитые гастроэзофагеальные портосистемные коллатерали. Портальная гипертензивная гастропатия встречается реже, чем при циррозе печени (27% против 74%). Хороший функциональный резерв печени и более редкое возникновение портальной гипертензивной гастропатии являются существенными благоприятными факторами. Непосредственные результаты эндоскопического лечения в группе пациентов с внепеченочной портальной гипертензией сопоставимы с таковыми при циррозе печени. Средняя продолжительность достижения эрадикации и количество сеансов оказываются несколько больше, чем при использовании эндоскопического лечения у больных циррозом печени.

При внепеченочной портальной гипертензии патологический процесс существенно не затрагивает функциональный резерв печени, и варикозное пищеводно-желудочное кровотечение является основным фактором, определяющим прогноз заболевания. Поэтому многие авторы считают оправданным проведение операций портосистемного шунтирования всем больным внепеченочной портальной гипертензией, перенесшим пищеводно-желудочное кровотечение [Ерамишанцев А. К. 2001; Orloff M. et al., 2002]. Показания к эндоскопическим вмешательствам рассматриваются при технической невозможности осуществить портальную декомпрессию. Однако имеются мнения о большей эффективности эндоскопического лечения именно при внепеченочной портальной гипертензии. По данным D. K. Bhargava и соавт. (1990), количество больных с рецидивом кровотечения оказалось ниже в группе с внепеченочной портальной гипертензией по сравнению с больными циррозом печени. В более поздних работах авторы показали, что результаты эндоскопического лечения больных с внепеченочной портальной гипертензией превосходят показатели в группе пациентов с циррозом печени: частота достижения эндоскопической эрадикации оказалась выше (92% против 75%), а рецидивы кровотечения возникали реже (11,5% против 31%) при средней длительности наблюдения 28 и 25 месяцев

соответственно. D. Kahn и соавт. (1994), обобщив 15-летний опыт эндоскопической склеротерапии 55 больных с внепеченочной портальной гипертензией, пришли к выводу, что эндоскопические вмешательства являются методами выбора для большинства пациентов. В течение 1,1–14,6 лет наблюдения рецидивы кровотечения развились у 20% больных.

При внепеченочной портальной гипертензии следует придерживаться тех же принципов этапного и комплексного лечения больных. При этом «первая линия» профилактической программы должна быть представлена эндоскопическими вмешательствами, а при их неэффективности следует ставить показания к использованию методов «второй линии».

При выборе вмешательств «второй линии» для больных циррозом печени и внепеченочной портальной гипертензией предпочтение следует отдавать операциям портосистемного шунтирования. Главное показание к выполнению операций «второй линии» – резистентность к эндоскопическому лечению. Резистентность к эндоскопическому лечению определяется выраженным несоответствием эндогенного портосистемного шунтирования степени повышения сосудистого сопротивления и гипердинамической циркуляции. Поэтому патогенетически оправданным у данной категории больных является осуществление портальной декомпрессии.

Мы полностью разделяем мнение большинства авторитетных исследователей о том, что операции портоазигального разобщения являются методом резерва при невозможности провести портосистемное шунтирование, главным образом при тромбозе сосудов портальной системы.

2.8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиэтиологичность диффузных заболеваний печени, многообразии патогенетических механизмов прогрессирования основного патологического процесса на различных уровнях, индивидуальные особенности реализации компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации привели к появлению концепции полисиндромности. Именно полисиндромность и патогенетическая неоднородность портальной гипертензии объясняют плохие результаты односторонне-

го подхода к лечению этой категории больных методом одной «радикальной» операции.

В настоящее время накоплено множество фактов, свидетельствующих, что в возникновении кровотечения из ВРВ пищевода и желудка играет роль взаимодействие ряда параметров локального, регионарного и системного уровней. Однако если последние два являются скорее предрасполагающими факторами, обеспечивающими необходимые условия для возникновения геморрагии, то локальным факторам по праву принадлежит роль основного пускового механизма. Эндоскопические вмешательства на ВРВ пищевода и желудка, воздействуя изолированно на местные условия, минимально затрагивают регионарную и системную гемодинамику. Изменение параметров локального уровня – основной точки приложения эндоскопических вмешательств – является выигрышным из соображений как патогенетической целесообразности, так и минимальной агрессивности.

На современном уровне развития медицинских знаний эндоскопия представляет собой основной диагностический подход при пищеводно-желудочных и дуоденальных кровотечениях любого генеза. И если до недавнего времени пациенты с портальной гипертензией рассматривались обособленно, с тенденцией к ограничению показаний к эзофагоскопии, то на сегодняшний день нет никаких оснований сдерживать мощную волну внедрения эндоскопии и передовых технологий в такую проблемную клиническую область, как лечение кровотечений портального генеза. С помощью эндоскопических методов решается широкий спектр диагностических задач: установление факта кровотечения, источника геморрагии, а также прогнозирование ожидаемого риска рецидива кровотечения. Именно высокая прогностическая значимость эндоскопических показателей служит основным аргументом в пользу как можно более широкого использования эзофагогастроскопии у этой категории больных.

Современная лечебная эндоскопия представлена эндоскопической склеротерапией, лигированием и введением полимеризующихся тканевых композиций. По своей патофизиологической сущности эндоскопические методы представляют собой управляемую альтерацию ВРВ и стенки пищевода. Большинство эффектов как интравазальной, так и паравазальной склеротерапии сводятся к инициации асептического воспаления и последующих склеротических процессов, приводящих к феномену эрадикации вен и укреплению стромального перивазального каркаса.

Эндоскопическое лигирование является более «мягким» вмешательством, позволяющим осуществлять прогнозируемое повреждение ВРВ и стенки пищевода. Искусство эндоскописта, осуществляющего эндоскопическое лечение ВРВ пищевода, состоит в планировании объема вмешательства, соответствующего оптимальной агрессивности. При недостаточной агрессивности лечебной программы не удастся в кратчайшие сроки добиться эрадикации ВРВ пищевода, что приводит к высокой частоте рецидивов кровотечений портального генеза. При агрессивном подходе увеличивается риск возникновения осложнений, и прежде всего кровотечений аррозивного характера вследствие развития постинъекционных язв пищевода. С точки зрения стратегии лечения ВРВ пищевода при очевидной потребности в увеличении «мощности» лечебного комплекса целесообразно не наращивать агрессивность эндоскопического метода свыше оптимальной, а использовать дополнительные методы коррекции гемодинамики на других уровнях, и прежде всего на регионарном (эмболизация вен желудка) или применить качественно иной подход (портосистемное шунтирование).

Эндоскопические вмешательства по праву являются методами «первой линии» как при лечении острых пищеводно-желудочных кровотечений, так при осуществлении профилактики развития рецидивов кровотечений. В отношении первичной профилактики вопрос о лечебной тактике окончательно не решен, что связано с проблемами прогнозирования первого кровотечения (табл. 2.3).

Таблица 2.3

**Рекомендации Ассоциации хирургов-гастроэнтерологов ASGE (2005 г.)
и WGO (2007 г.) по ведению пациентов с циррозом печени
в зависимости от оцениваемого риска варикозного кровотечения**

<i>Без предшествующих эпизодов кровотечения</i>		
Установленный диагноз цирроза, особенно пациенты с количеством тромбоцитов менее 140, или класс В или С по классификации Child–Pugh	Показана скрининговая ЭГДС	Вариксы более 5 мм в диаметре, эндоскопические маркеры: лечение с помощью неселективных бета-блокаторов, выполнение эндоскопического лигирования в случае неэффективности или противопоказаний к терапии бета-блокаторами. Диаметр вариксов менее 5 мм: ЭГДС каждые 2 года. Нет вариксов: ЭГДС каждые 3 года

Таблица 2.3 (окончание)

<i>Текущее кровотечение или предшествующий эпизод кровотечения из ВРВ пищевода</i>		
Выполняется эндоскопическое лигирование	Повторять процедуру каждые 2–4 недели до эрадикации вариксов. Возможно выполнение эндоскопической склеротерапии в случае неуспешности лигирования, решение вопроса о назначении бета-блокаторов	Последующая эрадикация: ЭГДС каждые 6–12 месяцев, повторное эндоскопическое лигирование или склеротерапия в случае рецидива варисов
<i>Текущее кровотечение из ВРВ желудка</i>		
Должны быть предприняты попытки эндоскопического лечения, в первую очередь с использованием цианакрилатных композиций, склеротерапии, и, наконец, эндоскопическое лигирование.		
<i>Первичная или вторичная профилактика ВРВ желудка</i>		
Вопрос об использовании эндоскопических методик остается открытым		

Существует категория больных, у которых применение эндоскопических методов неэффективно. В этом случае предпочтительна парциальная декомпрессия методом формирования портосистемного шунта малого диаметра. Однако большинство больных, резистентных к эндоскопическому лечению, относятся к функциональной группе Child C, когда хирургическое вмешательство противопоказано. В этом противоречии и состоит одна из основных проблем лечения больных, перенесших варикозное пищеводно-желудочное кровотечение.

Таким образом, пути оптимизации лечения кровотечений из ВРВ представляются связанными не только с совершенствованием техники эндоскопических и оперативных вмешательств, но и с улучшением тактических подходов к терапии пациентов различных функциональных групп. Реализация этих задач должна базироваться на достоверном прогнозе и планировании адекватной лечебной программы.

Глава 3

АСЦИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

3.1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АСЦИТА

Начиная рассмотрение патофизиологических аспектов формирования асцитического синдрома портального генеза, следует отметить, что эти вопросы неотделимы от общей теории патогенеза портальной гипертензии. С одной стороны, многие патофизиологические изменения, принимающие непосредственное участие в повышении портального давления и портопеченочного градиента, являются важнейшими факторами образования асцита. По своей сущности асцитический синдром оказывается одним из проявлений большинства вариантов развития портальной гипертензии. С другой стороны, такая точка зрения имеет важное практическое значение, так как нацеливает клинициста на патогенетическое лечение асцитического синдрома.

Наиболее частой точкой приложения для большинства оперативных вмешательств при портальной гипертензии являются гемодинамические расстройства на различных уровнях. Поэтому в нашей работе наибольший акцент сделан в отношении тех элементов патогенеза, которые в различной степени связаны с гемодинамическими нарушениями.

При рассмотрении вопросов патогенеза портальной гипертензии мы попытаемся остановиться на тех отдельных факторах, которые, согласно современным представлениям, играют существенную роль в развитии и прогрессировании асцитического синдрома. Данный методологический подход, заключающийся в перечислении фактических результатов отдельных исследований, позволяет избежать противоречий между сторонниками различных школ и течений, предоставив вдумчивому читателю самому составить мнение об общих закономерностях патогенеза асцитобразования.

В патогенезе асцитического синдрома принимают участие регионарные и системные факторы. Среди регионарных факторов развития

и прогрессирования асцита наибольшее значение имеют постсинусоидальный уровень блока при портальной гипертензии и нарушение печеночной лимфодинамики. На системном уровне ведущее значение принадлежит задержке натрия и воды.

Синусоидальная гипертензия

Синусоидальная гипертензия – ключевое понятие при рассмотрении патогенетических аспектов формирования асцита. Данный термин следует отличать от более объемного понятия – синдрома портальной гипертензии. Синусоидальная гипертензия определяется не только внутрипеченочной локализацией преимущественного уровня резистентности, но и преобладанием постсинусоидального блока.

В соответствие с законом Старлинга, повышение синусоидального давления является фактором, увеличивающим проникновение элементов плазмы через стенку синусоида в перисинусоидальное пространство Диссе, а затем в лимфатические сосуды.

При отсутствии грубых морфологических изменений в печени в условиях синусоидальной гипертензии онкотический градиент между синусоидом и пространством Диссе малозначим, что связано с высокой проницаемостью синусоидального эндотелия для альбумина. В этих условиях избыточный переход жидкости в пространство Диссе обусловлен преимущественно повышением синусоидального гидростатического давления.

Прогрессирование цирротического процесса сопровождается комплексом морфо-функциональных изменений синусоидов, результатом которых является снижение проницаемости эндотелия для альбумина. Это связано с перисинусоидальным отложением коллагена, утратой проницаемости синусоидальным эндотелием, капилляризацией синусоидов. Прогрессирование патологического процесса приводит к тому, что пропотевание элементов плазмы в интерстициальное пространство печени определяется как гидростатическим, так и онкотическим градиентами.

Снижение проницаемости «синусоидального» барьера приводит к изменению физико-химических свойств печеночной лимфы и асцитической жидкости. Наиболее значимые в клиническом аспекте изменения состава асцитической жидкости связаны со снижением концентрации белка.

Роль портосистемных коллатералей

К сожалению, значению этого фактора в патогенезе асцитического синдрома уделялось незаслуженно мало влияния. Вместе с тем в лите-

ратуре можно встретить достаточное количество фрагментарных упоминаний о формировании индивидуальных патогенетических профилей портальной гипертензии. Так, было отмечено, что среди пациентов с циррозом печени пищеводно-желудочное кровотечение развивается лишь у трети больных [Борисов А. Е. и соавт., 2001]. У других пациентов на протяжении всего периода наблюдения основной клинической проблемой остается асцитический синдром, а геморрагия если и отягощает заболевание, то обычно развивается в его финале.

Еще ни одному автору не удалось аргументированно объяснить отмеченные факты. Попытки связать закономерности клинического течения портальной гипертензии с уровнем портального давления оказались безуспешными. Один из важных факторов, определяющий патогенетический тип портальной гипертензии, связан с преимущественным уровнем блока (допеченочный, пресинусоидальный, синусоидальный, постсинусоидальный, надпеченочный). Очевидно, что для асцитобразования необходима именно постсинусоидальная гипертензия.

Даже при схожем типе портальной гипертензии различия могут быть обусловлены локализацией и степенью распространения предсуществующих портосистемных коллатералей, а также потенциальными возможностями к их раскрытию. Оба этих фактора генетически детерминированы, что вносит существенный вклад в индивидуальный характер проявлений портальной гипертензии.

Характер клинических проявлений портосистемных коллатералей определяется взаимодействием с другими гемодинамическими факторами. Для возникновения ВРВ пищевода и желудка необходимы анатомические предпосылки для формирования портоазиатического оттока. Обычно это сочетается с хорошо выраженными сосудами спленоренальной зоны. С другой стороны, большой объем портосистемного шунтирования приводит к нивелированию портальной гипертензии.

Особенности портосистемного шунтирования при циррозе печени влияют на характер кавальной гипертензии. Возрастающий объем шунтирующейся крови при ригидном диафрагмальном кольце вызывает гемодинамическую перегрузку нижней полой вены. Развитие периваскулярного отека сопровождается флебитом и перифлебитом с вовлечением в процесс и устьев печеночных вен. Это может приводить к стенозированию нижней полой вены в области диафрагмального кольца с появлением синдрома Бадда—Киари [Борисов А. Е. и соавт., 2000]. Кавальная гипертензия с образованием надпеченочного постсинусоидального блока создает дополнительные препятствия оттоку крови из

печени, усугубляя нарушения портального кровообращения. Возникает порочный круг, приводящий к декомпенсации как регионарной висцеральной, так и общей венозной гемодинамики.

Таким образом, особенности портосистемного шунтирования могут оказывать влияние на индивидуальный гемодинамический и клинический профиль портальной гипертензии.

Значение лимфатической гипертензии

Печень является одним из главных генераторов лимфы в организме человека. Приблизительно 50% лимфы, проходящей по грудному протоку, образуется в печени.

Печеночная лимфа имеет низкое содержание триглицеридов, что объясняет отличие асцитической жидкости от содержимого брюшной полости при хилоперитонеуме.

В нормальных условиях существует равновесие между образованием лимфы в печени и ее адекватным оттоком. Развитие цирроза печени является классическим примером нарушения данного равновесия, поскольку в этом случае происходит как увеличение продукции лимфы, так и нарушение ее адекватного оттока из печени.

Причиной нарушения равновесия лимфатической системы служит постсинусоидальный блок оттока, формирующийся при циррозе печени. При циррозе количество лимфы, оттекающей из печени, может увеличиваться до 2000–9000 мл в сутки. Это приводит к расширению лимфатических сосудов по основным и дополнительным путям оттока лимфы. Богатая белком лимфа проникает в брюшную полость через эти тонкостенные лимфатические сосуды, а также через глиссонову капсулу из находящихся под ней расширенных лимфатических коллекторов.

Главной лимфатической магистралью в организме человека является грудной проток, собирающий лимфу из органов живота, грудной полости, шеи, головы, конечностей. Повышенная продукция лимфы, имеющая место при циррозе печени, ведет к усиленному сбросу ее в грудной проток. В начальных стадиях заболевания отмечаются ускорение тока лимфы по протоку, увеличение ее дебита. Наряду с этим происходит повышение давления лимфы в протоке и расширение его в диаметре без существенного нарушения его дренажной способности. В этот период проявляется важная компенсаторная роль грудного протока в патогенезе развития цирроза печени. Когда количество формирующейся лимфы начинает превосходить дренажную способность грудного протока, создаются условия для асцитобразования. Таким

образом, существует «функциональная резистентность» терминальной части грудного протока, играющая важную роль в патогенезе асцита при циррозе печени.

Роль висцеральной лимфодинамики

Прогрессирование портальной гипертензии вызывает не только резкие изменения в лимфатической системе печени, но и нарушения лимфодинамики во всех органах брюшной полости и париетальной брюшине.

В отличие от печеночных синусоидов, патофизиологические гипертензивные изменения, затрагивающие интестинальные капилляры, не способствуют активному асцитобразованию. Имеются доказательства снижения площади интестинального капиллярного обмена вследствие портальной гипертензии. Роль гиперпродукции спланхической лимфы может несколько повыситься при выраженной гипоальбуминемии и снижении онкотического градиента, что возможно на поздних стадиях цирроза печени, при печеночной недостаточности или в постгеморрагическом периоде. Большинство данных свидетельствует о малой значимости изменений мезентериальной лимфоциркуляции в развитии асцитического синдрома при портальной гипертензии. Компенсаторные механизмы интестинального капиллярного бассейна при портальной гипертензии скорее ограничивают формирование асцита, нежели способствуют ему.

Факторы, затрудняющие резорбцию асцитической жидкости

Асцит — это не столько изолированный процесс накопления жидкости в брюшной полости, сколько динамическое состояние, включающее и механизмы реабсорбции. Реабсорбция жидкости из брюшной полости осуществляется париетальной и висцеральной брюшиной. Диафрагмальные лимфатические сосуды также являются коллекторами, осуществляющими отведение асцитической жидкости из брюшной полости. Фиброзирование париетальной брюшины, наблюдаемое при циррозе печени, может уменьшить качественные параметры и площадь реабсорбируемой поверхности. Очевидно, что возможное значение процесса фиброзирования брюшины необходимо учитывать при планировании способа создания «органонастомозов».

