

Осложнения цирроза печени: диагностика и лечение в свете современных рекомендаций



**профессор 2-кафедры (терапии усовершенствования врачей)
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,
д.м.н. Кравчук Юрий Алексеевич
Санкт-Петербург, 2018**

Заведующий кафедрой Главный гастроэнтеролог МО РФ д.м.н. профессор Гриневич В.Б.

Цирроз печени

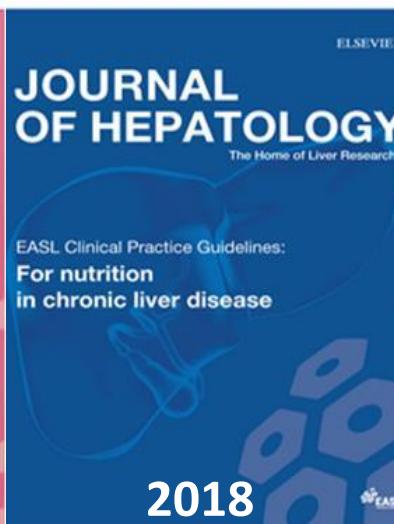
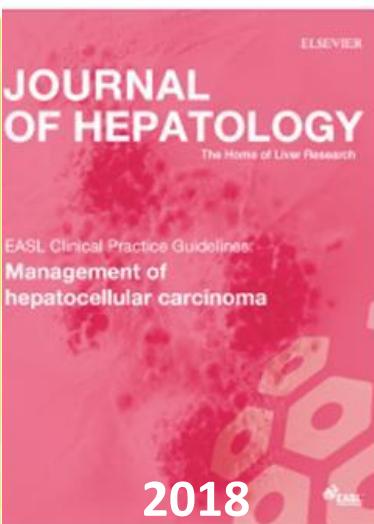
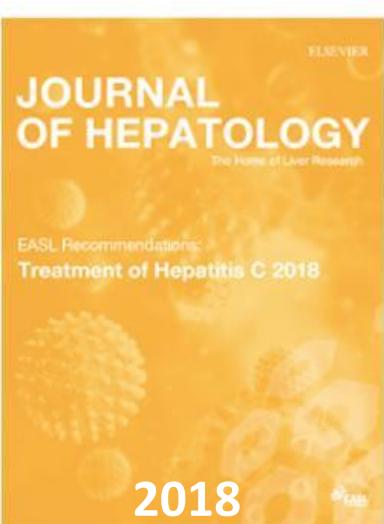
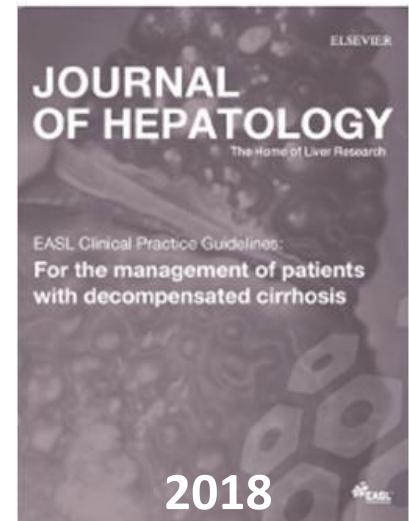
- хроническое полииатиологическое диффузное прогрессирующее заболевание,
- протекающее с поражением паренхиматозной и интерстициальной ткани органа с некрозом и дистрофией печеночных клеток, узловой регенерацией и диффузным разрастанием соединительной ткани, **нарушением архитектоники органа** и
- развитием той или иной степени **недостаточности функции печени**.
- формированием **осложнений**: асцит, рефрактерный асцит, гипонатриемия, желудочно-кишечные кровотечения, бактериальные инфекции, острая почечная недостаточность, гепаторенальный синдром, острая-хроническая печеночная недостаточность, относительная надпочечниковая недостаточность, цирротическая кардиомиопатия, гепатопульмональный синдром и портальная гипертензия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Lee S.S., Moreau R. **Cirrhosis: A Practical Guide to Management.** – New York, WileyBlackwell. – 2015. – 352 р.