В соответствии с законом Старлинга, степень реабсорбции также определяется соотношением капиллярных гидростатического и коллоидно-осмотического градиентов давлений. Различная концен-

трация белка в асцитической жидкости может оказывать влияние на степень ее реабсорбции. Более важным фактором реабсорбции асцитической жидкости является уровень внутрибрюшного давления. Прогрессивное увеличение внутрибрюшного давления сдерживается по механизму отрицательной обратной связи вследствие увеличения объема реабсорбируемой жидкости.

В ходе диуретической терапии удается добиться реабсорбции асцитической жидкости в объеме не более 900 мл в сутки. Достижение более резкого снижения асцита возможно, однако это связано с риском гиповолемии.

Таким образом, ведущими регионарными факторами асцитообразования являются синусоидальная и лимфатическая гипертензии. Системным факторам отводится вспомогательная роль в патогенезе асцитического синдрома.

Гипоальбуминемия

Концентрация альбумина в сыворотке крови является ведущим фактором, определяющим онкотическое давление – один из элементов формулы Старлинга. В норме, в связи с уникальными свойствами синусоидального эндотелия, обеспечивающими свободное проникновение молекул белка в перисинусоидальное пространство, онкотический градиент не может играть существенной роли в обеспечении пропотевания жидкости в пространство Диссе. По мере прогрессирования основного патологического процесса, проявляющегося на морфологическом уровне капилляризацией и коллагенизацией синусоидов и изменением проницаемости синусоидального эндотелия, значение гипоальбуминемии и сопутствующих ей изменений онкотических градиентов несколько возрастает. Хорошо известная в клинике низкая эффективность коррекции асцитического синдрома изолированным переливанием растворов альбумина подтверждает второстепенность данного фактора.

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Секреция ренина в почках – одна из важнейших компенсаторных реакций в условиях гиповолемии. Выброс ренина происходит вследствие как гиповолемии, так и гипонатриемии. Ренин вызывает увеличение синтеза ангиотензина, являющегося мощным вазоконстриктором и приводящего к стимуляции секреции альдостерона. Увеличение уровня альдостерона приводит к повышению реабсорбции натрия и воды в почках.

Увеличение уровня ренина в сыворотке крови при циррозе печени наблюдается лишь у 30–40% больных. У остальных пациентов данный показатель нормальный или даже снижен. Эти наблюдения могут свидетельствовать в пользу теории «избыточного наполнения сосудистого русла», так как при гиповолемии, очевидно, следует ожидать более значительного увеличения уровня ренина.

Уровень альдостерона повышен у большинства больных циррозом печени с асцитическим синдромом. До развития асцита говорят о субклиническом гиперальдостеронизме. Эффективность назначения антагонистов альдостерона является свидетельством роли гиперальдостеронизма в развитии асцита при циррозе печени.

Антидиуретический гормон

Гиперволемический статус характеризуется не только увеличением реабсорбции натрия, но и изменением клиренса свободной воды. Существуют факты, свидетельствующие о повышении секреции антидиуретического гормона при циррозе печени, что приводит к снижению клиренса свободной воды. Известно, что антидиуретический гормон секретируется в задней доле гипофиза в ответ на осмотические и неосмотические стимулы. Последние являются более вероятным механизмом увеличения синтеза данного гормона.

Снижение внутрисосудистого объема служит сигналом к синтезу антидиуретического гормона опосредованно через волюморцепторы, предположительно расположенные в предсердиях. Физиологическим эффектом антидиуретического гормона является повышение объема циркулирующей плазмы.

Однако следует отметить, что истинная роль антидиуретического гормона в формировании асцитического синдрома при циррозе печени неясна. Противоречия заключаются в разнонаправленности изменений, рассматриваемых в качестве факторов, стимулирующих секрецию гормона. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени могут иметь сниженный уровень натрия в сыворотке крови как до назначения диуретической терапии, так и вследствие нее. Так же неоднозначны данные о давлении в предсердиях при портальной гипертензии и, следовательно, о роли волюморцепторов. При асцитическом синдроме у декомпенсированных пациентов с циррозом печени часто выявляются признаки кавальной, а у некоторых и легочной гипертензии, что может сопровождаться повышением давления в предсердиях.

Предсердный натрийуретический фактор

Предсердный натрийуретический фактор (пептид) представляет собой целую группу пептидов с различным количеством составляющих аминокислот, выделенных из предсердий и объединяемых общими эффектами: диуретическим, натрийуретическим и вазодилатирующим. Окончательная роль натрийуретического пептида в формировании асцитического синдрома неизвестна. По-видимому, повышение концентрации натрийуретического пептида и увеличение задержки натрия при циррозе может объясняться снижением чувствительности почек к данному гормону. У части больных уровень пептида в сыворотке крови не повышен.

Простагландины

Одним из возможных участников патогенеза асцита может выступать простагландин E_2 , синтезирующийся, в частности, в почках и обладающий вазодилаторным действием. Считается, что степень задержки натрия может быть вызвана снижением продукции этого вазодилатора. При этом простагландины оказываются патогенетически связующим звеном между изменениями гемодинамики на локальном уровне и системными гуморальными реакциями. Степень задержки натрия не коррелирует с уровнем простагландина E_2 . Формирование перитонеовенозного шунта приводит к увеличению экскреции простагландина E_2 , но уровень экскреции натрия с мочой останется неизменным.

Таким образом, роль простагландинов почки в задержке натрия представляется малоубедительной.

Задержка натрия. Теории патогенеза

В нормальных физиологических условиях увеличение реабсорбции натрия в проксимальном отделе нефрона происходит в ответ на снижение эффективного объема циркулирующей плазмы. Не вполне ясно, является ли снижение эффективного циркулирующего объема непосредственной причиной задержки натрия при портальной гипертензии. Оказалось, что если в отношении признания участия фактора повышенной задержки натрия в формировании асцита большинство авторов единодушны, то в отношении первопричины этих изменений существуют прямо противоположные теории.

С одной стороны, данные об увеличении объема циркулирующей плазмы при циррозе печени привели к появлению теории переполнения

сосудистого русла. В соответствии с данной теорией гипергидратация связана с повышением реабсорбции натрия почками под воздействием нераскрытых гепаторенальных влияний. Гипергидратационный статус приводит к проникновению «излишней» жидкости в перисинусоидальное пространство, гиперпродукции лимфы и ее «пропотеванию» в брюшную полость.

Наименее обоснованным аспектом теории первичного переполнения сосудистого русла является вопрос: почему по механизму отрицательной обратной связи гиперволемиа не сопровождается снижением задержки натрия. С этой теорией не согласуются данные о достижении отчетливого натрий- и диуретического эффектов при внутривенном введении коллоидных кровезаменителей. Отчасти именно это несоответствие привело к появлению прямо противоположной теории.

С некоторыми дополнениями и уточнениями эта концепция приобрела вид теории недостаточного наполнения сосудистого русла. Основным положением гиповолемической теории является тезис о снижении «заполнения» сосудистого русла как первичном нарушении, инициирующем задержку натрия. В соответствии с данной теорией задержка натрия рассматривается как естественная компенсаторная реакция на относительную гиповолемию. В свою очередь, гиповолемиа, по мнению ряда авторов, может быть вызвана переходом жидкости из сосудистого русла в брюшную полость. Однако возникает противоречие: для задержки натрия необходим начальный асцит, но для формирования асцита важна задержка натрия.

Ведущей предпосылкой для возникновения данной теории является частое выявление у пациентов с циррозом печени и асцитическим синдромом изменений гуморальных субстанций, соответствующих реакции адаптационных систем на гиповолемию. Известно, что активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и повышение секреции антидиуретического гормона инициируются снижением объема циркулирующей крови.

Основное клинико-экспериментальное обоснование обсуждаемой теории связано с так называемыми иммерсионными моделями. При создании иммерсионных моделей биологический объект помещается в соленую воду, что сопровождается снижением веса тела. Таким образом симулируется состояние невесомости и повышение объема циркулирующей крови. При этом изменение гидростатического градиента давлений способствует увеличению венозного возврата без изменения состава и общего объема плазмы. Было установлено, что в иммерсионных

моделях у пациентов с циррозом печени, осложненным асцитическим синдромом, погружение в воду приводит к нормализации реабсорбции натрия в почках. При этом у большинства больных наблюдался существенный рост (более чем в 20 раз) экскреции калия и натрия. Повышение экскреции натрия при циррозе может быть достигнуто путем восстановления внутрисосудистого объема. Уменьшение эффективного внутрисосудистого объема рассматривается в качестве первопричины увеличения реабсорбции натрия.

Таким образом, в литературе накоплено большое число данных в пользу как гипо- так и гиперволемической теории задержки натрия при формировании асцитического синдрома. Несмотря на кажущееся противоречие, в прогрессировании асцитического синдрома могут быть задействованы оба механизма. На начальных стадиях большую роль может играть переполнение сосудистого русла. Однако по мере накопления жидкости в брюшной полости все больше проявляются признаки снижения заполнения сосудистого русла, наблюдаемые в иммерсионной модели. Так появилась смешанная теория, согласно которой допускается, что еще до развития асцита почки больных циррозом печени задерживают избыточное количество натрия, что вызывает увеличение объема циркулирующей плазмы. Это повышает трансудацию жидкости в брюшную полость. Дальнейшее уменьшение эффективного объема циркулирующей плазмы вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Третья теория – периферической вазодилатации – исключает ряд противоречий гипо- и гиперволемической гипотез. Хорошо известно, что для портальной гипертензии свойственно развитие гипердинамического типа изменения гемодинамики, характеризующегося увеличением сократительной активности сердца и снижением периферического сосудистого сопротивления. Вазодилатация является патогномичным признаком для портальной гипертензии и наблюдается во всех сосудистых бассейнах. В соответствии с теорией периферической вазодилатации снижение общего периферического сопротивления артериол приводит к эффекту относительной гиповолемии, то есть к снижению эффективного заполнения сосудистого русла. Закономерной компенсаторно-приспособительной реакцией становится комплекс изменений, приводящий к увеличению объема циркулирующей плазмы, что вызывает состояние гипергидратации. Реализация этого комплекса осуществляется посредством увеличения реабсорбции натрия и воды в почках. Активация

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы предположительно связана с афферентными сигналами, исходящими из артериальных барорецепторов. Комплекс реакций, направленных на увеличение объема плазмы, может быть усилен присоединением эффектов вазопрессина и катехоламинов. Наиболее демонстративны реакции гуморальных систем при гепаторенальном синдроме, когда вследствие выраженной почечной вазоконстрикции происходит обратимое нарушение функции почек.

Реакции, направленные на увеличение реабсорбции натрия и воды, могут «ускользнуть» от действий ауторегулирующих механизмов, реализующихся чаще всего по механизму отрицательной обратной связи. Поэтому в клинической практике признаки гипергидратации чаще всего требуют дополнительной медикаментозной коррекции. Если на начальных этапах формирования асцита увеличение реабсорбции натрия и воды компенсирует снижение эффективного кровенаполнения, то при декомпенсации эти механизмы приобретают в большей степени патологическое, нежели компенсаторное значение.

Теория периферической вазодилатации, как и теория «недозаполнения» сосудистого русла, не в состоянии объяснить, почему задержка натрия предшествует увеличению объема циркулирующей плазмы и формированию асцита. Не согласуется с положениями данной точки зрения и отсутствие корреляции между степенью задержки натрия и периферической сосудистой резистентностью.

Оценка состава асцитической жидкости

Наибольшее диагностическое значение для оценки характера патологического процесса при развитии асцитического синдрома имеет определение содержания альбумина в асцитической жидкости с расчетом так называемого сывороточно-асцитического альбуминового градиента – СААГ. Концепция оценки СААГ основывается на том, что при постсинусоидальном блоке жидкость, пропотеваящая в перисинусоидальное пространство, имеет низкое содержание альбумина, что увеличивает градиент по белку между сывороткой и асцитической жидкостью. По мере прогрессирования цирроза вследствие коллагенизации синусоидов содержание альбумина в асцитической жидкости снижается, а СААГ увеличивается.

В клинической практике оценка СААГ заменила устаревшую теорию «транссудат/экссудат». Для заболеваний, характеризующихся постси-

нусоидальным блоком, типично увеличение СААГ свыше 11 г/л. К таким состояниям относятся: цирроз печени, синдром Бадда–Киари, застойная сердечная недостаточность. Уровень СААГ ниже 11 г/л наблюдается при перитоните, нефротическом синдроме, канцероматозе, панкреатите.

Другим важным показателем является содержание полиморфноядерных лейкоцитов. У всех пациентов с асцитом при ухудшении состояния необходимо исключить асцит-перитонит путем выполнения диагностического лапароцентеза. Выявление более $0,25 \times 10^9$ /л нейтрофилов в асцитической жидкости служит основным критерием спонтанного бактериального перитонита.

3.2. ОСЛОЖНЕНИЯ АСЦИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В большинстве случаев асцит сопровождается дискомфортом, чувством тяжести и другими симптомами, которые в целом ухудшают качество жизни пациентов и относятся, скорее, к побочным эффектам синдрома. Выраженность этих симптомов зависит от степени увеличения внутрибрюшного давления.

Среди малых осложнений асцитического синдрома можно отметить формирование неосложненных грыж.

Более серьезными осложнениями являются разрыв пупочной грыжи, спонтанный бактериальный перитонит, гидроторакс и внутрибрюшное кровотечение (геморрагический асцит).

Разрыв пупочной грыжи

Это относительно редкое осложнение может развиваться вследствие истончения грыжевого мешка и кожи над ним. Быстрое истечение большого объема асцитической жидкости приводит к резкому снижению внутрибрюшного давления, что в некоторых случаях может вызвать гиповолемию. Своевременная адекватная терапия асцитического синдрома, профилактика напряженного асцита позволяют снизить риск этого осложнения. Своевременная операция по поводу пупочной грыжи не только уменьшает частоту спонтанного разрыва, но и предотвращает ее ущемление. Однако следует помнить, что в околопупочной области находятся многочисленные портокавальные коллатерали, что, с одной стороны, существенно затрудняет устранение грыжи, а с другой — устра-

нение естественных коллатералей может привести к существенному повышению портального давления.

Гидроторакс

В литературе получил признание термин «печеночный гидроторакс», им обозначают проникновение жидкости из брюшной полости в грудную по плевроперитонеальным каналам. В редких случаях гидроторакс может предшествовать формированию асцитического синдрома. Это связано с отрицательным давлением в плевральной полости. Чаще асцитическая жидкость проникает в плевральную полость, после того как внутрибрюшное давление достигает критических цифр и происходит разрыв разделительных барьеров. Типично развитие правостороннего гидроторакса.

Состав жидкости в плевральной полости чаще всего соответствует таковому в брюшной. Иногда наблюдается увеличение количества эритроцитов в плевральной полости, что связывают с геморрагией при прохождении асцитической жидкости через плевроперитонеальные каналы. Редко при спонтанном бактериальном перитоните диффузия асцитической жидкости в плевральную полость приводит к возникновению бактериального плеврита.

Диагноз печеночного гидроторакса подтверждается введением в брюшную полость небольшого количества воздуха, что сопровождается немедленным возникновением гидропневмоторакса. Данную манипуляцию целесообразно выполнить до плевральной пункции, так как торакоцентез может сопровождаться попаданием воздуха в плевральную полость. Другой метод подтверждения асцитического происхождения гидроторакса — радиоизотопный, заключающийся во введении меченого альбумина в брюшную полость.

Лечебные мероприятия при печеночном гидротораксе должны быть направлены на более стабильное уменьшение внутрибрюшного давления и объема асцитической жидкости в брюшной полости. Большое значение имеют лечение основного заболевания, улучшение функционального состояния печени, интенсивная диуретическая терапия и инфузии альбумина. Попытки плевродеза или хирургического устранения плевроперитонеальных каналов чаще всего безуспешны. С появлением эндохирургических технологий стало возможным выполнять оперативный прием торакоскопически. Это существенно уменьшило агрессивность вмешательства, однако частота развития осложнений и летальность остаются выше, чем при консервативном лечении.

Геморрагический асцит

Наиболее частой причиной геморрагического асцита служат онкологические заболевания. Частота геморрагического асцита среди больных, страдающих циррозом печени, составляет около 2–5%. Приблизительно в трети случаев геморрагический компонент в асцитической жидкости связан с внутрибрюшным кровотечением. Причинами этого осложнения являются травматическое повреждение печени или селезенки, инфаркт селезенки, кровотечение из опухоли печени. В этих случаях количество эритроцитов в асцитической жидкости обычно превышает 10^6 /мл. Около 25% случаев геморрагических асцитов связаны с гепатоцеллюлярной карциномой.

При травматическом повреждении органов брюшной полости показано оперативное лечение. Метод выбора в лечении кровотечений из неоперабельной опухоли печени — ангиография и суперселективная эмболизация печеночной артерии.

В 70% случаев геморрагический характер асцита является случайной находкой и связан с разрывом небольшого венозного или лимфатического сосуда. При этом количество эритроцитов обычно не превышает 5×10^5 /мл и активного хирургического лечения не требуется.

Даже при исключении злокачественного процесса у больных циррозом печени геморрагический характер асцитической жидкости сопровождается выраженной энцефалопатией, почечной недостаточностью и высокой смертностью.

Спонтанный бактериальный асцит-перитонит

Термин «спонтанный бактериальный асцит-перитонит» (СБП) используется для обозначения состояния, которое связано с инфицированием асцитической жидкости без нарушения целостности брюшины и при котором ее воспалительные изменения не являются первичными. Поэтому более оправдан термин «асцитическая инфекция», но он не получил широкого распространения.

СБП — одно из опасных осложнений цирроза печени с синдромом портальной гипертензии, которое отягощает течение заболевания более чем у 25% больных с асцитическим синдромом. Летальность при развитии СБП колеблется от 30 до 50%.

У большинства больных СБП вызывается одним видом микроорганизмов, чаще всего кишечной флорой. Первое место среди высеваемых

возбудителей занимают *E.coli* и *Klebsiella*, что составляет от 63 до 93%. Среди других бактерий встречаются грамположительные кокки, пневмококки, различные виды анаэробов.

Патогенез СБП остается до конца невыясненным. Предполагается участие двух основных факторов: транслокации микроорганизмов из просвета кишки и снижения бактерицидности асцитической жидкости при циррозе печени.