Лечение осложнений цирроза печени. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени / под ред. академика РАН В.Т. Ивашкина. – М. – 2015 г.

Angeli, Paolo et al. **EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.**
Journal of Hepatology 2018, Volume 69 , Issue 2 , 406 - 460



Актуальность

- Цирроз характеризуется **латентным малосимптомным течением** до этапа увеличения портального давления и ухудшения функции печени.
- В бессимптомной фазе заболевания (компенсированный цирроз), пациенты **могут иметь хорошее качество жизни**, и заболевание может прогрессировать незамеченным в течение нескольких лет.
- **Декомпенсация** отмечена развитием явных клинических признаков, наиболее частыми из которых являются **асцит, кровотечение, энцефалопатия и желтуха**.
- После первого появления любого из них заболевание обычно **прогрессирует быстрее до летального исхода или трансплантации печени**.
- Прогрессирование декомпенсированного заболевания может быть дополнительно **ускорено путем развития других осложнений**, таких как повторное кровотечение, острые почечные недостаточности с или без признаков гепаторенального синдрома, гепато-легочный синдром, портолегочная гипертензия, цирротическая кардиомиопатия и бактериальные инфекции.

Патофизиология декомпенсированного цирроза печени

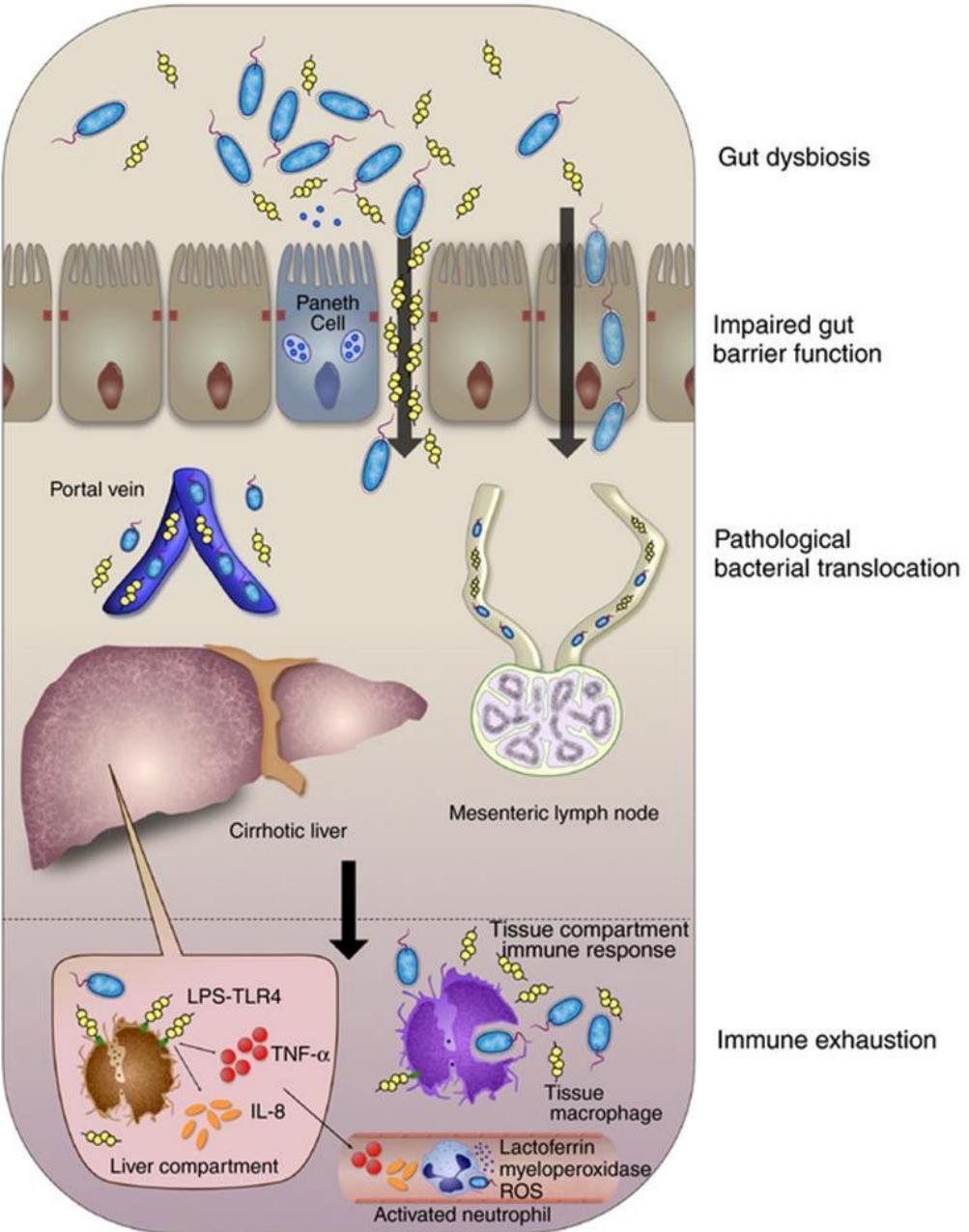
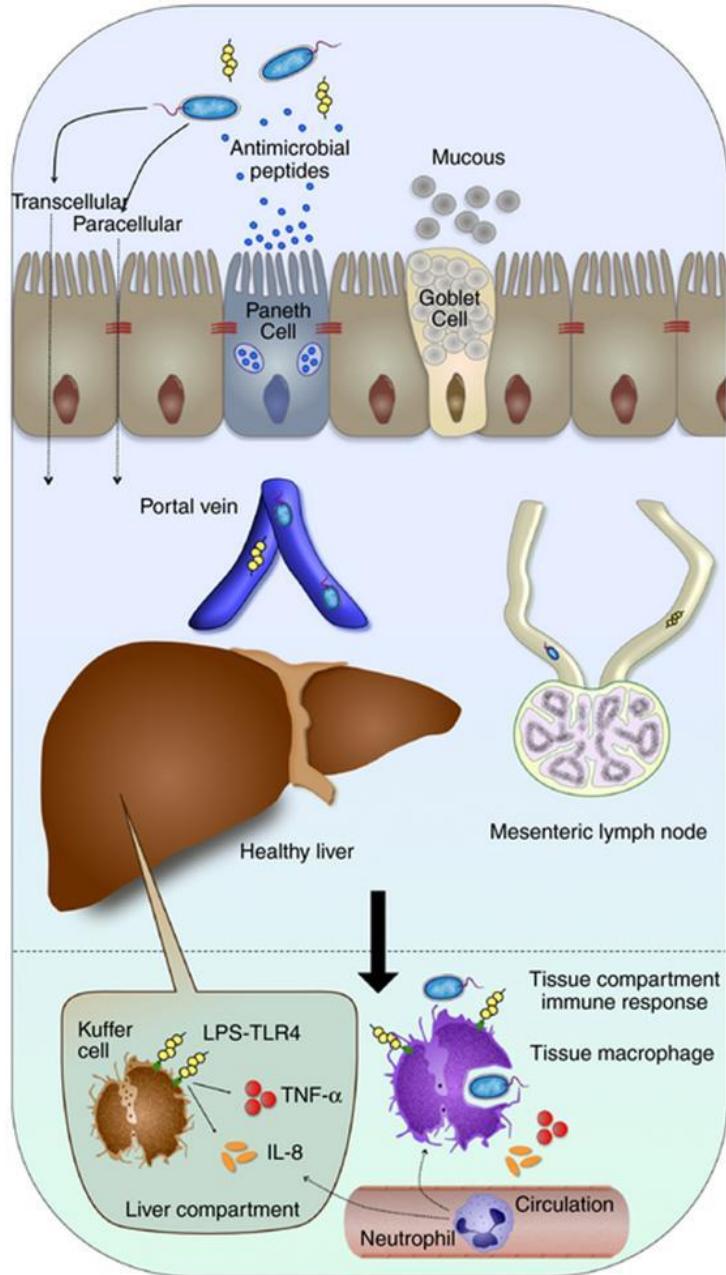
- Переход от компенсированного к декомпенсированному циррозу происходит со **скоростью 5-7% в год.**
- Как только произошла декомпенсация, цирроз становится **системным заболеванием с дисфункцией многих организмов / систем.**
- Пациенты становятся **очень восприимчивыми к бактериальным инфекциям** из-за сложной, связанной с циррозом, иммунной дисфункции, которая включает как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Инфекции связаны с прогрессированием печеночной недостаточности и высокой смертностью.
- Декомпенсация представляет собой прогностический порог: средняя выживаемость снижается **с более чем 12 лет для компенсированного цирроза до двух лет для декомпенсированного.**