При хронических заболеваниях печени наблюдается нарушение функции ретикулоэндотелиальной системы, что служит одним из predisposing факторов проникновения микроорганизмов кишечной флоры в сосудистое русло и затем в асцитическую жидкость. Изменение проницаемости кишечной стенки вследствие венозного и лимфатического застоя может создавать предпосылки для миграции микроорганизмов через кишечную стенку. Немаловажное значение придается изменению скорости транзита пищи по желудочно-кишечному тракту, а также иммунодефициту, проявляющемуся в снижении уровня секреторных IgA в слизистой кишки.

Остается неясным, почему анаэробный СБП составляет не более 10% в этиологической структуре этого осложнения, так как анаэробы являются основной группой микроорганизмов кишечной флоры. Одно из объяснений связано с бактериостатическим действием асцитической жидкости в отношении анаэробов вследствие высокого напряжения кислорода. Известно, что формирование асцита происходит в основном за счет пропотевания печеночной лимфы, образующейся вследствие повышенного пропотевания компонентов плазмы через синусоидальный эндотелий. Повышение артериального вклада в общий печеночный кровоток и гипердинамическая гемоциркуляция, по-видимому, могут приводить к увеличению насыщения кислородом синусоидальной крови.

Таким образом, низкая частота анаэробного СБП служит одним из подтверждений того, что бактериемия и инфицирование асцитической жидкости являются необходимыми, но недостаточными условиями для развития перитонита. Большое значение имеет антимикробная активность асцитической жидкости.

Один из важных факторов бактерицидности асцитической жидкости связан с ее опсонической активностью, которая зависит от концентрации белка. О роли высокой концентрации белка в асцитической жидкости в предотвращении перитонита свидетельствуют многочисленные клинические наблюдения. Асцит, вызванный канцероматозом

брюшины, резистентен к инфекции. Другие виды асцита, не связанные с портальной гипертензией, также значительно реже осложняются перитонитом.

Другим предрасполагающим фактором к развитию СБП является пищеводно-желудочное кровотечение. Механизмы реализации этого влияния остаются нераскрытыми. Имеются доказательства эффективности профилактического назначения антибактериальных препаратов в отношении развития СБП.

В связи с высокой летальностью СБП большое значение имеет ранняя диагностика этого грозного осложнения. Важно отметить, что лишь у 60% пациентов с СБП наблюдается абдоминальный болевой синдром. Выполнение лапароцентеза лишь при появлении перитонеальной симптоматики неизбежно приводит к высокой летальности. Поэтому оправдано расширение показаний к выполнению диагностического лапароцентеза при декомпенсированном циррозе печени с асцитическим синдромом. Повышение общего цитоза, в том числе сегментоядерного нейтрофилиза (более 250 клеток в 1 мл асцитической жидкости), является одним из наиболее достоверных критериев СБП. В случае выявления лейкоцитоза в асцитической жидкости свыше 500 ставится диагноз СБП до получения результатов бактериологического исследования и назначается соответствующая терапия.

Особый интерес представляет изучение ультразвуковой симиотики асцитического синдрома и СБП. Асцитическая жидкость, являясь прекрасным акустическим «окном», позволяет значительно увеличить глубину сканирования.

Высокая разрешающая способность современных аппаратов дала возможность выяснить, что асцитическая жидкость никогда не бывает полностью эхопрозрачной. Даже в случае неосложненного асцита в ней фиксируются мелкие, зачастую различимые только в толще, повышенной эхогенности включения, представляющие собой слушанный мезотелий, крупнодисперсный белок и другие составляющие асцитической жидкости, имеющие более или менее плотную консистенцию. Нашим сотрудником А. О. Новиченковым были описаны характерные ультразвуковые признаки при различных вариантах течения асцитического синдрома. В процессе ультразвукового исследования эти фрагменты осаждаются, образуя неспецифический пул повышенной эхогенности с четко различимым уровнем в карманах брюшины. Замечено, что чем дольше существует асцит и чем более активный образ жизни ведет паци-

ент, тем более крупная взвесь (до 1–2 мм) фиксируется в асцитической жидкости, напоминая картину «звездного неба».

В случае асцита, осложненного перитонитом, взвесь разнокалиберная. Часто встречаются фрагменты до 5–6 мм, представляющие собой сгустки фибрина. Подобные включения не имеют тенденции к осаждению со временем, свободно флоатирующий фибрин при соприкосновении с внутренними органами налипает на них, образуя весьма причудливые эхографические картины («голова медузы»). Очень характерна эхографическая картина асцита-перитонита, визуализируемая уже на вторые сутки. В правом латеральном кармане брюшины, между капсулой печени и париетальным листком брюшины, при дыхании фибрин натягивается в виде нитей с нечеткими контурами. По мере прогрессирования перитонита количество нитей увеличивается, они переплетаются, становятся разнонаправленными. Размеры и количество свободно флоатирующих фрагментов также увеличиваются. Этиология перитонита отчетливо не влияет на сонографическую картину.

В случае положительной клинической динамики на фоне антибактериальной терапии фибрин организуется, контуры нитей становятся более четкими, уменьшаются количество и размеры флоатирующих фрагментов. Подобная динамика состояния асцитической жидкости вполне может быть оценена с интервалом в 1–2 суток на фоне лечения. При асците онкологической этиологии положительной динамики не наблюдается.

Таким образом, сонография свободной жидкости в брюшной полости имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Метод может быть использован в качестве мониторинга и оценки эффективности лечения у больных с асцитом различного происхождения.

После постановки диагноза СБП необходимо начать интенсивное комплексное лечение. Основу терапии составляют антибактериальные препараты. Чувствительность к назначенной терапии оценивается клинически. Снижение количества нейтрофилов в асцитической жидкости более чем в 2 раза является прогностически благоприятным признаком. Отсутствие положительной динамики может свидетельствовать о резистентности микроорганизмов к назначенным препаратам или о вторичном характере перитонита.

В случае диагностических трудностей может возникнуть вопрос об использовании хирургических методов.

Лапароскопия обладает большими диагностическими возможностями по сравнению с лапароцентезом, позволяя более надежно исключить

вторичный характер перитонита. При необходимости метод из диагностического может перейти в лечебный, обеспечивая возможности санации брюшной полости и регионарной фармакотерапии.

При выборе антибактериального препарата исходят из типа выявляемого возбудителя. Принимая во внимание, что наиболее часто в асцитической жидкости удается выявить грамотрицательную флору, предпочтение отдают цефалоспорином третьего поколения или пенициллинам, потенцированным клавулановой кислотой. При использовании цефотаксима признана схема по 6 г в сутки в три введения в течение недели.

Частота рецидивирующего течения СБП составляет 50–70% в течение одного года. По данным J. Kogula. (1996), лишь в одном контролируемом исследовании было показано, что профилактическое назначение фторхинолона (норфлоксацина) снижает частоту развития повторных эпизодов грамотрицательного СБП (12% против 35% в контрольной группе), однако не оказывает влияния на развитие грамположительной инфекции. Кроме того, продолжительный прием фторхинолонов сопровождается появлением резистентных штаммов и другими осложнениями антибиотикотерапии. Таким образом, на настоящий момент вопрос о целесообразности профилактической антибактериальной терапии нуждается в уточнении.

Развитие СБП характеризует существенное ухудшение прогноза. В течение года летальность составляет 50–70%, а в течение двух лет показатель достигает 75%.

Гепаторенальный синдром

Это одно из наиболее фатальных осложнений, которое развивается у 5–10% больных с асцитическим синдромом. Основной патогенетический механизм возникновения гепаторенального синдрома связан с констрикцией почечных сосудов с последующим развитием почечной недостаточности. Патофизиологическим посредником является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на «экстремальное» недозаполнение сосудистого русла.

Основными критериями развития гепаторенального синдрома служат:

- повышение креатинина сыворотки свыше 130 ммоль/л;
- отсутствие других причин почечной недостаточности (инфекция, шок, отравление);

- отсутствие эффекта в ответ на инфузионную и диуретическую терапию;
- отсутствие протеинурии и других маркеров почечной или урологической патологии.

Оценка экскреции натрия с мочой может помочь отдифференцировать гепаторенальный синдром (< 10 ммоль/л) от острого канальцевого некроза (> 10 ммоль/л).

Существуют два типа гепаторенального синдрома. Первый возникает остро, преимущественно на фоне прогрессирования СБП и требует незамедлительного лечения, при задержке которого летальный исход наступает в течение 1–2 недель. Второй тип развивается постепенно в финале конечной стадии цирроза печени и не имеет специфического лечения.

Основные принципы лечения гепаторенального синдрома первого типа включают: поддержание витальных функций, электролитного, кислотно-щелочного и водного балансов, прекращение диуретической терапии (коррекция гипонатриемии). Наибольшее значение имеет комбинация методов по увеличению объема циркулирующей плазмы и вазоконстрикторов. Среди плазмозамещающих растворов приоритет принадлежит растворам альбумина (20–40 г/кг веса пациента в сутки). Из группы вазоконстрикторов преимуществами обладают препараты группы вазопрессина (терлипрессин). Их характеризует воздействие главным образом на сосудистую систему органов брюшной полости. Терлипрессин назначают в возрастающей дозе, начиная с 0,5 мг каждые 4 часа. В качестве альтернативы описано использование других препаратов с вазоконстрикторным действием: норадреналина, мидодрина, октреотида.

Вследствие того что у трети больных гепаторенальный синдром связан с развитием СБП, необходимо проведение диагностического парацентеза для исключения инфекционного процесса. Вопрос об объеме эксфузии при подтверждении СБП неоднозначен. Тотальный парацентез сопровождается существенными гемодинамическими нарушениями, что приводит к прогрессированию гепаторенального синдрома.

Пациенты с гепаторенальным синдромом второго типа должны наблюдаться амбулаторно. Особое внимание уделяется расчету диуретических препаратов, профилактике развития варикозных кровотечений и СБП.

3.3. ЛЕЧЕНИЕ АСЦИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Рассмотрение вопросов консервативного или хирургического лечения пациентов с асцитическим синдромом неразрывно связано с определением цели и задач, которые предполагается повседневно решать клиницистам при планировании лечебной программы. Необходимо отделять изменения, которые относятся к благоприятной адаптационной реакции, направленной на поддержание важнейших гомеостатических констант, от неблагоприятных нарушений.

Появление асцитической жидкости в брюшной полости является отражением декомпенсации многих адаптационных систем. С другой стороны, возникновение асцитического синдрома может рассматриваться как вариант адаптации к новым патологическим условиям, вызванным прогрессированием основного процесса.

Теоретически изолированное присутствие физиологически сбалансированной жидкости в брюшной полости не может служить причиной для столь «крупномасштабных атак» на асцитический синдром при портальной гипертензии. Асцитический синдром является клиническим проявлением перехода процесса в очередную стадию, которой соответствуют определенные функциональные, морфологические и гемодинамические нарушения. Именно эти нарушения и должны рассматриваться в качестве потенциальных объектов приложения возможных лечебных воздействий.

Полноценная коррекция патологических изменений, развивающихся у больных циррозом печени с асцитом, представляет собой неотъемлемую и преобладающую часть в комплексном лечении этой категории больных. Проведение полного объема патогенетически направленной консервативной терапии позволяет увеличить эффективность эндоваскулярных вмешательств как в ближайшем, так и в отдаленном периоде.

Лечение любых осложнений портальной гипертензии всегда необходимо начинать с терапевтического воздействия на имеющиеся нарушения, и эффективность этого лечения нередко определяет выбор дальнейшей лечебной тактики. Объем и продолжительность консервативной терапии зависят от вида осложнений и глубины имеющихся гомеостатических расстройств. В связи с этим комплексное консервативное лечение больных включает использование следующих терапевтических методов:

- этиотропная терапия;
- диуретическая терапия;

- коррекция гипоальбуминемии;
- мембранотропная и антиоксидантная гепатотропная терапия.

К моменту развития асцитического синдрома возможности этиотропной терапии основного заболевания чаще всего исчерпаны.

3.3.1. КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Применение диуретиков

Ключевым элементом консервативной терапии цирротического асцита является применение диуретиков. При назначении диуретических препаратов необходимо помнить, что процесс реабсорбции асцитической жидкости из брюшной полости ограничен и варьирует у различных пациентов. В ходе диуретической терапии вследствие повышенного выведения натрия и воды из организма создаются условия, благоприятствующие переходу жидкости из брюшной полости в системный кровоток. Если потери жидкости существенно превышают возможности реабсорбции асцитической жидкости из брюшной полости, наблюдается прогрессирующее нарушение целого ряда гомеостатических показателей: снижение объема циркулирующей плазмы, системная гипотензия, активация симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, ухудшение функции почек, нарастание преренальной азотемии, гипонатриемия. Поэтому у пациентов с асцитическим синдромом при отсутствии периферических отеков снижение веса тела на фоне диуретической терапии не должно превышать 500 г в день. У больных с периферическими отеками имеются большие возможности компенсации потерь жидкости, и поэтому для этой категории пациентов можно использовать более «жесткую» терапию (до 1000 г в сутки).

Многообразии фармакопрепаратов, используемых в комплексном лечении асцитического синдрома, диктует необходимость осознанного адекватного выбора, соответствующего единой лечебной тактике. Лечебная программа начинается с более простых и безопасных методов, а при прогрессировании патологических изменений используются более агрессивные подходы.

Первый этап консервативной терапии включает постельный режим и низкосолевою диету.

Горизонтальное положение больного сопровождается позитивными гемодинамическими изменениями. Увеличение венозного воз-

врата приводит к уменьшению активности симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой гуморальных систем. В результате улучшается почечный кровоток и снижается уровень задержки натрия в нефроне. Рационально, чтобы количество потребляемой поваренной соли не превышало 40 ммоль в день. Полностью бессолевая диета может не только причинять эмоциональные переживания, но и привести к появлению преренальной азотемии и гипонатриемии.

На первом этапе лечения удается добиться купирования асцитического синдрома приблизительно у 10% пациентов. Обычно это больные с первым эпизодом асцита, без нарушений функции почек и с уровнем суточной экскреции натрия с мочой свыше 10 ммоль. У остальных пациентов сочетанием постельного режима и низко-солевой диеты можно улучшить чувствительность к диуретической терапии.

Второй этап — дополнительное назначение антагонистов альдостерона.

Пациентам, у которых не удается добиться положительной динамики на первом этапе лечения, показано назначение антагонистов альдостерона — спиронолактона (верошпирон). Верошпирон считается базовым препаратом в терапии асцита. Необходимо учитывать, что натрийуретический эффект верошпирона значительно ниже такового петлевых диуретиков. Эффективность антагонистов альдостерона у большинства больных циррозом печени достаточно высокая.

В легких случаях верошпирон назначают в средних дозах 100–150 мг в сутки. При выраженном асцитическом синдроме, особенно с периферическими отеками, при комбинации с петлевыми диуретиками верошпирон назначают в высоких дозах — 200–400 мг в сутки. Длительный период полувыведения позволяет назначать препарат 1 раз в день. Диуретический эффект проявляется обычно на 2–6-й день лечения. Эффект зависит от исходного уровня альдостерона. Больным с высоким уровнем данного гормона требуются большие дозы верошпирона (до 600 мг в сутки). Имеются данные, свидетельствующие о высокой эффективности верошпирона (у 70% больных — положительный результат) в дозах, не превышающих 400 мг в сутки. Поэтому при неэффективности антагонистов альдостерона в дозе 200 мг в сутки целесообразно не увеличивать дозу препарата, а дополнительно назначить препарат с другим механизмом действия.

Третий этап — дополнительное назначение петлевых диуретиков. Многие практикующие врачи объединяют второй и третий этапы, руководствуясь рекомендациями американской гепатологической ассоциа-

ции по стартовому использованию комбинации верошпирона (спиронолактона) и фуросемида.

В случаях снижения клубочковой фильтрации и нарушения канальцевой реабсорбции не следует назначать гипотиазид, а также калийсберегающие диуретики (триампур композитум и модуретик), которые действуют на уровне дистальной части почечных канальцев.

Эффективным диуретиком является фуросемид. Он действен и при высокой интоксикации вследствие печеночной недостаточности. Для достижения эффекта форсированного диуреза и детоксикации на фоне проведения инфузионной терапии или асцитореинфузии необходимо отдавать предпочтение внутривенному введению лазикса (раствор фуросемида для инъекции) по 40–60–80 мг 1–2 раза. Одновременно обязательно назначаются препараты калия в виде поляризующих глюкозоинсулино-калиевых смесей.

Дополнительное к терапии верошпироном назначение фуросемида в дозе 40 мг оказывается эффективным у 30% больных.

Нецелесообразно сочетать фуросемид с цефалоспоридами, гентамицином и другими препаратами, оказывающими нефротоксическое действие. Лечение должно проводиться на фоне диеты, богатой калием.

Противопоказаниями к использованию диуретиков являются: первая половина беременности, гипокалиемия, печеночная кома, терминальная стадия почечной недостаточности, механическая непроходимость мочевыводящих путей.

Четвертый этап. Приблизительно у 10% больных не удается добиться положительной динамики асцитического синдрома сочетанным применением петлевых диуретиков и антагонистов альдостерона. Из них лишь для небольшого числа пациентов оказывается успешным увеличение суточной дозы верошпирона до 400 мг и фуросемида до 160 мг. На этом этапе повышается значение методов коррекции нарушений гомеостаза, рассмотренных ниже. При неэффективности комплекса медикаментозного лечения и прогрессировании асцитического синдрома проводится лапароцентез.

Коррекция гипоальбуминемии

Диуретики часто оказываются неэффективными при низком коллоидно-осмотическом давлении и сниженном объеме циркулирующей крови, обусловленных гипоальбуминемией и водно-солевыми потерями. Поэтому прежде всего необходимо корригировать белковый и электролитный дисбаланс и уже на этом фоне назначать диуретики. С этой целью надо исполь-

зовать нативные белковые препараты: нативную и свежемороженную плазму, растворы альбумина, протеин. От применения белковых гидролизатов следует отказаться, поскольку на фоне нарушенной функциональной способности печени они усиливают имеющуюся азотемию и могут стать причиной развития острой печеночной недостаточности.

В то же время введение нативных чужеродных белковых препаратов может вызвать аллергические реакции различной степени выраженности, усугубляющие нарушение функций печени. Возникновение подобных осложнений исключает возможность применения этих инфузионных средств, а в качестве альтернативы важное значение приобретают аутогемотрансфузии и реинфузии асцитической жидкости.

Терапия вазодилататорами и акваретиками

Существует категория больных, у которых диуретическая терапия не позволяет добиться ликвидации асцита. Попытки использования предсердного натрийуретического пептида не привели к увеличению экскреции натрия с мочой у пациентов с резистентным асцитом. Назначение вазодилатирующих простагландинов также оказалось безуспешным как при рефрактерном асците, так и при гепаторенальном синдроме. Назначение тромбоксана А₂ позволяет повысить экскрецию воды и чувствительность к фуросемиду, но и увеличивает риск развития кровотечения портального генеза.