Патофизиология декомпенсированного цирроза печени

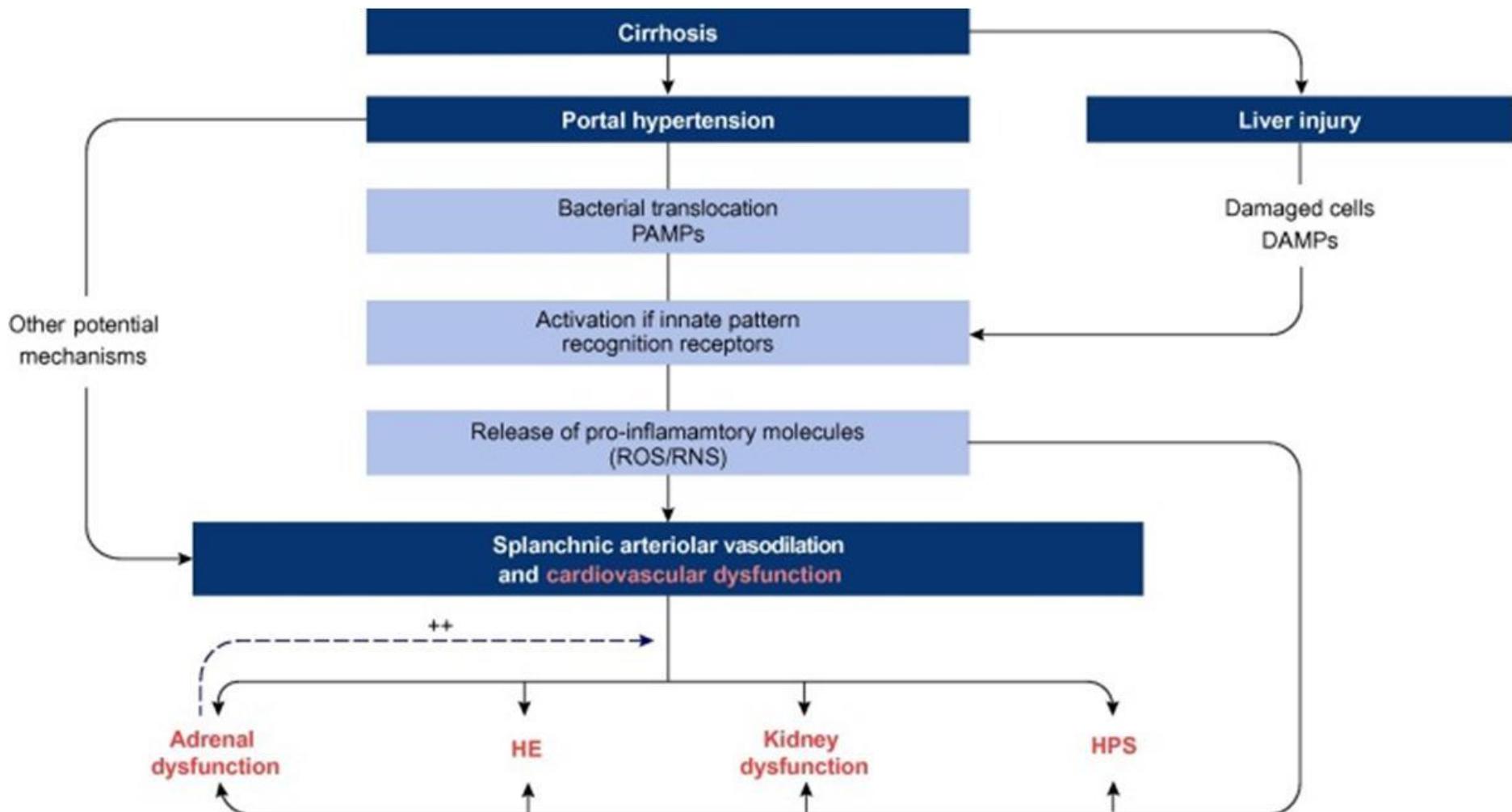
- Клинические проявления декомпенсированного цирроза являются следствием **гипердинамического циркуляторного синдрома** из-за периферической **висцеральной артериальной вазодилатации**. Уменьшается эффективная волемия, что приводит к гипоперфузии периферических органов, особенно почек.
- **Сниженная эффективная волемия** приводит к активации вазоконстрикторов и механизмов сохранения воды и натрия, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатическая нервная система и секреция аргинин-вазопрессина.
- Происходит **почечная задержка натрия и воды**, приводящая к образованию асцита и ГРС.
- Другие проявления, связанные с гемодинамическими нарушениями, включают ГРС, повышенную восприимчивость к шоку и снижение сердечно-сосудистой реакции на физиологические и фармакологические вазоконстрикторные стимулы.

Патофизиология декомпенсированного цирроза печени

- Последующие исследования показали, что **сердечная дисфункция**, вызванная цирротической КМП, также участвует в патогенезе эффективной гиповолемии, препятствуя увеличению сердечного выброса, достаточного для удовлетворения потребностей системного кровообращения.
- Молекулярными механизмами, ответственными за артериальную вазодилатацию, являются усиленная **эндотелиальная продукция сосудорасширяющих веществ** (оксид азота, окись углерода, простациклин и эндоканнабиноиды), а **также состояние хронического системного воспаления** (увеличение циркулирующих уровней провоспалительных цитокинов и хемокинов).
- ХСВ вызвано системным распространением бактерий и бактериальных продуктов, называемых **патогенными молекулярными структурами** (PAMPs), в результате избыточной бактериальной транслокации на фоне изменений в микробиоме и повышения проницаемости кишечника. Подобную роль играют и другие молекулы, называемые связанными с **повреждением молекулярными структурами** (DAMP), высвобождаемые больной печенью из-за локального воспаления и апоптоза и некроза клеток.
- PAMPs и DAMP связываются с врожденными рецепторами распознавания иммунных клеток, которые после активации продукции и выделения провоспалительные молекулы вместе с реактогенными формами кислорода и азота.
- Этот каскад событий способствует развитию дисфункции кровообращения и полиорганной недостаточности.



The new theory on the development of complications and organ failure/s in patients with cirrhosis



DAMP, damage-associated molecular pattern; HE, hepatic encephalopathy; HPS, hepatopulmonary syndrome; PAMP, pathogen-associated molecular pattern; RNS, reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species.