Новые методы лечения асцитического синдрома представлены акваретиками из группы селективных антагонистов V₂-рецепторов. Эти препараты улучшают клиренс свободной жидкости путем блокирования действия антидиуретического гормона. Такой подход особенно актуален при развитии угрожающей гипонатриемии, вызванной применением диуретиков.

В этих ситуациях лишь хирургическое лечение может не только корригировать асцит, но и улучшить качество и продолжительность жизни этой тяжелой категории больных.

3.3.2. ОПЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Лапароцентез

До внедрения диуретических препаратов в клиническую практику лапароцентез оставался единственным методом паллиативного лечения больных с резистентным асцитом.

Выделяют следующие виды лапароцентеза:

- тотальный — эксфузия всей асцитической жидкости;
- большого объема — эксфузия свыше 5 л;
- дозированный малого объема — медленная эксфузия менее 5 л.

Когда возникла возможность медикаментозного влияния на диурез и натрийурез, тотальный парацентез, то есть эксфузия всего объема асцитической жидкости, оказался более грубым и менее физиологичным методом лечения. Основными гемодинамическими неблагоприятными последствиями тотального парацентеза являются системная артериальная гипотензия, повышение сердечного выброса, уменьшение центрального венозного давления и периферического сосудистого сопротивления. Эти изменения включаются в понятие «парацентез-индуцированная циркуляторная дисфункция». Снижение внутрибрюшного давления сопровождается соответствующими изменениями портального и кавального давлений. Портопеченочный градиент оказывается менее изменчивой величиной. К 6-му дню более чем на 50% возрастает активность ренина плазмы. Вероятно, что именно гемодинамические изменения оказывают влияние на выявленное рядом исследователей снижение функции почек: увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, уменьшение эффективного почечного кровотока. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является важным патогенетическим механизмом развития гепаторенального синдрома.

Необходимо стремиться нивелировать отмеченные неблагоприятные эффекты парацентеза. Для профилактики непосредственных гемодинамических нарушений целесообразно избегать быстрого изменения уровня внутрибрюшного давления. Мы отдаем предпочтение дробным эксфузиям асцитической жидкости и редко используем метод тотального парацентеза.

Не вызывает сомнения целесообразность мероприятий, направленных на поддержание достаточного объема циркулирующей плазмы, что позволяет нивелировать некоторые неблагоприятные последствия парацентеза. Исследования показали, что при эксфузии более 5 л асцитической жидкости развития парацентез-индуцированной циркуляторной дисфункции удастся избежать увеличением объема циркулирующей плазмы. Наиболее обоснована инфузия онкотически активных растворов (альбумин, плазма). При отсутствии адекватного введения раствора альбумина тотальный парацентез приводит к снижению сердечного индекса, кровотока по бедренной артерии, легочного капиллярного давления, уровня предсердного натрийуретического фактора, гипонатрие-

мии и повышению уровня альдостерона. Инфузия альбумина позволяла компенсировать большинство из вышеперечисленных нарушений. Эффективность других более дешевых плазмозамещающих растворов (желатиноль, декстран-70) оказалась существенно ниже.

Другой подход к профилактике циркуляторных нарушений после лапароцентеза связан не с увеличением объема циркулирующей плазмы, а с уменьшением объема сосудистого русла путем введения спланхических вазоконстрикторов. Это назначение терлипрессина (производное вазопрессина) в дозе 1–2 мг в виде трех болюсных инъекций до и после лапароцентеза.

В качестве альтернативы использования плазмозамещающих растворов был предложен метод аутореинфузии асцитической жидкости в венозную систему. Существует мнение, что асцитическая жидкость является полноценным плазмозаменителем. Применение метода сопровождается значительным числом осложнений. По сводной статистике у 73% больных наблюдается развитие гипокоагуляции, что у 33% пациентов приводит к кровотечениям. Несмотря на благоприятное влияние аутореинфузии асцитической жидкости, применение ее не нашло широкого распространения из-за кратковременного эффекта. Подавляющее большинство пациентов поступают в клинику повторно в течение трех месяцев после реинфузии. Кроме того, метод этот громоздкий, требует применения специальной аппаратуры и продолжительного времени.

Перитонеовенозное шунтирование

Широкое распространение при резистентном асците получили операции, направленные на возврат асцитической жидкости из брюшной полости в венозное русло. С этой целью применяется перитонеокавальное, перитонеоатриальное, перитонеоюгулярное шунтирование.

Первые сообщения об использовании шунта типа Le Veen свидетельствовали о высокой эффективности метода. С накоплением опыта применения перитонеовенозного шунтирования оказалось, что эта операция опасна развитием ряда грозных осложнений. Частота осложнений после имплантации перитонеовенозного шунта колеблется от 56 до 74%. Наиболее тяжелые из них – коагулопатические кровотечения, которые связаны с поступлением в кровь тканевого активатора плазминогена, секретируемого серозной оболочкой брюшной полости. Нередким осложнением является асцит-перитонит вследствие инфицирования клапана. В более позднем периоде развиваются рубцовые облитерации

и тромбозы имплантированных клапанов. Средняя продолжительность функционирования перитонеовенозного шунта составила 7 месяцев.

Летальность в отдаленном послеоперационном периоде связана с прогрессированием основного патологического процесса, сепсисом, гастроинтестинальным кровотечением. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка является грозным осложнением и возникает чаще у пациентов, имевших в анамнезе подобные эпизоды. Поэтому большинство хирургов высказываются против перитонеовенозного шунтирования у больных с наличием варикозно расширенных вен пищевода и желудка, даже при отсутствии кровотечений в анамнезе. Патогенез кровотечений связан, во-первых, с повышением объема циркулирующей крови, во-вторых, с нарушениями в системе гемостаза вследствие повышенного поступления тромбопластина и других факторов активации фибринолиза.

Портосистемное шунтирование

Использование портосистемного шунтирования основано на коррекции основного фактора асцитобразования – синусоидальной гипертензии. Однако такие вмешательства сопровождаются значительной операционной травмой, которая зачастую становится непереносимой для большинства декомпенсированных больных циррозом печени. Исходя из современных представлений о патогенезе портальной гипертензии и ключевой роли воротного кровотока для регенерации печени, наиболее обоснованным является применение шунтирующих операций при внепеченочной форме портальной гипертензии, при которой асцит развивается значительно реже.

Несмотря на ограничение показаний к портосистемному шунтированию при асцитическом синдроме, появление эндоваскулярной методики трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования – TIPS – привело к возобновлению споров относительно целесообразности этой категории операций при диуретикорезистентном асците. Процедура TIPS выступает как альтернатива перитонеоюгулярному шунтированию. Успешное портосистемное шунтирование благотворно влияет на показатели функции почек: наблюдается увеличение экскреции натрия с мочой, клиренса креатинина, снижается активность ренина плазмы и уровень ангиотензина II.

Асцитический синдром удается купировать методом портосистемного шунтирования у 70% пациентов, однако назначение низких доз диуретиков сохраняется у большинства больных.

Основные недостатки портосистемного шунтирования при асцитическом синдроме связаны с высокой частотой окклюзий шунта, усугублением предсуществующей энцефалопатии и уменьшением общей выживаемости. Поэтому процедуру TIPS целесообразно выполнять лишь пациентам, включенным в лист ожидания трансплантации печени.

Таким образом, вопрос об эффективности портосистемного шунтирования при резистентном асците, даже в варианте эндоваскулярного вмешательства (TIPS), требует дальнейших исследований. Необходимы ширококомасштабные проспективные исследования для сравнения продолжительности и качества жизни пациентов с циррозом печени, осложненным асцитическим синдромом, в различных группах.

«Органоанастомозы»

Практически одновременно с сосудистыми портокавальными анастомозами были предложены «органанастомозы». В настоящее время оменто- и висцеропексии практически не используются в практике как самостоятельные методы лечения портальной гипертензии и асцитического синдрома. С внедрением эндохирургических технологий актуальность вопроса о целесообразности формирования «органанастомозов» несколько возросла. Несмотря на более чем вековой опыт применения этих вмешательств, не раскрыты механизмы формирования сращений и регуляции спаечного процесса. Если у одних пациентов наблюдается развитие мощных васкуляризованных сращений, то у других формируются рыхлые, бессосудистые спайки. Длительный период формирования коллатералей выводит данную категорию операций в разряд профилактических вмешательств с непредсказуемым результатом.

Современная методология хирургии портальной гипертензии требует учета возможности трансплантации печени как единственного радикального вмешательства при декомпенсированном циррозе печени. Инициация спаечного процесса в брюшной полости увеличивает кровопотерю при гепатэктомии и негативно сказывается на результатах трансплантации печени.

Операции на грудном протоке

Применение операции на грудном протоке у ряда больных приводит к улучшению лимфоциркуляции внутренних органов и сопровождается увеличением диуреза, уменьшением веса тела, объема асцитической жидкости, иногда до полного ее исчезновения. В настоящее время не

существует единого мнения о целесообразности применения лимфовенозных анастомозов при лечении стойкого асцита у больных циррозом печени с портальной гипертензией. Распространение операций ограничивается тем, что не у всех больных с резистентным асцитом имеются анатомические и лимфодинамические показания к наложению лимфовенозного анастомоза. Одной из причин неудач считается отсутствие прессорного градиента и рассыпной тип строения терминального отдела грудного лимфатического протока. Даже при удачном формировании сроки функционирования лимфовенозного анастомоза при диуретикорезистентном асците непродолжительны и редко превышают несколько месяцев.

Среди негативных моментов применения оперативной коррекции лимфодинамической недостаточности важно подчеркнуть усугубление эндогенной интоксикации в ближайшем послеоперационном периоде и угрозу пищеводно-желудочного кровотечения.

Деартериализационные вмешательства

Из операций, направленных на уменьшение притока крови в портальную систему, основное место занимала спленэктомия. С момента предложения спленэктомии Banti (1894), считавшего ее методом лечения описанного им цирроза печени, эта операция приобрела широкое распространение при портальной гипертензии. В дальнейшем были выяснены многие неблагоприятные эффекты этого вмешательства.

Развитие операций деартериализации селезенки было связано со стремлением реализовать эффекты спленэктомии, избежав осложнений этого вмешательства. В 1934 году В. Я. Брайцев первым в отечественной хирургии описал девять случаев перевязки селезеночной артерии при «болезни Банти» с хорошим результатом. С развитием рентгеноэндоваскулярной хирургии перевязка селезеночной артерии была вытеснена малоинвазивной рентгеноэндоваскулярной эмболизацией. Однако эффективность операций на селезенке и ее сосудах оказалась недостаточной.

Особая роль в эволюции методов хирургической коррекции портальной гипертензии принадлежит деартериализации печени. Существует точка зрения, согласно которой одной из наиболее существенных причин гипертензии в портальной системе является наличие внутривенных артериовенозных анастомозов, а также усиление притока артериальной крови в печень, что приводит к возрастанию сопротивления

кровотоку по портальным сосудам. Основной предпосылкой деартериализации печени послужило предположение об устранении поступления артериальной крови в синусоидальную систему цирротической печени, чтобы улучшить условие портального кровотока в синусоидах. Значительная травматичность доступа оказалась несопоставимо высокой по сравнению с клиническим эффектом операции.

«Второе рождение» эта идея получила в работах А. Е. Борисова и соавт. (1983), посвященных рентгено-эндоваскулярной эмболизации печеночной артерии. Операция осуществляется чрескатетерным введением в просвет сосуда стенозирующего элемента – спирали типа Gianturko. Данную методику авторы применили у 42 больных с декомпенсированной стадией цирроза печени при явлениях асцита и получили уменьшение портального давления на 58–112 мм вод. ст. Позитивный клинический эффект от операции наблюдался у 33 пациентов. Развивая идею малотравматичного этапного лечения больных с портальной гипертензией, А. Е. Борисов с соавторами предлагают при терминальных стадиях цирроза печени проводить лечение с помощью эндоваскулярных процедур, направленных как на купирование асцита, так и на снижение портальной гипертензии. С этой целью выполняется эмболизация печеночной, селезеночной артерии и баллонная окклюзия нижней полой вены в различных сочетаниях и последовательности.

Операции на нижней полой вене

P. Cossio и J. Perianes (1949) на III Конгрессе кардиологов в 1948 году предложили операцию перевязки нижней полой вены ниже почечных вен для облегчения сердечной недостаточности при декомпенсированных пороках сердца, не поддающихся консервативному лечению. Предпосылкой для такого предложения послужили наблюдения авторов над значительным повышением внутрисердечного давления у больных с декомпенсированными пороками сердца и развивающейся в связи с этим венозной гипертонией. Данная работа послужила толчком для широкого применения перевязки нижней полой вены в лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения. Наступавшее после перевязки нижней полой вены состояние компенсации использовалось для производства радикальной операции – комиссуротомии.

C. Lian и соавт. (1952) предложили перевязку нижней полой вены при застое крови в легких, печени. Но так как в значительном процен-

те случаев эта операция усложняла и без того тяжелое положение больного, приводя часто к смертельному исходу, стали искать другие пути депонирования крови в системе полых вен, накладывая лигатуры не на основные стволы, а на их притоки.

Вместе с тем ко второй половине XX века были накоплены данные о роли кавадинамических нарушений в патогенезе асцитического синдрома. Приоритет в этом вопросе принадлежит школе профессора И. А. Ерюхина. Авторы с помощью киноангиографии описали три типа кавадинамических нарушений при циррозе печени и портальной гипертензии. Результаты изучения гемодинамики нижней полой вены у больных с портальной гипертензией показали, что различные по характеру и глубине нарушения кровообращения в кавальной системе наблюдаются гораздо чаще, чем можно предполагать на основании лишь обычного клинического обследования.

В группе больных с подпеченочным блоком не было выявлено существенных изменений конфигурации и сечения ствола нижней полой вены, а также не было отмечено каких-либо признаков кавадинамических нарушений. В группе больных с циррозом печени оказалось возможным выделить несколько вариантов нарушения гемодинамики в нижней полой вене.

Чаще всего сдавление и деформация вены сопровождаются повышением давления в ней, преимущественно ниже области сужения, и замедлением кровотока. При выраженных стриктурах ствола полой вены и гипертензии в ней выше 15 мм рт. ст. (204 мм вод. ст.) перепад давления в системах может оказаться недостаточным для эффективного сброса портальной крови. У некоторых больных сужение нижней полой вены влечет за собой гипертензию в нижерасположенных отделах, но замедления кровотока не происходит. Следовательно, повышение внутрисосудистого давления является в этом случае достаточным компенсаторным механизмом, направленным на сохранение объема гемоциркуляции по вене. Вряд ли подобная ситуация может длительно удерживаться при большом сужении просвета вены в субдифрагмальном отделе и значительной престенотической гипертензии. Поэтому с позиций хирургической тактики этот вариант приближается к первому.

Наконец, может встретиться и такое сочетание, когда наличие стеноза вены не вызывает существенного повышения внутрисосудистого давления, но скорость кровотока заметно снижается. Объясняется это

противоречие, по всей вероятности, неполноценностью клапанного аппарата в системе нижней полой вены, в результате чего задержка оттока распределяется на весь обширный бассейн вены и гипертензии не возникает, но гемодинамическая функция при этом страдает. У всех трех больных этой группы отмечались отеки, цианоз нижних конечностей, выраженность которых соответствовала степени венозной гемодинамики, определяемой при кавографии.

Во всех случаях при выявлении гемодинамических нарушений у пациентов имел место асцитический синдром. Трудно однозначно определить причинно-следственные связи: кавальная гипертензия инициирует развитие асцитического синдрома или увеличение внутрибрюшного давления в результате накопления жидкости приводит к сдавлению нижней полой вены и гемодинамическим нарушениям. По-видимому, оба синдрома взаимодействуют по механизму «взаимного отягощения».

В том случае если у больных циррозом печени развивается кавальная гипертензия за счет формирования синдрома Бадда—Киари, асцитический синдром приобретает более упорное течение и часто становится резистентным к применению диуретических препаратов. Возникающие у этих пациентов гастроэзофагеальные кровотечения из варикозных вен носят профузный характер и нередко приводят к летальному исходу.

Недоучет возможности развития синдрома Бадда—Киари при циррозе печени может объяснять неудачи многочисленных попыток наложения различных типов портокавальных анастомозов, которые быстро завершались тромбозом соустья, несмотря на качественно проведенную терапию в послеоперационном периоде.

Исходя из вышеизложенного, для полноценной коррекции асцита у больных циррозом печени и синдромом Бадда—Киари необходимо использовать методы, направленные на снижение кавального давления.

Еще в 1952 году J. H. Grindlay и J. L. Vollman установили стимулирующее влияние на регенерацию печени прерывания кровотока по нижней полой вене у животных с фистулой Экка.

С целью снижения кавального давления при синдроме Бадда—Киари В. Н. Короткий (1982) предложил хирургическую перевязку нижней полой вены в инфраренальном отделе. Вместе с тем высокая травматичность этой операции не позволила широко применять ее у тяжелых больных, тем более у пациентов циррозом печени с асцитическим синдромом.

В 1988 году в нашей клинике (А. Е. Борисов) предложена малотравматичная методика баллонной окклюзии инфраренального отдела нижней полой вены, которая выполнялась с целью коррекции синдрома Бадда—Киари у больных циррозом печени. Способ основан на принципе борьбы с конкурентным кровотоком. После окклюзии инфраренального отдела нижней полой вены резко снижались приток крови и давление в зоне впадения печеночных вен, за счет чего наблюдалось существенное улучшение оттока крови из пораженного органа.

Показанием к баллонной окклюзии нижней полой вены является клинически и рентгенологически установленный синдром Бадда—Киари у больных циррозом печени и портальной гипертензией. Для окончательного уточнения диагноза, а также для определения степени выраженности кавальной гипертензии необходимо выполнить каваанометрию соответственно выше и ниже участка стеноза для вычисления градиента давлений. Считается, что вмешательство целесообразно осуществлять при уровне прессорного градиента не менее 60—70 мм вод. ст. Противопоказанием к баллонной окклюзии следует считать хроническую венозную недостаточность сосудов нижних конечностей различного генеза.

В связи с постепенным развитием трансплантатологической помощи необходимо учитывать, что баллонная окклюзия нижней полой вены практически полностью исключает техническую возможность проведения пересадки печени.