Angeli, Paolo et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology 2018, Volume 69 , Issue 2 , 406 - 460

Ведение пациентов с декомпенсированным циррозом

- В идеальном случае стратегия лечения пациентов с декомпенсированным циррозом должна основываться на **предотвращении прогрессирования цироза** (т.е. дальнейшей декомпенсации), а не на лечении осложнений по мере их возникновения.
- Лечение декомпенсированного цироза должно быть **направлено прежде всего на патологические изменения в печени с целью восстановления целостности печеночной архитектоники путем подавления воспаления, регрессии фиброза, регуляции портального и артериального кровотока и нормализации числа и функции клеток.**
- **К сожалению, такого лечения в настоящее время не существует.**
- Первым подходом является **подавление этиологического фактора** (факторов), вызвавшего воспаление печени и развитие цироза.
- Второй подход основан на **коррекции ключевых факторов патогенеза декомпенсации и прогрессирования цироза.**

Подавления этиологического фактора декомпенсированного цирроза

- Является важным краеугольным камнем в лечении цироза.
- Результаты у пациентов с декомпенсированным циррозом менее эффективны и зависят от фактического статуса заболевания печени во время элиминации этиологического фактора повреждения печени.

Воздействие на ключевые звенья патогенеза в профилактике прогрессирования цирроза

- Коррекция нарушенного микробиома и уменьшение бактериальной транслокации (рифаксимин, норфлоксацин);
- Улучшение нарушенной функции кровообращения (длительное введение альбумина);
- Лечение хронического системного воспаления;
- Коррекция портальной гипертензии.

Перспективы

- Лечение **статинами** с помощью их плеотропных эффектов уменьшает портальную гипертензию и улучшает выживаемость у пациентов с повышенным циррозом. Эти замечательные эффекты требуют подтверждения в будущих исследованиях.
- В небольшом РКИ 12-месячный курс **эноксапарина** был безопасен и эффективен в профилактике тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом 7-10 баллов по Child-Pugh.
- Эноксапарин, по-видимому, задерживал возникновение печеночной декомпенсации и улучшал выживаемость, предполагая, что как PVT, так и декомпенсация могут быть связаны с ухудшением портальной гипертензии и последующим прогрессирующим повреждением слизистой оболочки кишечника.

Перспективы

- В 2010 году было показано, что лечение **пентоксифиллином** значительно снижает риск осложнений, связанных с печенью, по сравнению с плацебо в РКИ пациентов с прогрессирующим циррозом. Предотвращение этих осложнений, включая бактериальные инфекции, почечную недостаточность и печеночную энцефалопатию, вероятно, связано с тем, что пентоксифиллин предотвращает кишечную БТ и, следовательно, развитие системного воспаления.
- Некоторые исследования показали, что лечение **пропранололом** не только эффективно снижает портальную гипертензию и, следовательно, риск кровотечения из варикозного расширения, но также снижает риск других осложнений цирроза, связанных с портальной гипертензией, таких как асцит, ГРС, СБП, и печеночная энцефалопатия.

Асцит

- Асцит является **наиболее распространенной формой декомпенсации** при цирозе (развивается у 5-10% пациентов с компенсированным циррозом в год)
- **Задержка натрия** почками за счет активации натрий-удерживающих систем (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатическая нервная система).
- Формирующийся положительный баланс жидкости в конечном итоге приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости.
- Сниженная эффективная волемия, вторичная по отношению к висцеральной артериальной вазодилатации, является основным определяющим фактором этих изменений
- Изменения работы почек, вызванные системным воспалением, также играют определенную роль, особенно на самых продвинутых стадиях цироза.
- Портальная гипертензия действует как разделительный фактор увеличенного объема внеклеточной жидкости.

Асцит

- Возникновение асцита ухудшает работоспособность пациента и социальную адаптацию, часто приводит к госпитализации, требует длительного лечения и является прямой причиной дальнейших осложнений, таких как СПБ, рестриктивная дыхательная дисфункция или абдоминальные грыжи.
- Появление асцита свидетельствует о неблагоприятном прогнозе: пятилетняя выживаемость снижается с 80% у компенсированных пациентов до 30% у пациентов с декомпенсированным циррозом и асцитом.



Обследование пациентов с асцитом

- Цирроз является основной причиной асцита в западном мире (80% случаев).
- Остальные случаи - злокачественные новообразования, сердечная недостаточность, туберкулез, болезнь поджелудочной железы или другие более редкие заболевания.
- Анамнез заболевания, физическое обследование, абдоминальное ультразвуковое исследование и лабораторную оценку функций печени и почек, электролитов сыворотки и мочи, а также анализ асцитической жидкости.
- Асцит, который повторяется, по крайней мере, **три раза в течение 12-месячного периода**, несмотря на диетическое ограничение натрия и адекватную диуретическую терапию, определяется как **рецидивирующий**.

Классификация асцита по IAC:

- I степень – жидкость определяется только при УЗИ
 - II – симметричное увеличение живота
 - III – напряженный асцит
-

Обследование пациентов с асцитом

- Диагностический паракентез показан у всех пациентов с вновь выявленным асцитом 2 или 3 степени и у тех, кто госпитализирован из-за любого осложнения цирроза.
- Следует всегда оценивать количество нейтрофилов, общую концентрацию белка и альбумина и проводить культуральное исследование.
- Количество **нейтрофилов выше 250 клеток / мкл** обозначает СБП.
- Общая концентрация белка <1,5 г/дл - фактор риска СБП.
- Расчет градиента альбумина сыворотка/асцит (SAAG): $SAAG \geq 1,1$ г/дл указывает на то, что портальная гипертензия участвует в формировании асцита с точностью около 97%.
- Определение **ацетилированного холестерина** с последующей цитологией и исследованием РЭА в образцах, когда концентрация холестерина превышает 45 мг/дл – метод дифференциального диагноза между злокачественным и незлокачественным асцитом.

Исследование асцитической жидкости

Обязательные:

- Количество лейкоцитов (нейтрофилов)
- Концентрация альбумина
- Концентрация общего белка
- Посев на микрофлору (у постели больного)

Дополнительные:

- Определение амилазы (панкреатит / перфорация кишечника)
- Определение глюкозы и ЛДГ (вторичный перитонит)
- Цитология (атипичные клетки)
- Повышенный билирубин (перфорация желчного протока / кишечника)

Дифференциальная диагностика асцитов (по Scholmerich J.).

Портальный
асцит

< 2,5	Белок (г/дл)	> 3,0
< 500	Количество клеток (мм^3)	> 500
< 45	Холестерин (мг/дл)	< 45
< 7,5	Фибронектин (мг/дл)	> 7,5
< 225	ЛДГ (ед/л)	> 225

Злокачественный
асцит

Инфицированный
асцит

> 45 < 1 < 4,5 > 10 > 2,5 > 250 > 200 - +	Клеточный состав (полиморфноядерные, мононуклеарные) +	
	Холестерин (мг/дл)	
	Соотношение глюкозы (сыворотка/АЖ)	> 1
	Лактат (ммоль/л)	> 4,5
	Фибронектин	< 10
	СЕА (нг/мл)	
	α_1 -антитрипсин	
	Ферритин (мг/дл)	
Бактериология +		
Цитология -		

Амилаза↑, липаза↑
Амилаза: АЖ/сыворотки >1

Панкреатогенный асцит

Лечение осложнений цирроза печени. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени / под ред. академика РАН В.Т. Ивашкина. – М. – 2014г.

Сывороточно-асцитический градиент альбумина

СААГ = альбумин сыворотки – альбумин АЖ

СААГ коррелирует со степенью портальной гипертензии

Значения СААГ 1,1 г/дл и больше в 80 % случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита

Градиент \geq 1,1 г/дл (портальная гипертензия)	Градиент < 1,1 г/дл
Цирроз печени	Карциноматоз брюшины
Алкогольный гепатит	Туберкулезный перитонит
Сердечная недостаточность	Панкреатический асцит
Тромбоз portalной вены	Билиарный асцит
Синдром Бадда-Киари	Нефротический синдром
Метастазы в печень	Серозит

Прогноз пациентов с асцитом

- Развитие асцита у пациентов с циррозом связано с плохим прогнозом, так как **однолетняя и двухлетняя смертность у них составляет около 40 и 50%** соответственно.
- Пациенты с асцитом (2-3 степени), как правило, должны рассматриваться для направления на трансплантацию печени.
- Гипонатриемия, низкое артериальное давление, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и низкая почечная экскреция натрия являются **независимыми предикторами смертности при циррозе с асцитом**.
- Эти параметры не включены в показатель Child-Pugh, и только креатинин сыворотки, который завышает СКФ при циррозе, включен в систему MELD
- Поэтому наиболее часто используемые прогностические оценки могут недооценивать риск смертности у пациентов с асцитом.