Другие вмешательства

Одно из направлений хирургической коррекции асцитического синдрома связано с попытками изменить гормональный фон пациентов и, главным образом, снизить уровень тех гормонов, которые способствуют накоплению асцитической жидкости. Для уменьшения гиперальдостеронизма была предложена адреналэктомия. Вмешательство оказалось достаточно травматичным с точки зрения как непосредственно операционной травмы, так и последующих гормональных нарушений.

С появлением рентгеноэндоваскулярной хирургии произошло возрождение этой операции. В 1988 году М. И. Гульман и соавторы сообщили об эндоваскулярной деструкции надпочечников у десяти больных с декомпенсированным циррозом печени и резистентным асцитом с непосредственным положительным эффектом у всех пациентов. Отдаленные результаты прослежены в сроки до 18 месяцев, что не

вполне достаточно для окончательного вывода об эффективности этой категории операций.

Разработка методов, воздействующих на регенерацию печени, связана с идеей повлиять на течение основного патологического процесса и добиться положительной динамики портальной гипертензии. Большая группа исследований была посвящена стимуляции регенерации печени путем ее частичной резекции или физико-химических воздействий. Клиническая эффективность этой категории операций весьма сомнительна.

3.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Асцитический синдром является, пожалуй, одной из наиболее частых причин обращения пациентов с циррозом печени в хирургическую клинику. Появление асцитического синдрома при портальной гипертензии представляет собой один из значимых прогностических факторов и свидетельствует о качественно новом этапе развития заболевания в целом. Во-первых, асцит развивается на фоне выраженных исходных нарушений гомеостаза и отражает декомпенсацию большинства адаптационных систем. Во-вторых, появление асцитического синдрома приносит ряд новых, опасных для жизни осложнений. И, в-третьих, потребность в фармакологической или хирургической коррекции, сопровождающейся побочными эффектами и осложнениями, еще более усугубляет прогноз этой тяжелой категории больных.

Патогенез асцитического синдрома при циррозе печени сложен и до конца не изучен. Общепризнанным считается положение об участии регионарных и системных патофизиологических механизмов. Одним из наиболее значимых местных патогенетических факторов является синусоидальная гипертензия, связанная с постсинусоидальным блоком, что в значительной степени определяет нарастающее пропотевание элементов плазмы в перисинусоидальное пространство и увеличивает лимфопродукцию в печени. Декомпенсация дренажной функции лимфатической системы способствует более активному накоплению асцитической жидкости.

Среди общих факторов прогрессирования асцитического синдрома ведущее значение по праву принадлежит задержке натрия и

воды. В задержке натрия принимают участие множество патофизиологических механизмов: гуморальные нарушения, и прежде всего активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение эффективной почечной перфузии и другие гемодинамические нарушения. Гуморальные и гемодинамические факторы оказывают влияние друг на друга. Многие гормональные субстанции обладают системным и регионарным гемодинамическими эффектами. Нарушения гемодинамики на различных уровнях вызывают реакции адаптационных систем поддержания гомеостаза, которые осуществляются опосредованно, через гуморальные факторы. Вопрос об афферентном патофизиологическом механизме задержки натрия до конца не решен.

Среди новейших вмешательств при циррозе печени на первом месте, безусловно, находится пересадка печени. Уже накоплен немалый опыт в проведении данной операции как за рубежом, так и в нашей стране. Рассмотрение проблемы трансплантации печени в целом выходит за рамки настоящего раздела.

На современном этапе развития хирургии не существует единого универсального способа хирургического лечения больных с асцитическим синдромом портального генеза. Большое количество вариантов оперативных вмешательств свидетельствуют о неудовлетворенности хирургов их результатами. Большинство хирургических школ, длительно занимающихся проблемой портальной гипертензии, признают необходимость индивидуализированного подхода к выбору типа операции. В последние годы все большее число специалистов в области хирургии портальной гипертензии рекомендуют придерживаться комплексного, этапного лечения, основанного на принципе коррекции доминирующего синдрома. Такой подход позволяет надеяться на улучшение качества жизни больных.

Этапность лечения асцитического синдрома является одним из важнейших принципов и проявляется уже на этапе консервативного лечения, которое всегда предшествует любым видам хирургической интервенции. В программу консервативной терапии на ее различных этапах «вплетаются» методы оперативного лечения. При этом общая агрессивность всего комплекса лечебных мероприятий «раскладывается» во времени. Этим достигается лучшая переносимость отдельных этапов и создаются условия для реализации эндогенных адаптационных механизмов.

В заключение следует отметить, что, несмотря на успехи фундаментальных наук в области изучения патогенеза портальной гипертензии, разработки и совершенствования методов консервативного и оперативного лечения асцитического синдрома, ни один из предложенных методов, кроме трансплантации печени, не способен положительно повлиять на продолжительность жизни больных. Большинство оперативных вмешательств имеют временный симптоматический эффект и претендуют на роль методов, улучшающих качество жизни пациентов. Поэтому необходим большой клинический опыт, а порой и врачебная интуиция, чтобы спланировать оптимальный объем лечения.

Глава 4

ЦИТОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И «ГИПЕРСПЛЕНИЗМ»

Гематологические нарушения представляют собой типичные изменения при циррозе печени и синдроме портальной гипертензии. Нарушения включают изменения корпускулярных (клеточных) и плазматических компонентов. В качестве этиологических причин гематологических нарушений рассматриваются: депонирование и секвестрация элементов крови в селезенке, хроническое желудочно-кишечное кровотечение, дефицит нутритивных факторов, токсические эффекты алкоголя на процессы костномозгового кроветворения, нарушение белково-синтетической функции печени.

Одним из наиболее распространенных терминов для обозначения гематологических нарушений при портальной гипертензии является «гиперспленизм». Под данным термином подразумевается повышенное депонирование клеток крови в селезенке, которое может приводить к их разрушению. Однако далеко не все гематологические нарушения при портальной гипертензии можно однозначно связать с процессами, происходящими в селезенке. Более корректным будет термин «цитопения» или «цитопенический синдром». Цитопения может проявляться анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией и их сочетанием.

Анемия

Анемия встречается приблизительно в половине случаев хронических заболеваний печени и не всегда четко коррелирует со стадией заболевания. Большинство фактов свидетельствует о многофакторности причин анемии [Peck-Radosavljevic M., 2001]:

- миелосупрессивное действие вирусной инфекции;
- миелосупрессивное действие алкоголя;
- хроническая кровопотеря;
- дефицит железа;
- дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты;

- повышенный распад эритроцитов;
- гемодилуция.

Дефицит фолиевой кислоты имеет место у 30% больных циррозом печени, злоупотребляющих алкоголем. Снижение уровня витамина В₁₂ и железа в сыворотке крови встречается реже. Портальная декомпрессия или спленэктомия оказывают незначительное влияние на уровень эритроцитов, что свидетельствует о небольшом значении депонирования крови селезенкой в патогенезе анемии.

Установлено повышение уровня эритропоэтина у больных циррозом печени и со сниженным уровнем эритроцитов. При этом уменьшаются эффекты экзогенно вводимого эритропоэтина по сравнению с результатами лечения анемии без заболевания печени.

В костномозговом пунктате отмечается повышение клеточности наряду с увеличением числа ретикулоцитов. Достоверной корреляции параметров костномозгового кроветворения и периферической крови не наблюдается.

Этанол оказывает прямое миелосупрессивное действие. Экспериментальный прием больших доз алкоголя в течение трех недель при адекватном витаминном и нутритивном обеспечении приводил к дозозависимым изменениям костномозгового кроветворения.

Миелосупрессивные эффекты HBV- и HCV-инфекции являются доказанными и не зависят от наличия цирротической стадии заболевания [Peck-Radosavljevic M., 2001]. Крайней степенью этого влияния оказывается развитие апластической анемии.

В отношении вирусного гепатита В доказана взаимосвязь вирусной нагрузки и миелосупрессивного эффекта.

Повышение захвата меченых эритроцитов селезенкой наблюдается не более чем у 20% больных [Peck-Radosavljevic M., 2001].

Лейкопения

Частота развития лейкопении при хронических заболеваниях печени составляет от 11 до 41%. При этом чаще развивается абсолютная лимфопения.

Инфекционные осложнения при циррозе печени возникают относительно часто, однако корреляции с уровнем лейкоцитов не выявляется.

Вопрос о патогенетических механизмах развития лейкопении еще менее изучен. Считается, что HBV- и HCV-инфекция оказывают миело-

супрессивное действие на предшественники лейкопоэза. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, имеют значение нарушение процесса созревания и увеличение выраженности апоптоза нейтрофилов.

Участие депонирования и секвестрации лейкоцитов селезенкой в патогенезе лейкопении не доказано.

Использование гранулоцит-макрофагального колониестимулирующего фактора позволяет добиться коррекции нейтропении, что не сопровождается повышением накопления лейкоцитов в селезенке. Это указывает на ведущую роль сниженной продукции, а не повышенного распада лейкоцитов в патогенезе цитопенического синдрома.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения – наиболее часто встречающееся гематологическое нарушение при циррозе печени (до 70%). Важным клиническим фактом является отсутствие корреляции степени тромбоцитопении и вероятности развития пищеводно-желудочного кровотечения.

Ранее считалось, что тромбоцитопения обусловлена не только явлениями «гиперспленизма», но и потреблением тромбоцитов в микроциркуляторном русле, так как именно у больных циррозом печени в стадии декомпенсации выражены реологические нарушения. В настоящее время признано, что роль коагулопатии потребления в генезе тромбоцитопении при циррозе печени не является ведущей [Peck-Radosavljevic M., 2001]. Умеренно выраженный ДВС-синдром не оказывает значительно влияния на уровень тромбоцитов.

В патогенезе тромбоцитопении имеют значение большинство из общепризнанных факторов развития цитопенического синдрома: миелосупрессивное действие вирусной инфекции, токсические эффекты этанола. Тромбоцитопения может быть связана с появлением аутоантител к тромбоцитам. Кроме того, снижение уровня тромбоцитов может сопровождать интерферонотерапию.

Концепция снижения продукции ростковых факторов (тромбопоэтина) при циррозе печени представляет собой одну из наиболее современных теорий развития тромбоцитопении.

Роль тромбопоэтина в патогенезе цитопенического синдрома

Тромбопоэтин был открыт в 1994 году. Большая часть тромбопоэтина секретируется именно в печени. Его уровень в сыворотке крови определяется интенсивностью продукции в печени и степенью рецепторно-

го захвата тромбоцитами и мегакариоцитами. Уровень тромбопоэтина при циррозе печени снижается незначительно, что связано с замедлением его клиренса из организма. По мнению М. Peck-Radosavljevic (2001), нормальный уровень тромбопоэтина при тромбоцитопении не может рассматриваться как «нормальный», поскольку снижение уровня тромбоцитов в норме должно сопровождаться повышением данного росткового фактора. При успешной трансплантации печени уровень тромбопоэтина значительно повышается, а затем, после достижения нормального числа тромбоцитов, возвращается к исходным значениям. Степень повышения тромбопоэтина после трансплантации зависит от исходного уровня тромбоцитов: чем ниже уровень тромбоцитов, тем сильнее повышается уровень тромбопоэтина.

Концепция «гиперспленизма»

Теория развития тромбоцитопении вследствие портальной гипертензии, депонирования и секвестрации тромбоцитов в селезенке оставалась доминирующей на протяжении десятилетий.

В 1925 году E. Hangis и F. Mann впервые описали роль селезенки как анастомоза, соединяющего артериальный и портальный сосудистые бассейны. По мнению М. Д. Пациоры (1974) в процессе перестройки висцерального кровообращения при прогрессировании портальной гипертензии проходит значительное увеличение артериального селезеночного кровотока. Т. Норкулов (1983) установил, что увеличение числа артериовенозных шунтов в селезенке наблюдается при повышении внутриселезеночного давления свыше 300 мм. водн. ст. По мнению автора, большое количество артериопортальных шунтов в селезенке способствует нарушению регуляторной функции органа в отношении портального давления и усугубляет портальную гипертензию. На основании полученных данных было высказано предположение, что изменение кровообращения в селезенке, застой и полнокровие органа создают условия для депонирования и секвестрации клеток крови и развития цитопенического синдрома. Поскольку предположение о ведущей роли нарушения селезеночной гемодинамики являлось доминирующим для обозначения цитопении, получил распространение термин «гиперспленизм».

Роль хирургических методов в коррекции цитопенического синдрома

Основываясь на предположении о роли селезенки в патогенезе портальной гипертензии и «гиперспленизма», в группу оператив-

ных вмешательств при циррозе печени была внесена спленэктомия. Считалось, что результатом спленэктомии является снижение портального давления на 70–160 мм. водн. ст. и устранение синдрома «гиперспленизма».

По мере накопления опыта спленэктомии при циррозе печени стали очевидны серьезные недостатки вмешательства. Операция сопровождалась высокой частотой послеоперационных осложнений, таких как тромбоцитопения, аспленические кровотечения, рецидивы кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, гнойно-воспалительные процессы. Летальность после спленэктомии составила 8–12%, а в поздние сроки заболевания – 25% и выше.

В настоящее время показания к спленэктомии при портальной гипертензии как к изолированной операции, так и в сочетании с другими видами вмешательств (оментопексия, перевязка вен желудка) резко ограничены.

Идея деартериализации селезенки появилась в связи со стремлением воспроизвести «эффекты» спленэктомии, избежав ее осложнений. В 1973 году F. Maddison впервые выполнил эмболизацию селезеночной артерии пациенту с выраженной анемией и тромбоцитопенией на фоне рецидивного кровотечения варикозно расширенных вен пищевода. Через 5 месяцев при контрольном обследовании у данного больного отмечалась нормализация показателей крови, рецидива кровотечения из варикозных вен пищевода зафиксировано не было. Положительный эффект редукции кровотока селезенки проявлялся в повышении общего печеночного кровотока, умеренном снижении портального давления. Считалось, что эффективность эмболизации селезеночной артерии заключается в подавлении повышенной извращенной функциональной активности селезенки.

Существуют три варианта эмболизации селезеночной артерии: стволовая (проксимальная и дистальная), паренхиматозная и сочетанная. Наиболее часто используется первый вариант эмболизации, когда эмболизирующие устройства устанавливают преимущественно в проксимальных отделах селезеночной артерии. Проксимальная эмболизация селезеночной артерии является наименее опасным вмешательством, однако затрудняет возможность выполнения реэмболизации. Дистальная установка эмболизирующих агентов может вызвать тяжелую ишемию селезенки с формированием обширного инфаркта в ближайшем постэмболизационном периоде. Применение этой методики не исключает развития панкреонекроза хвоста поджелудоч-

ной железы, поэтому она не получила широкого распространения в клинической практике.

Еще более опасна в связи с неизбежным развитием инфаркта селезенки паренхиматозная эмболизация. В случае «многоярусной» методики редукции селезеночного кровотока спирали различного диаметра размещают на различных уровнях селезеночной артерии и в ее ветвях.

Р. Ш. Аджиев (2000) изучал результаты эндоваскулярных вмешательств: эмболизации печеночной, селезеночной и сочетанной эмболизации печеночной и селезеночной артерий. Эмболизация печеночной артерии сопровождалась тенденцией к усугублению цитопенического синдрома. После эмболизации селезеночной артерии было установлено увеличение уровня тромбоцитов и эритроцитов.

Динамику показателей периферической крови после одномоментной эмболизации печеночной и селезеночной артерий автор изучал в группах пациентов с сформировавшимся и дистрофическим циррозом печени. Автор установил снижение уровня эритроцитов в группе больных с асцитом и среди пациентов с дистрофической стадией цирроза печени. У больных на стадии сформировавшегося цирроза печени выявлено увеличение числа лейкоцитов в постэмболизационном периоде. Однако эти изменения могут рассматриваться в качестве системной воспалительной реакции. Косвенно об этом свидетельствует увеличение относительной лимфопении. Сочетанная эмболизация печеночной и селезеночной артерий приводила к значимому увеличению уровня тромбоцитов в обеих группах.

Во второй части исследования автор изучал влияние одномоментной эмболизации печеночной и селезеночной артерий на динамику «гиперспленизма», разделив больных на три группы в зависимости от исходного содержания тромбоцитов в крови: выше $100 \times 10^6/\text{мл}$ (первая группа), $60\text{--}100 \times 10^6/\text{мл}$ (вторая группа), ниже $60 \times 10^6/\text{мл}$ (третья группа). Наиболее существенное повышение уровня тромбоцитов автор обнаружил у больных второй группы.

Важно подчеркнуть, что в работе представлены лишь непосредственные результаты эндоваскулярных вмешательств. Длительность наблюдения составила менее одного месяца. Нельзя исключить, что ранние эффекты эмболизации артерий чревного ствола могут быть обусловлены системной реакцией на ишемию органов.

В. М. Прозоров (2000) при изучении результатов 44 сочетанных эмболизаций печеночной и селезеночной артерий не выявил какой-либо

значимой динамики параметров клинического анализа крови ни в общем массиве, ни при разделении на функциональные группы по Child.

Анализ отдаленных результатов эндоваскулярных вмешательств представлен в работе Ш. М. Ибронова (2001). Автор установил увеличение содержания тромбоцитов в периферической крови в группе больных как после спленэктомии, так и после эмболизации селезеночной артерии. В работе указывается, что при исходном уровне тромбоцитов ниже $60 \times 10^6/\text{мл}$ эффект от эмболизации минимален.

Эмболизация селезеночной артерии сопровождается рядом осложнений, частота и выраженность которых зависят от методики вмешательства. Наиболее опасна периферическая эмболизация, после которой практически всегда развиваются болевой синдром, лихорадка, формируется инфаркт селезенки. К другим осложнениям можно отнести парез кишечника, реактивный выпот в плевральной полости и абсцедирование селезенки. Летальность может достигать 7–11%, что ниже летальности при спленэктомии (20–25%).

Ряд авторов сообщили о коррекции цитопении после операций портосистемного шунтирования, выполненных в связи с пищеводно-желудочным кровотечением. Однако трудно отличить спонтанное увеличение уровня тромбоцитов после эпизода кровотечения от истинной коррекции «гиперспленизма» методом портальной декомпрессии [Peck-Radosavljevic M., 2001].

Анализ результатов профилактического портосистемного шунтирования больным без кровотечения в анамнезе не выявил достоверных различий уровня тромбоцитов до и после операции.

При внепеченочной портальной гипертензии уровень тромбоцитов обычно снижен в меньшей степени, чем при циррозе. Это косвенно свидетельствует о двойном механизме развития тромбоцитопении – секвестрации тромбоцитов селезенкой и снижении функции печени. Еще в 1950-е годы было показано, что при активном течении цирроза печени синдром «гиперспленизма» встречается чаще, чем при компенсированной стадии цирроза.

Восстановление функционального резерва печени – важнейшее условие восстановления уровня тромбоцитов. Ярким подтверждением данного положения является нормализация уровня тромбоцитов после трансплантации печени. Успешная гетеротопическая трансплантация печени устраняет оба патогенетических фактора тромбоцитопении – портальную гипертензию и снижение функционального резерва печени.

Заключение

При циррозе печени и портальной гипертензии встречается различная степень цитопении. Цитопения может включать снижение уровня эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и их комбинации. Депонирование и секвестрация элементов крови увеличенной селезенкой («гиперспленизм») может играть определенную роль в развитии цитопении, однако данный патогенетический механизм не является ведущим.

Механизм развития анемии и лейкопении носит многофакторный характер. Решающее значение имеет миелосупрессивный эффект хронической вирусной инфекции, а роль «гиперспленизма» представляется сомнительной.

Тромбоцитопения — наиболее частое изменение, обнаруживаемое при портальной гипертензии. Роль депонирования и секвестрации тромбоцитов селезенкой в патогенезе тромбоцитопении представляется незначительной. Тромбоцитопения часто сопровождает заболевания печени до развития цирроза и портальной гипертензии и может быть связана с миелосупрессивным эффектом хронической вирусной инфекции. При циррозе печени снижение продукции тромбопоэтина является ведущим патогенетическим механизмом развития тромбоцитопении.

Таким образом, абсолютный или относительный дефицит факторов роста и снижение костномозгового кроветворения играют ведущую роль в развитии цитопенического синдрома при циррозе печени. В большинстве случаев цитопения не увеличивает степень риска развития осложнений и не требует целенаправленной коррекции. Вопрос о лечении может возникнуть при планировании хирургического вмешательства.

Среди медикаментозных методов эффективна терапия рекомбинантными гемопоэтическими факторами роста. Среди хирургических методов лишь трансплантация печени может достоверно корригировать цитопенический синдром. Роль спленэктомии, перевязки и эмболизации селезенки в коррекции цитопении представляется сомнительной.

Глава 5

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

История трансплантации печени начиналась с гетеротопической пересадки в эксперименте на собаках, произведенной С. Welch в 1955 году. Первую трансплантацию печени в клинике осуществил Т. Starlz в 1963 году. Потребовалось еще 4 года для достижения первого успешного результата.

Последние десятилетия характеризуются неуклонным ростом числа и активности центров пересадки печени. Внедрение трансплантации в клинику изменило методологию хирургии портальной гипертензии.

В настоящее время подавляющее большинство центров выполняют ортотопическую трансплантацию. Гетеротопическая трансплантация привносит новые проблемы дополнительно к тем, которые имеют оба типа пересадки: трудности размещения дополнительного органа в брюшной полости, высокий риск сосудистых осложнений из-за нетипичного расположения сосудов трансплантата, быстрая атрофия добавочных трансплантатов. Поэтому гетеротопическую трансплантацию выполняют единичные центры в рамках программы лечения фульминантной печеночной недостаточности. Данный вариант теоретически оправдан, поскольку имеется шанс восстановления функции печени реципиента.

Показания

Трансплантация печени является перспективным подходом к лечению конечных стадий диффузных заболеваний печени. Анализ данных Европейского Регистра трансплантации печени (European Liver Transplant Registry) свидетельствует, что технический прогресс, последние достижения в области иммунологии и биотехнологии увеличивают область показаний и уменьшают число противопоказаний к трансплантации печени.

Показания к трансплантации возникают при появлении признаков декомпенсации заболевания. При этом показатели ожидаемой выживаемости, продолжительности и качества жизни без транс-

плантации существенно уступают показателям после пересадки печени.

О развитии декомпенсации заболевания свидетельствует увеличение числа баллов по Child–Pugh (свыше 10), включая:

- асцитический синдром, в особенности осложненный спонтанным бактериальным перитонитом;
- портосистемную энцефалопатию;
- снижение питания;
- гипоальбуминемию;
- остеодистрофию;
- снижение протромбина (увеличение протромбинового времени).

С развитием медицины и передовых технологий список заболеваний, при которых возникают показания к трансплантации печени, неуклонно увеличивается.

Выделяют общие показания, показания у детей и у взрослых. К общим относятся цирротическая стадия хронических вирусных гепатитов, фульминантная печеночная недостаточность и опухолевые поражения печени. Специфичными для педиатрии являются билиарная атрезия, врожденные дефекты метаболизма, а также криптогенный цирроз. У взрослых показания к трансплантации печени возникают при холестатических заболеваниях, алкогольной болезни и метаболических заболеваниях.

Основные заболевания, при которых может возникнуть вопрос о трансплантации печени, следующие.

Цирротическая стадия.

Хронические вирусные гепатиты.

Алкогольное поражение печени.

Метаболические нарушения:

- наследственный гемохроматоз;
- болезнь Вильсона;
- недостаточность альфа1-антитрипсина;
- кистозный фиброз (муковисцидоз) ;
- галактоземия;
- гликогенозы;
- наследственная тирозинемия;
- наследственная непереносимость фруктозы;
- наследственная геморрагическая телеангиэктазия;
- абеталипопротеинемия;
- порфирии.

Заболевания желчных путей:

- внепеченочный холестаз;
- внутрипеченочный холестаз;
- первичный билиарный цирроз;
- первичный склерозирующий холангит;
- холангит у детей.

Нарушение венозного оттока из печени:

- синдром Бадда—Киари;
- веноокклюзионная болезнь;
- тяжелая правожелудочковая сердечная недостаточность.

Лекарства, токсины, химикаты.

Иммунные нарушения:

- аутоиммунный гепатит;
- болезнь «трансплантат против хозяина».

Разные причины:

- криптогенный цирроз.

Трансплантация печени при цирротической стадии хронических вирусных гепатитов

Цирротическая стадия хронических вирусных гепатитов является наиболее частой причиной включения в лист ожидания трансплантации печени.

В последние годы лидирующие позиции занимает хронический гепатит С (НСV-инфекция) — до 40% общего числа всех трансплантаций. Пятилетняя выживаемость пациентов превышает 80%. Прогноз во многом определяется наличием гепатоцеллюлярной карциномы, диагностика которой представляет серьезную проблему. Опухоль в удаленной печени выявляется у каждого пятого реципиента с хронической НCV-инфекцией.

«Возвратный» гепатит С в трансплантате развивается во всех случаях. В связи с медленно прогрессирующим течением посттрансплантационный рецидив не имеет существенного клинического значения.

Длительный период наличие НВV-инфекции являлось противопоказанием к трансплантации печени. «Возвратный» гепатит трансплантата возникал в 80–90% случаев и характеризовался агрессивным течением. Проблема активной репликации вируса гепатита В была решена с помощью противовирусной терапии с включением

специфического анти-HBV-иммуноглобулина, что снизило частоту реинфекции до 10–40%.

Прогноз трансплантации печени при цирротической стадии хронического гепатита В зависит от степени репликации вируса и HDV-инфекции.

Трансплантация печени при холестатических заболеваниях у взрослых (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит) сопровождается наилучшими результатами. Показатель пятилетней выживаемости превышает 90%. Рецидив заболевания в трансплантате наблюдается относительно редко.

Проблема трансплантации печени при алкогольной болезни связана с наличием мультиорганного поражения. Важным условием является стойкая абстиненция. Большое значение имеет комплексная психосоциальная оценка пациента.

Противопоказания

Выделяют абсолютные и относительные противопоказания. К абсолютным относятся: сепсис и распространенные инфекции, IV стадия злокачественной опухоли с метастазами в печень, внепеченочные метастазы при опухоли печени, агональная стадия печеночной недостаточности, активный алкоголизм и наркомания, СПИД, прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность, полиорганная недостаточность.

Относительными противопоказаниями являются: возраст менее 2 и более 60 лет, прогрессирующая почечная недостаточность, тромбоз воротной вены (тромбоз воротной вены или ее кавернозная трансформация при проходимой верхней брыжеечной вене не являются абсолютным противопоказанием), ВИЧ-инфицирование, метастазы в печень операбельного рака и первичные быстрорастущие гепатомы, системные неинфекционные заболевания с поражением печени, относительно благоприятные при обычных методах лечения, необратимая энцефалопатия, исключающая социальную пригодность больного.

Критерии отбора доноров

В последние годы расширяются показания не только к включению в лист ожидания реципиентов, но и к потенциальному донорству. В настоящее время многие центры уже не рассматривают в качестве критериев исключения HCV- или HBV-позитивность потенциальных доноров.

Общие критерии отбора доноров включают: смерть коры головного мозга с интактной циркуляцией («смерть мозга»), отсутствие распространенной инфекции, «системной малигнизации», удовлетворительную функцию печени, сходство антропометрических показателей донора и реципиента, подбор по АВО-группе.

Отбор пациентов и подготовка к трансплантации

В Системе объединенной сети забора органов (United Network for Organ Sharing – UNOS) была разработана классификация для пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации:

- статус 5 – больной не может вести активный образ жизни;
- статус 4 – амбулаторный пациент;
- статус 3 – пациент, требующий периодической госпитализации;
- статус 2 – пациент, требующий постоянной госпитализации;
- статус 1 – пациент отделения интенсивной терапии.

Подготовка пациента к трансплантации связана с уменьшением числа осложнений и достижением максимального улучшения функционального резерва печени.

При развитии варикозного пищеводно-желудочного кровотечения лечение проводится по разработанным стандартам. Предпочтение отдается процедуре эндоваскулярного формирования внутрипеченочного портосистемного шунта TIPS. Основные преимущества методики связаны с малоинвазивностью, хорошими непосредственными результатами, отсутствием хирургических манипуляций в брюшной полости. Поэтому процедура TIPS в настоящее время рассматривается как «мост к трансплантации». При необходимости выполнения хирургического портосистемного шунтирования выбор останавливают на формировании мезокавального шунта, разобщение которого в ходе трансплантации не связано с техническими проблемами. Дистальное спленоренальное шунтирование следует выполнять только больным с хорошим функциональным резервом печени (Child A), когда ожидается продолжительный дотрансплантационный период жизни.

С вступлением в трансплантационную эру требует переосмысления отношение к целому комплексу малоинвазивных вмешательств: эндоваскулярной эмболизации печеночной артерии, баллонной окклюзии нижней полой вены, висцеро- и оментопексиям. Одним из главных патогенетических направлений этих вмешательств является индукция ангиогенеза. Обильная диффузная васкуляризация печени существенно

затрудняет гепатэктомию у реципиента, увеличивает кровопотерю и совокупный риск для пациента. Постэмболизационный тромбоз печеночной артерии может создать проблемы при формировании артериального анастомоза.

Таким образом, современная хирургическая методология требует при планировании лечебной программы всегда рассматривать больного циррозом печени как потенциального кандидата для трансплантации в будущем.

Пациентам с острой абдоминальной инфекцией при спонтанном бактериальном асцит-перитоните печень не трансплантируется. Трансплантация может быть выполнена при двух-трехдневном безлихорадочном периоде на фоне терапии антибиотиками.

Больным с асцитическим синдромом, включенным в лист ожидания, необходимо по возможности не проводить перитонеовенозного шунтирования, так же как при гидротораксе – дренирования плевральной полости или плевродеза. Предпочтение должно отдаваться консервативной терапии с использованием высоких доз диуретических препаратов. Однако высокие дозы мочегонных и лапароцентез могут спровоцировать развитие гепаторенального синдрома.

До трансплантации следует оптимизировать нутритивную поддержку, хотя данный фактор не имеет решающего значения. Сложности нутритивного обеспечения больных циррозом печени связаны с нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, белкового и жирового.

Нарушения углеводного обмена при циррозе печени:

изменение уровней и эффектов глюкагона и инсулина, истощение печеночных запасов гликогена;
стойкое повышение глюконеогенеза;
относительная непереносимость углеводов, повышение толерантности к экзогенной глюкозе при относительной инсулино-толерантности.

Нарушения белкового обмена при циррозе печени:

гипопротеинемия, диспротеинемия;
специфические изменения аминокислотного спектра: повышение ароматических аминокислот (ААК) (тирозин, триптофан, фенилаланин, метионин, глутамат, аспрагинат), снижение аминокислот с разветвленной цепью (АКРЦ) (лейцин, изилейцин, валин). Снижение индекса Fisher до 1–1,5 (АКРЦ/ААК, N = 3–3,5).

Нарушения жирового обмена при циррозе печени:

усиление липолиза;
незавершенный метаболизм длинноцепочных жирных кислот,
накопление кетонных тел;
накопление жирных кислот с короткой цепью (энцефалопатия);
ограничение возможностей использования жира как источника энергии.

Нарушения трофического гомеостаза при циррозе печени:

лишение организма основных источников энергии на фоне гиперкатаболизма;
зависимость от глюконеогенеза из аминокислот;
периферический энергодефицит;
аминокислотный дисбаланс (увеличение синтеза ложных нейротрансмиттеров).

Операция

Операция трансплантации печени включает вмешательство у донора и операцию у реципиента. Операция у реципиента может быть разделена на три части: гепатэктомия, осуществление вено-венозного шунтирования (bypass) и имплантация аллотрансплантата.

Существенного улучшения результатов трансплантации печени удалось добиться после внедрения для консервации при мультиорганном заборе раствора Висконсинского университета (UW-раствор). Компоненты UW-раствора позволяют существенно уменьшить клеточный отек за счет поддержания высокого внеклеточного онкотического давления (лактобионат), снизить анаэробный гликолиз (раффиноза), поддерживать клеточный метаболизм (аденозин), противодействовать процессам перекисного окисления липидов (глутатион, аллопуринол). Использование консервирующего UW-раствора дает возможность увеличить продолжительность «холодовой» ишемии трансплантата печени (время консервации) до 24 часов.

Вмешательство у реципиента начинается с предоперационной подготовки хирургической и анестезиологической бригад.

Варианты доступов для инфузионной терапии должны обеспечивать скорость возможной реинфузии до 2 л/мин.

Торакоабдоминальный доступ удобнее для выполнения трансплантации, особенно для наложения верхнего кавакавального ана-

стомоза. Высокая травматичность доступа заставляет большинство центров использовать различные варианты лапаротомии. Т. Starzl выполняет крестообразный разрез, состоящий из поперечной лапаротомии на уровне X ребер и верхнесрединной лапаротомии от мечевидного отростка до пупка. R. Calne применяет билатеральную подреберную лапаротомию в комбинации с верхней срединной лапаротомией.

Выделение пораженной печени – наиболее травматичный этап операции, сопровождающийся высокой кровоточивостью. Разделяют связки печени. Осуществляют диссекцию структур в воротах печени. Перевязывают и пересекают печеночную артерию и общий желчный проток.

Во время выполнения гепатэктомии к трансплантации готовят донорский аллотрансплантат. При множестве артерий проводят реконструкцию таким образом, чтобы осуществить один артерио-артериальный анастомоз.

Прекращение кровотока по нижней полой и воротной венам может сопровождаться выраженными гемодинамическими нарушениями. На втором этапе осуществляется бедренноаремное и портоаремное венозное шунтирование или искусственное кровообращение по общепринятой методике. Ряд пациентов хорошо толерантны к прекращению кровотока по нижней полой вене. Некоторые центры добились хороших результатов без использования шунтирования во время беспеченочного периода.

После удаления печени реципиента проводят ревизию печеночной ямки с тщательным гемостазом. Особое внимание уделяют задним ветвям нижней полой вены, впадающим в ее позадипеченочный отдел. Все обнаруженные ветви лигируют для профилактики эмболии и кровотечения. Донорскую печень помещают в печеночную ямку.

Аллотрансплантация печени включает формирование четырех сосудистых и одного билиарного анастомоза. Первым формируется верхний кавакавальный анастомоз. Заднюю губу анастомоза сшивают первой, начиная с левого полюса вены и захватывая в шов 2 мм манжетку диафрагмы, специально сохраненную на донорской культе. До завершения нижнего анастомоза трансплантат перфузируют холодным консервирующим раствором (около 1 л). Затем выполняют портопортальный анастомоз «конец в конец». При использовании портоаремного шунтирования последнее прерывается и сохраняется периферический бедренноаремный bypass.

В некоторых центрах вторым выполняют портальный анастомоз. По завершении воротного анастомоза при закрытом верхнем кавальном анастомозе первые порции крови пропускают через трансплантат и подпеченочную вену в системный кровоток. В этом случае анастомоз подпеченочного отдела нижней полой вены конструируют третьим по порядку, когда печеночная перфузия осуществляется через верхний кавальный анастомоз.

Реперфузия печени является наиболее опасным этапом операции: возможно развитие брадиаритмии, гемодинамической нестабильности, остановки сердца. Причины «реперфузионного синдрома» до конца не выяснены. Предполагается влияние быстрого поступления в системный кровоток охлажденной крови с низким рН и высокой концентрацией калия.

Затем формируется артериальный анастомоз. Обеспечение адекватного артериального кровотока печени играет большую роль в раннем посттрансплантационном периоде.

Чревный ствол с аортальной заплатой или печеночную артерию трансплантата анастомозируют с общей печеночной артерией реципиента. При анатомических вариантах, затрудняющих выполнение анастомоза, предварительно выполняют реконструктивный этап с использованием подвздошных сосудов донора.

Билиарная реконструкция осуществляется в вариантах: холедоходуоденостомии, холедохоюностомии и холедохохоледохоостомии. В большинстве центров Америки используется холедохохоледохоостомия «конец в конец». Ганноверская группа считает анастомозом выбора холедохохоледохоостомию «бок в бок». Остальные европейские центры пользуются соединением общих желчных протоков донора и реципиента «конец в конец». Билиодигестивные анастомозы используются в случаях значительного несоответствия размеров желчных протоков донора и реципиента, при малом диаметре желчного протока (билиарная атрезия), воспалительных изменениях желчных протоков реципиента.

Применение микрохирургической техники для билиарной и артериальной реконструкции во многом способствовало улучшению результатов трансплантации. До 30% случаев всех хирургических осложнений после трансплантации печени (желчеистечение, стеноз) связаны именно с анастомозированием желчных протоков.

Тромбоз воротной вены реципиента не рассматривается в настоящее время как противопоказание к трансплантации печени. При частичном

тромбозе возможен вариант тромбэктомии для обеспечения портопортального анастомоза. Если тромбоз полный и воротная вена непригодна для анастомозирования, сосудистая вставка из подвздошной вены донора соединяет воротную вену трансплантата и верхнюю брыжеечную вену реципиента.

Различия анатомических параметров донора и реципиента определяют целесообразность сохранения в составе трансплантата вставки нижней поллой вены. При этом формируется анастомоз между нижней поллой веной донора и манжеткой, образованной основаниями печеночных вен реципиента. Эта техника получила название *Puggyback technique*. Важным преимуществом подобного подхода является возможность избежать полного прекращения кровотока по нижней поллой вене реципиента и необходимости в обходном шунтировании.

При выраженном несоответствии размеров печени донора и реципиента может потребоваться резекция трансплантата с целью уменьшения его размеров. Для реципиентов детского возраста чаще используют левую долю трансплантата.

Анестезиологическое пособие с контролем за больным во время пересадки — очень важный фактор успеха операции. Желательно, чтобы отделение трансплантации печени имело свою группу анестезиологов в составе анестезиологической службы центра. Выделяется вопрос об инфузионной терапии у реципиентов ортотопических аллотрансплантатов печени. Кровопотеря у больного во время пересадки составляет от 2 до 18 л, в среднем около 10 л крови.

Большой объем оперативного вмешательства требует особого подхода к составляющим анестезиологического пособия. Необходимо логичное обоснование выбора методики и тактики ведения анестезии с учетом всей совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных. Нельзя назвать обычным и требование к технической поддержке такого рода операций.

Основные трудности работы анестезиологической бригады связаны с длительной предшествующей функциональной несостоятельностью печени, большим риском возникновения массивной кровопотери, отеком всех тканей в большей степени из-за гипоальбуминемии. Особую опасность представляет отек головного мозга, легких, миокарда. Обширная хирургическая травма, являющаяся причиной системного воспалительного синдрома, утяжеляет течение послеоперационного периода. У пациентов с острой печеночной недостаточностью нередко имеются со-

путствующие воспалительные заболевания, нарушения функции почек, анемия.

При выборе метода анестезии и фармакологических средств для анестезии следует опираться не на выраженность печеночной недостаточности, а на функциональное состояние других органов и систем. Считается, что донорская печень достаточно быстро проявит свою физиологическую активность после разрешения реперфузионного повреждения. Предоперационная оценка функциональной деятельности органов, страдающих от дисфункции печени, требует скрупулезности, поскольку недостаточная компенсация их деятельности может увеличить вероятность неблагоприятного исхода.

Значительную роль в успехе операции играет уровень подготовки анестезиологической бригады. Ее состав следует усилить вторым анестезистом или вторым анестезиологом–реаниматологом с интраоперационным разделением функциональных обязанностей.

Функция аллотрансплантата

Послеоперационная функция трансплантата может быть оценена по трем разделам: белковосинтетическая, экскреторная и метаболическая.

Белковосинтетическая функция аллотрансплантата позволяет повысить уровень факторов свертывания крови, что имеет большое значение при завершении операции трансплантации. Ранняя нормализация уровня протромбина является хорошим прогностическим фактором. При отсутствии восстановления показателя в раннем послеоперационном периоде требуется переливание свежезамороженной плазмы.

Продукция желчи печенью — одно из важных проявлений *эксcretорной функции*. Изменение уровня билирубина в раннем послеоперационном периоде не является однозначным проявлением экскреторной функции пересаженной печени. Гипербилирубинемия не только связана с недостаточной функцией трансплантата, но и может являться следствием массивных гемотрансфузий. Резкое падение уровня билирубина может возникнуть в результате гемодилуции. Через 24–48 часов после трансплантации изменения уровня билирубина более четко отражают функциональное состояние печени. В раннем периоде информативна качественная и количественная оценка синтезируемой желчи. В типичном случае желчь темная, с золотисто-коричневым оттенком и вязкая. Осветление желчи или «водяная» желчь свидетельствуют о се-

рзном повреждении печеночной паренхимы трансплантата. Среди причин ранней экскреторной дисфункции наиболее частыми являются неадекватная консервация, ранняя реакция отторжения и сосудистые осложнения.

Другая сторона проявления экскреторной функции печени связана с выведением фармакопрепаратов для анестезии. Раннее пробуждение реципиента является хорошим прогностическим признаком.

В отделении интенсивной терапии *метаболическая функция* оценивается по уровню лактата и температуре тела. Печень является мощным генератором тепла в организме, а стойкая гипотермия отражает снижение функционального резерва трансплантата.

Клиренс молочной кислоты – показатель функции трансплантата. При хорошей функции трансплантата уровень лактата должен нормализоваться в течение первых 48 часов послеоперационного периода.

Менее зависим от функции трансплантата уровень глюкозы в сыворотке крови. Чаще всего после трансплантации наблюдается гипергликемия, что не коррелирует с дисфункцией трансплантата. Гипогликемия может сопровождать тяжелую реакцию отторжения.

Повышение уровня трансаминаз в раннем послеоперационном периоде обычно связано с консервационным повреждением печени.

Посттрансплантационный мониторинг больного требует многофакторного анализа лабораторных показателей в динамике и сопоставления их с клиническими данными.

Принципы иммуносупрессивной терапии

Значительный прогресс трансплантологии был связан с совершенствованием иммуносупрессивной терапии. Внедрение в 1979 году в клиническую практику циклоспорина существенно улучшило результаты трансплантации печени. Если до применения этого иммуносупрессора однолетняя выживаемость не превышала 25%, то при использовании циклоспорина в сочетании со стероидами показатель увеличился до 70–80%.

Механизм действия циклоспорина связан с блокированием митогениндуцированной секреции интерлейкина-2. Побочные эффекты циклоспорина включают нефро-, гепато- и нейротоксичное действие, гирсутизм, гингивальную гипертрофию. Большинство эффектов носят дозозависимый характер. Основной проблемой, связанной с назначением циклоспорина, является почечная недостаточность. Проявление по-

бочных эффектов циклоспорина не гарантирует достижение адекватной иммуносупрессии и не исключает возможность развития отторжения.

Режим назначения циклоспорина предполагает поддержание оптимального уровня вещества в сыворотке крови. Многие центры имеют разные стандарты по данной позиции.

Кортикостероидные гормоны приводят к подавлению действия провоспалительных цитокинов и пролиферации лимфоидных клеток. Протокол назначения кортикостероидов характеризуется высокими дозами препарата с момента трансплантации с проградIENTным снижением в дальнейшем. Побочные эффекты гормональной терапии хорошо известны и включают нарушение толерантности к глюкозе и других видов обмена веществ, остеопороз, инфекционные осложнения, ожирение.

Азатиоприн играет вспомогательную роль в протоколах иммуносупрессивной терапии. Его значение возрастает при вынужденном снижении доз циклоспорина из-за развития побочных эффектов последнего. Основной механизм действия азатиоприна связан с цитотоксическим эффектом в отношении активно делящихся клеток. Главным побочным эффектом препарата является возникновение лейко- и тромбоцитопении.

В 1984 году появился новый препарат ОКТ3, представляющий собой антитела к CD3-рецепторам лейкоцитов. Он оказался высокоэффективным в лечении стероид-резистентной реакции отторжения. Ряд центров при исходной почечной дисфункции заменяют циклоспорин на ОКТ3 в начале иммуносупрессивной терапии. Побочные эффекты препарата связаны с активацией цитокинов и медиаторов воспаления: бронхоспазм, гипотензия, лихорадка, озноб, миалгия, анафилактическая реакция. Ацетоминофен и кортикостероиды позволяют уменьшить выраженность побочных эффектов.

Препарат FK-506 (такролимус) явился альтернативой циклоспорину. По механизму действия циклоспорин и такролимус схожи – препараты блокируют митогениндуцированную секрецию интерлейкина-2. Результаты иммуносупрессии с использованием циклоспорина и FK-506 сопоставимы. В последнем случае реже наблюдается развитие стероид-резистентной реакции отторжения. Побочные эффекты такролимуса выражены в большей степени и включают нефротоксичность, головную боль, невралгию, тошноту, рвоту, диарею и гипергликемию.

Другой иммунодепрессант – селлсепт (мофетила микофенолат) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофенольной кислоты.

Селлсепт – селективный ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов. Селлсепт оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки. Селлсепт высокоэффективен в профилактике отторжения органов и лечении рефрактерного отторжения органов. Селлсепт в сочетании с азатиоприном и циклоспорином, а также с индукционным курсом антитимоцитарного глобулина уменьшает частоту неблагоприятных исходов в первые 6 месяцев после трансплантации.

При успешном функционировании трансплантата иммуносупрессия проводится пожизненно. На поздних сроках наблюдения обычно осуществляется монотерапия циклоспорином или такролимусом.

Несмотря на то что протокол иммуносупрессивной терапии стандартизирован в каждом центре, требуется большой клинический опыт для адекватного реагирования на индивидуальные изменения клинко-иммунологического статуса пациента после трансплантации. Искусство иммуносупрессии состоит в достижении баланса воздействий против отторжения трансплантата и в «пользу» прогрессирования инфекционных осложнений. Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии обладают кумулятивным эффектом, и осложнения могут возникнуть позднее, когда возможность реагирования дозировками уже упущена. В последние годы при возникновении тяжелой реакции отторжения трансплантационные центры предпочитают выполнять ретрансплантацию печени, а не усиливать иммуносупрессивную терапию.

Дальнейший прогресс трансплантации связан с разработкой и внедрением новых иммунодепрессантов. Получены обнадеживающие результаты использования мофетил микофенолата, рапамицина, бреквинара натрия, ингибиторов различных цитокинов.

Реакция отторжения

Отторжение – это иммунозависимое повреждение аллотрансплантата. Несмотря на успехи в развитии иммуносупрессивной терапии, проявления реакции отторжения наблюдаются в более чем 70% случаев.

Реакцию отторжения классифицируют как сверхострую, острую и хроническую. Данные термины отражают не столько временные интервалы проявления отторжения, сколько активность основного иммунопатологического процесса.

Сверхострое отторжение развивается в сроки от нескольких часов до нескольких дней после операции. Медиатором реакции служат антитела

против антигенов донорских эндотелиальных клеток. Гистологически это проявляется отеком, кровоизлияниями с развитием некрозов печеночной паренхимы. Фактором риска развития сверхострого отторжения является несовместимость донора и реципиента по системе АВО. Прогноз неблагоприятный. Плазмаферез малоэффективен. В большинстве случаев требуется ретрансплантация печени.

Острая реакция отторжения – потенциально обратимый процесс. Реакция связана с функцией Т-клеточного звена иммунитета. Встречается на любом сроке наблюдения, наиболее типична – в первые два месяца. Специфических клинических проявлений реакции отторжения не существует. Обычно развиваются общее недомогание, лихорадка, может появиться и нарасти асцит. При наличии наружного билиарного дренирования может быть отмечено посветление желчи и уменьшение ее вязкости.

Диагностика осложнения основывается на гистологическом анализе биоптата трансплантата. Классическими гистологическими проявлениями реакции отторжения являются инфильтрация портальных трактов, повреждение желчных протоков и эндотелиит. Признаки повреждения желчных протоков могут наблюдаться при холангите, внепеченочном холестазе, тромбозе печеночной артерии, что требует проведения дифференциальной диагностики.

Лечение острого отторжения включает дополнительное болюсное введение кортикостероидов в суточной дозе до 500–1000 мг (в пересчете на солюмедрол) в течение 1–3 дней с последующим снижением дозировки. При отсутствии эффекта проводится терапия препаратом ОКТЗ или переход к схемам с такролимусом.

Хроническая реакция отторжения считается необратимым процессом. На патоморфологическом уровне реакция проявляется прогрессирующей дуктопенией. Хроническое отторжение может развиваться на любом сроке наблюдения. Проявления реакции в первые два месяца наблюдается редко – 2–20% всех случаев. Ранним симптомам хронической реакции отторжения обычно предшествуют несколько эпизодов острой реакции.

Клинические проявления хронического отторжения очень скудные и чаще включают признаки внутripеченочного холестаза.

Лечение данного осложнения представляет собой серьезную проблему. Есть основания полагать, что такролимус может оказаться эффективнее циклоспорина в лечении хронического отторжения транс-

плантата. При прогрессировании дисфункции трансплантата требуется ретрансплантация печени.

Сосудистые осложнения

Сосудистые осложнения после трансплантации печени включают тромбоз печеночной артерии, воротной и печеночных вен.

Тромбоз печеночной артерии – наиболее частое сосудистое осложнение после трансплантации печени. Частота его развития выше у детей (5–10%), чем у взрослых. Частота портального тромбоза не превышает 1%. Тромбоз печеночных вен развивается редко и преимущественно у больных с исходным гиперкоагуляционным статусом.

Диагностика тромбоза печеночной артерии основывается на данных цветного дуплексного исследования. Диагноз может быть подтвержден ангиографически. При своевременной диагностике оправдано хирургическое восстановление артериального кровотока.

Клинические проявления варьируют в широком диапазоне от асимптоматического течения до фульминантной печеночной недостаточности и гангрены печени. При хорошем портальном кровоснабжении клиника тромбоза определяется билиарным компонентом: медленное заживление билиарного анастомоза, длительное желчеистечение, формирование ишемических билиарных стриктур. Возможно формирование абсцесса печени. Большинство осложнений тромбоза печеночной артерии необратимы, что требует ретрансплантации печени.

Тромбоз воротной вены чаще обусловлен техническими погрешностями. Факторами риска развития портального тромбоза являются миелопролиферативные заболевания, предшествующие тромбозы, предшествующие операции на портальных сосудах. При остром тромбозе воротной вены необходима экстренная операция и тромбэктомия. В ряде случаев может потребоваться ретрансплантация. Иногда тромбоз развивается постепенно, в отдаленном послеоперационном периоде. Это может привести к формированию портальной гипертензии.

Серьезность последствий сосудистых осложнений трансплантации печени определяет необходимость пересмотра показаний к эндоваскулярным вмешательствам и многим вариантам портосистемного шунтирования у больных с синдромом портальной гипертензии. В 1980-е годы эмболизационные методики являлись своеобразной альтернативой операциям по «обвальной» декомпрессии портальной системы. Комплекс эндоваскулярных вмешательств с различной патогенетической

направленностью, выстроенных в определенной этапной последовательности, противопоставлялся однонаправленному и «универсальному» портосистемному шунтированию. Важность этого периода развития отечественной хирургии состоит в том, что сторонникам этапного малоинвазивного лечения удалось доказать важность «борьбы» за сохранение портальной перфузии. Взяв на себя основной удар критики сторонников «радикального» лечения портальной гипертензии, авторы смогли сместить основной вектор эволюции методологии, что привело к разумному балансу «агрессивного физиологического» и «малоинвазивного» подходов. В этом состоит огромное историческое значение эндоваскулярной хирургии. Последние достижения в области изучения процессов ангиогенеза позволяют по-новому взглянуть на возможную роль эмболизационных вмешательств при портальной гипертензии. Однако эта проблема выходит за рамки очерченных в настоящем разделе задач.

Билиарные осложнения

Этап билиарной реконструкции считается ахиллесовой пятой трансплантации печени. Билиарные осложнения встречаются с частотой 10–35%. Список осложнений включает желчеистечение, стриктуры желчных протоков, гемобилию, формирование конкрементов, проблемы выключенной по Ру кишки.

В раннем послеоперационном периоде типично развитие желчеистечения, билиарной обструкции в связи с экстрабилиарной компрессией, ранних стриктур, дисфункции папиллы или кровотечения, перфорации отключенной по Ру кишки. В дальнейшем могут образовываться конкременты в холедохе, формироваться поздние стриктуры.

Большинство билиарных осложнений требует использования малоинвазивных интервенционных методов.

Результаты трансплантации

Однолетняя выживаемость после пересадки печени, зависит от основного заболевания и в большинстве случаев превышает 70%.

Летальность после трансплантации печени по данным Европейского Регистра трансплантации печени, в первые 3 месяца составляет около 20%, из них 40% обусловлено периоперационной летальностью в результате интра-, послеоперационных кровотечений и полиорганной недостаточности. Инфекционные осложнения являются причиной общей

летальности в 30–40%. Наибольшая летальность наблюдается при цитомегаловирусной инфекции (до 60%) и кандидозном сепсисе (до 50%). В сроки 4–12 месяцев после трансплантации по поводу доброкачественных заболеваний печени летальность составляет около 5%, а спустя 12 месяцев – 2–3%.

Заключение

В течение последних десятилетий в большинстве экономически развитых стран трансплантация печени стала «стандартной терапией» в лечении конечной стадии заболеваний печени. В настоящее время в России судьба трансплантации печени неясна. Необходимо решение комплекса экономических, правовых и медицинских вопросов, прежде чем трансплантация печени займет свое достойное место в системе отечественной гепатологической помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абдурахманов Д. Т. Изосорбит 5-мононитрат (мономак) в профилактике кровотечений из варикозных вен пищевода у больных циррозом печени // Клинич. медицина. – 2001. – № 2. – С. 60–62.

Берг М. Д. Развитие в онтогенезе человека механизмов адаптации микроциркуляции к динамическим локальным нагрузкам // Физиология человека. – 1998. – Т. 24. – № 3. – С. 109 – 112.

Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ООО Издат. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.

Борисов А. Е. О целесообразности редукции артериального кровотока в печени при поздних стадиях цирроза // Клинич. хирургия. – 1983. – № 9. – С. 50–51.

Борисов А. Е., Андреев Г. Н., Земляной В. П. и др. Современные методы хирургической коррекции асцитического синдрома при циррозе печени // журн. Политехника, 2000. – 222 с.

Борисов А. Е., Кузьмин-Крутецкий М. И., Кащенко В. А. Кровотечения портального генеза: Вопросы диагностической и лечебной эндоскопии. – СПб.: НИИ Химии СПбГУ ООП, 2001. – 128 с.

Боровков С. А., Блюгер А. Ф., Виноградов В. В., Островерхов Г. Е. Методы исследования при хирургических заболеваниях печени. – М.: Медицина, 1973. – 352 с.

Вагнер Е. А., Журавлев В. А., Корепанов В. И. Инструментальная диагностика очаговых заболеваний печени. – Пермь: Кн. изд-во, 1981. – 182 с.

Ерамишанцев А. К. Прошлое и настоящее хирургии портальной гипертензии: взгляд на проблему // Клинич. перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2001. – № 5. – С. 20–26.

Ерамишанцев А. К. Эволюция хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // 50 лекций по хирургии / под ред. В. С. Савельева. – М.: Медиа Медика, 2003. – С. 261–267.

Козинец А. А. Оценка эффективности диагностических методов при циррозе печени: дис... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 20 с.

Котив Б. Н. Хирургическая профилактика и лечение пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии: дисс. ... д-ра мед. наук / Котив Б. Н. – СПб., 1997. – 232 л.

Логинов А. С. Лапароскопия в клинике внутренних болезней. – Л.: Медицина, 1964.

Любимый Е. Д., Киценко Е. А. Сравнительная оценка результатов портокавальных анастомозов и прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени и портальной гипертензией // Ак-

туальные проблемы соврем. хирургии: Тез. межд. хирург. конгресса. – М., 2003. – 21 с.

Мизандари М. Комплексная лучевая диагностика диффузной патологии печени (жировой гепатоз, хронический гепатит, цирроз) / М. Мизандари, А. Мтва-радзе, О. Урушадзе и др. // Мед. визуализация. – 2002. – № 1. – С. 60–66.

Назыров Ф. Г., Акилов Х. А., Мансуров А. А. и др. Опыт лечения кровотечений из варикозного расширения вен пищевода и желудка при циррозе печени // Актуальные проблемы соврем. хирургии: Тез. межд. хирург. конгресса. – М., 2003. – 14 с.

Прозоров В. М. Прогноз эффективности и факторы риска эндоваскулярных вмешательств, направленных на коррекцию асцитического синдрома при циррозе печени: дис.... канд. мед. наук – СПб, 2000.

Ратников В. А. Примовист: необходимо и достаточно // Мед. виз. 2008. Спец. вып. – С. 235.

Ульрих Э. В., Королев М. П., Купатадзе Д. Д., Севрюгов Б. Л., Набоков В. В. Эндоскопическая склеротерапия в комплексном лечении портальной гипертензии у детей // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1992. – Т. 149. – № 7–8. – С. 67–70.

Aoki N., Kajiyama T., Beck J. R. et al. Decision analysis of prophylactic treatment for patients with high-risk esophageal varices // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 52, N 6. – P. 707–714.

Argonz J., Kravetz D., Suarez A. et al. Variceal band ligation and variceal band ligation plus sclerotherapy in the prevention of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients: A randomized, prospective and controlled trial // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – Vol. 51, N 2. – P. 157–163.

Aube C., Oberti F., Korali N. et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30, N 3. – P. 472–478.

Avgerinos A., Armonis A., Manolakopoulos S. et al. Endoscopic sclerotherapy plus propranolol versus propranolol alone in the primary prevention of bleeding in high risk cirrhotic patients with esophageal varices: A prospective multicenter randomized trial // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – Vol. 51, N 6. – P. 652–658.

Barish M. A. MR imaging of the hepatobiliary and pancreatic ducts // *Categorical course in diagnostic radiology: Body MR* / Ed. by S. M. McCarty. – Oak Brook, IL: S.n., 1999. – P. 59–66.

Basili S., Merli M., Ferro D. et al. Clotting activation after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 81, N 5. – P. 711–714.

Bellin M. F., Webb J., Van DerMolen A. et al. Safety of MR liver specific contrast media // *Eur. Radiol.* – 2005. – V. 15. – P. 1607–1614.

Bhargava D. K., Dasarathy S., Atmakuri S. P., Dwivedi M. Comparative efficacy of emergency endoscopic sclerotherapy for active variceal bleeding due

to cirrhosis of the liver, non-cirrhotic portal fibrosis and extrahepatic portal venous obstruction // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1990. – Vol. 5, N 4. – P. 432–437.

Bhasin D. K., Malhi N. J. S. Variceal bleeding and portal hypertension: Much to learn, much to explore // *Endoscopy.* – 2002. – Vol. 34, N 2. – P. 119–128.

Borzio M., Borzio F., Macchi R. et al. The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 20, N 1. – P. 117–21.

Calne R. Y. Immunological tolerance – the liver effect // *Immunol Rev.* – 2000. – Vol. 174. – P. 280–282.

Campo R., Brullet E., Montserrat A. et al. Prognostic factors of early mortality in the 1st episode of hemorrhage caused by esophageal varices // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 1996. – Vol. 88, N 6. – P. 395–399.

Capussotti L., Vergara V., Polastri R. et al. Liver function and encephalopathy after partial vs direct side-to-side portacaval shunt: A prospective randomized clinical trial // *Surgery.* – 2000. – Vol. 27, N 6. – P. 614–621.

Cheng Y. S., Pan S., Lien G. S. et al. Adjuvant sclerotherapy after ligation for the treatment of esophageal varices: A prospective, randomized long-term study // *Gastrointest Endosc.* – 2001. – Vol. 53, N 6. – P. 566–571.

Christensen E., Schlichting P., Fauerholdt L. et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis // *Hepatology.* – 1984. – V.4. – P. 430–435.

Condat B., Dusoleil A., Bernardeau M. et al. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: The role of manganese and treatment by endovascular occlusion of a porto-systemic shunt // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1999. – Vol. 23, N2. – P. 268–270.

Cristani A., Cioni G., Vignoli A. et al. Early diagnosis of hepatocarcinoma: Criteria for the performance of screening in patients with liver cirrhosis // *Recenti Prog. Med.* – 1991. – Vol. 82, N 7–8. – P. 394–396.

Dahlström N., Persson A., Albiin N. et al. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in healthy subjects // *Acta Radiol.* – 2007. – V. 48. – P. 362–368.

Denecke T., Rühl R., Hildebrandt B. et al. Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: Evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques // *Eur. Radiol.* – 2008. – V. 18. – P. 892–902.

Duvoux C. Epidemiologie et diagnostic des carcinomes hepatocellulaires sur cirrhose // *Ann. Chir.* – 1998. – Vol. 52, N 6. – P. 511–517.

Escorsell A., Banares R., Garcia-Pagan J. C. et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: A randomized controlled trial // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35, N 2. – P. 385–392.

Fargion S., Mandelli C., Piperno A. et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis // *Hepatology*. – 1992. – Vol.15, N 4. – P.655–659.

Farinati F., De Maria N., Marafin C. The prognostic factors and evolution of the quality of life in primary biliary cirrhosis // *Med. Clin. (Barc.)*. – 1990. – Vol. 41, N.12. – P. 490–494.

Farinati F., De Maria N., Marafin C. et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B // *Gut*. – 1991. – Vol. 41, N 12. – P. 294–298.

Farinati F., De Maria N., Marafin C. et al. Prognostic factors for long-term survival in cirrhotic patients after the first episode of liver decompensation // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 41, N 12. – P. 38–46.

Fonkalsrud E. W. Treatment of variceal hemorrhage in children // *The Surgical Clinics of North America*. – 1990. – Vol. 70, N 2 – P. 475–488.

Gaiani S., Bolondi L., Li Bassi S. et al. Prevalence of spontaneous hepatofugal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients // *Gastroenterology*. – 1991. – Vol. 100. – P. 1–8.

Ginres P., Quintero E., Arroyo V. et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors // *Hepatology*. – 1987. – Vol. 15, N 1. – P. 122–128.

Giovanoli O., Heim M., Terracciano L. et al. MRI of hepatic adenomatosis: initial observations with gadoxetic acid contrast agent in three patients // *Am. J. Roentgenol.* – 2008. – V. 190. – P. 290–293.

Goncalves M. E., Cardoso S. R., Maksoud J. G. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: Long-term results of a controlled prospective randomized trial // *J. Pediatr. Surg.* – 2000. – Vol. 35, N 3. – P. 401–405.

Gournay J., Masliah C., Martin T. et al. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, N 6. – P. 1239–1245.

Hahn P. F. Biliary system, pancreas, spleen and alimentary tract // *Magnetic resonance imaging* / Ed. by D. D. Stark, W. G. Bradley, Jr.-ed. – St. Louis etc.: Mosby, 1999. – Vol. 1. – P. 471–501

Hammerstingl R., Huppertz A., Breuer J. et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions // *Eur. Radiol.* – 2008. – V. 18. – P. 457–467.

Harry R., Wendon J. Management of variceal bleeding // *Current option in critical care*. – 2002. – Vol. 8. – P. 164–170.

Helmberger T., Ros P. Imaging of the liver and biliary tract // *Liver and biliary diseases*. – 2nd ed. – 1996. – P. 235–260.

Heverhagen J. T., Burbelko M., Schenck zu Schweinsberg T. et al. Secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: Value for the diagnosis of chronic pancreatitis // *Rofo*. – 2007. – V. 179. – P. 790–795.

Holzappel K., Breitwieser C., Prinz C. et al. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography using gadolinium-EOB-DTPA. Preliminary experience and clinical applications // Radiologe. – 2007. – V. 47. – P. 536–544.

Hou M. C., Chen W. C., Lin H. C. et al. A new «sandwich» method of combined endoscopic variceal ligation and sclerotherapy versus ligation alone in the treatment of esophageal variceal bleeding: a randomized trial // Gastrointest Endosc. – 2001. – Vol. 53, N 6. – P. 572–578.

Imazu H., Matsui T., Noguchi R. et al. Magnetic resonance angiography for monitoring prophylactic endoscopic treatment of high risk esophageal varices // Endoscopy. – 2000. – Vol. 32. – P. 766–772.

Imperiale T, Chalasani N: A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 802–807.

Jung G., Breuer J., Poll L. W. et al. Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma using the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA // Acta Radiol. – 2006. – V. 1. – P. 15–23.

Kahn D., Krige J. E., Terblanche J. et al. A 15-year experience of injection sclerotherapy in adult patients with extrahepatic portal venous obstruction // Ann. Surg. – 1994 – Vol. 219, N1. – P. 34–39.

Kalk H. Cirrhose und Narbenleber. – Stuttgart: Enke, 1957. – 162 s.

Kitano S., Baatar D., Bandoh T. et al. Transvenous sclerotherapy for huge esophagogastric varices using open injection sclerotherapy // Br. J. Surg. – 2000. – Vol. 87. – P. 926–930.

Kobayashi H., Puri P., O'Briain D. S. et al. Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis // J. Pediatr. Surg. – 1997. – Vol. 32., N 4. – P. 590–593.

Korula J. Ascites: Pathogenesis, characteristics, complication and treatment // Liver and biliary diseases. – Williams & Wilkins. – 1996. – P. 589–602.

Lo G. H., Lai K. H., Cheng J. S. et al. Prevalence of paraesophageal varices and gastric varices in patients achieving variceal obliteration by banding ligation and by injection sclerotherapy // Gastrointest Endosc. – 1999. – Vol. 49, N 4. – P. 428–436.

Lo G. H., Lai K. H., Cheng J. S. et al. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices // Hepatology. – 2001. – Vol. 33, N 5. – 1060–1064.

Lo G. H., Lai K. H., Cheng J. S. et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralofate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial // Hepatology. – 2000. – Vol. 32, N 3. – P. 461–465. Comment in: Hepatology. – 2000. – Vol. 32, N 3. – P. 660–662.

Luca A., D'Amico G., La Galla R. et al. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: Meta-analysis of randomized clinical trials // Radiology. – 1999. – Vol. 212, N 2. – P. 411–421.

Marek T. A. Gastrointestinal bleeding // *Endoscopy*. — 2001. — Vol. 33, N 11. — P. 920—929.

Marin D., Brancatelli G., Federle M. P. et al. Focal nodular hyperplasia: Typical and atypical MRI findings with emphasis on the use of contrast media // *Clin. Radiol.* — 2008. — V. 63. — P. 577—585.

Markiewicz W., Dadan H., Miegoc H. et al. Value of laparoscopy in the diagnosis of liver cirrhosis and chronic hepatitis // *Wiad. Lek.* — 1992. — Vol. 45., N 11—12. — P. 414—417.

Marmo R., Romano M., de Sio I. et al. Decision-making model for a non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis // *Ital. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 25, N 1. — P. 1—8.

Mayan H., Kantor R., Rimon U. et al. Fatal liver infarction after transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure // *Liver*. — 2001. — Vol. 21, N 5. — P. 361—364.

Mercado M. A., Orozco H., Ramirez-Cisneros F.J. et al. Diminished morbidity and mortality in portal hypertension surgery: relocation in the therapeutic armamentarium // *J. Gastrointest. Surg.* — 2001. — Vol. 5, N 5. — P. 499—502.

Merkel C., Bolognesi M., Sacerdoti D. et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32. — P. 930—934.

Merkel C., Marin R., Sacerdoti D. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 31, N 2. — P. 324—329.

Mitchel D. G. *Liver* // *Magnetic resonance imaging* / Ed. by D. D. Stark, W. G. Bradley, Jr. — 3rd ed. — St. Louis etc.: Mosby, 1999. — Vol. 1. — P. 439—470.

Morana G., Salviato E., Guarise A. Contrast agents for hepatic MRI // *Cancer Imaging*. 2007. — V. 7. — Spec. No. A. — P. 24—27.

Motomura M., Sakai T. Diagnosis of liver cirrhosis, laparoscopy, liver biopsy // *Nippon Rinsho*. — 1994. — Vol. 52, N 1. — P. 50—55.

Nakamura S., Mitsunaga A., Murata Y. et al. Endoscopic induction of mucosal fibrosis by argon plasma coagulation (APC) for esophageal varices: a prospective randomized trial of ligation plus APC vs. Ligation alone // *Endoscopy*. — 2001. — Vol. 33. — P. 210—215.

Narahara Y., Kanazawa H., Kawamata H. et al. A randomized clinical trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with endoscopic sclerotherapy in the long-term management of patients with cirrhosis after recent variceal hemorrhage // *Hepatol Res.* — 2001. — Vol. 21, N 3. — P. 189—198.

Nishida H., Giostra E., Spahr L. et al. Validation of color Doppler EUS for azygos blood flow measurement in patients with cirrhosis: application to the acute hemodynamic effects of somatostatin, octreotide, or placebo // *Gastrointest Endosc.* — 2001. — Vol. 54, N 1. — P. 24—30.

Orloff M. J., Orloff M. S., Girard B., Orloff S. L. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol. 194, N 6. – P. 717–728.

Orozco H., Mercado M. A. The evolution of portal hypertension surgery: lessons from 1000 operations and 50 years' experience // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135, N 12. – P. 1389–1393.

Papatheodoridis G. V., Goulis J., Leandro G. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30., N 3. – P. 612–622.

Paquet K. J., Lazar A. Zum Stellenwert von Kollateralisations- und Venensperroperationen bei der akuten Ösophagusvaricenblutung des Lebercirrhotikers // *Der Chirurg.* – 1995. – Bd. 66. – S. 582–587.

Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism // *Eur. J. Gastroenterology & Hepatology.* – 2001. – Vol. 13. – P. 317–323.

Pomier-Layrargues G., Villeneuve J. P., Deschenes M. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: A randomised trial // *Gut.* – 2001. – Vol. 48, N 3. – P. 390–396.

Prof. P. Dite (Co-Chairman, Czech Republic); Prof. D. Labrecque (Co-Chairman, USA); Prof. Michael Fried (Switzerland) et al. – Esophageal varices. // *World Gastroenterology Organization practice guideline.* – 2008 Jun. – Munich (Germany).

Qureshi W, Adler D. G., Davila R. et al. Standards of Practice Committee. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 62., N 5. – P. 651–655.

Rana S. S., Das K., Mukhopadhyay S. et al. Mesangial proliferative glomerulonephritis triggered by spleno-renal shunt in a cirrhotic patient // *J. Assoc. Physicians India.* – 2002. – Vol. 50. – P. 266–267.

Rosemurgy A. S., Serafini F. M., Zweibel B. R. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial // *J. Gastrointest Surg.* – 2000. – Vol. 4, N 6. – P. 589–597.

Rossle M. Der transjugulare intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) – Indikationen und Ergebnisse // *Ztsch. für Gastroenterologie.* – 1997. – 35. – S. 505–515.

Rossle M. Deibert P., Haag G. et al. Randomized trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1043–1049.

Ryeon H. K., Kim S. H., Kim J. Y. et al. Quantitative evaluation of liver function with MRI using Gd-EOB-DTPA // *Korean J. Radiol.* – 2004. – V. 5. – P. 231–239.

Saito K., Kotake F., Ito N. et al. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase // *Magn. Reson. Med. Sci.* – 2005. – Vol. 4. – P. 1–9.

Sarin S. K., Jain A. K., Jain M., Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, N 11. – P. 2930–2931.

Sauerbruch T., Kleber G. Upper gastrointestinal endoscopy in patients with portal hypertension // *Endoscopy.* – 1992. – Vol. 24. – P. 45–51.

Seewald S., Seitz U., Yang A. M., Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: still a therapeutic challenge? // *Endoscopy.* – 2001. – Vol. 33, N 2. – P. 126–139.

Sekido H., Matsuo K., Takeda K. et al. Severe fatty change of the graft liver caused by a portosystemic shunt of mesenteric varices // *Transpl. Int.* – 2002. – Vol. 15, N 5 – P. 259–262.

Simonovsky V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface // *Br. J. Radiol.* – 1999. – Vol. 72, N 853. – P. 29–34.

Singh P., Pooran N., Indaram A., Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, N 3. – P. 623–629.

Sivri B., Oksuzoglu G., Bayraktar Y., Kayhan B. A prospective randomized trial from Turkey comparing octreotide versus injection sclerotherapy in acute variceal bleeding // *Hepatogastroenterology.* – 2000. – Vol. 47, N 31. – P. 168–173.

Soehendra N., Binmoeller K., Seifert H., Schreiber H. W. Praxis der therapeutischen Endoskopie. – Stuttgart; New York: Thime, 1997. – 214 S.

Starzl T. E. The „privileged“ liver and hepatic tolerogenicity // *Liver Transpl.* – 2001. – Vol. 7, N 10. – P. 918–920.

Thompson C. A. Contrast agent approved for liver imaging // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* – 2008. – V. 65. – P. 1490.

Urbain D., Reding P., Georges B. et al. The clinical value of 201Tl per rectum scintigraphy in the work-up of patients with alcoholic liver disease // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1986. – Vol. 12, N 5–6. – P. 267–270.

Villanueva C., Minana J., Ortiz J. et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, N 9. – P. 647–655.

Flavianos P., Westaby D. Management of acute variceal haemorrhage // *Eur. J. of gastroenterology & hepatology.* – 2001. – Vol. 13. – P. 335–342.

Wang M. Q., Dake M. D., Cui Z. P. et al. Portal-systemic myelopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: report of four cases // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2001. – Vol. 12, N 7. – P. 879–881.

Wang J. Y., Liu H. Y., Zhu W. N. et al. An analysis of prognostic factors in cirrhosis // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 1989. – Vol. 15, N. 4. – P. 266–272.

Westaby D., Melia W. M., Macdougall B. R. et al. Injection sclerotherapy for oesophageal varices: A prospective randomised trial of different treatment schedules // *Gut*. – 1984. – Vol. 25, N 2. – P. 9–32.

Zech C. J., Grazioli L., Breuer J. et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial // *Invest. Radiol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 504–511.

Zimmerer J., Tittor W. Diagnose alkoholtoxischer Leberzirrhosen durch indirekte Pfortaderdruckmessung und Lebervenenographie // *Z. Gastroenterol.* – 1992. – Bd. 30, N 4. – S. 255–261.