Лечение неосложненного асцита

- Асцит является неосложненным, когда он не инфицирован, не рефрактерен, не связан с ГРС
- 1 степень или минимальный асцит
- Нет данных об эволюции асцита 1-го класса, и не известно, изменяет ли его лечение его течение.
- 2 степень или умеренный асцит
- Пациенты, у которых развивается асцит 2-го класса, не требуют госпитализации, если не присутствуют другие осложнения. У них есть положительный баланс натрия, который можно исправить, уменьшив потребление натрия с пищей и увеличив почечную экскрецию натрия с помощью диуретиков.
- Несмотря на то, что вертикальная поза благоприятствует реабсорбции почечного натрия и ослабляет реакцию на диуретики, нет доказательств того, что длительное поддержание положения на спине облегчает лечение асцита.

Ограничение потребления натрия

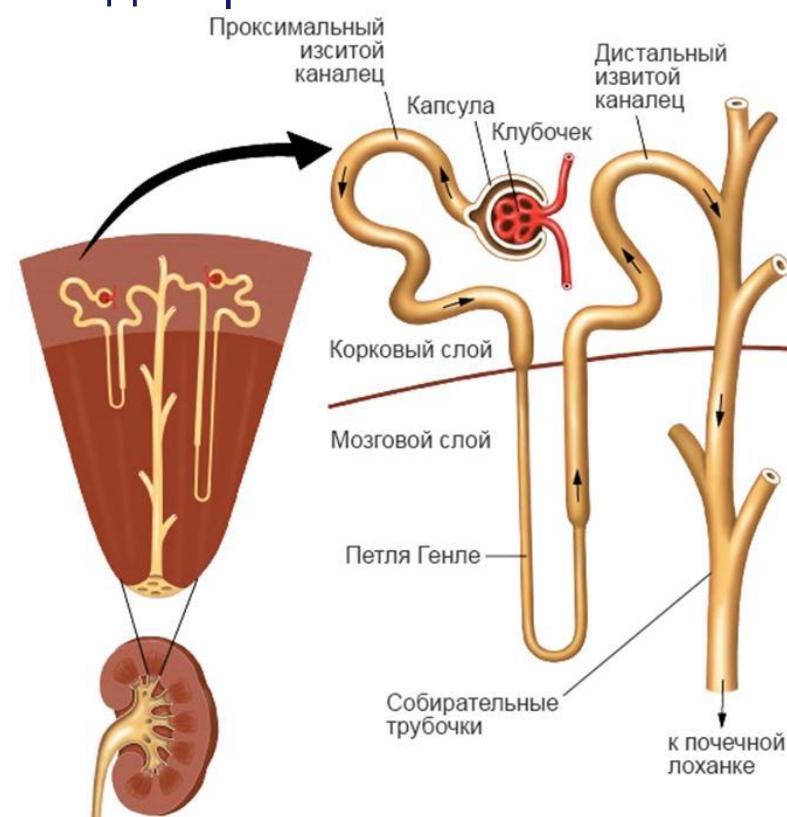
- Профилактическое использование солевых ограничений у пациентов, у которых никогда не было асцита, не подтверждается доказательствами.
- Диетическое ограничение натрия может привести к разрешению асцита примерно у 10% больных, особенно при первом эпизоде асцита.
- Экстремальное ограничение натрия способствует развитию гипонатриемии и почечной недостаточности.
- У пациентов с умеренным неосложненным асцитом рекомендуется умеренное ограничение приема натрия (**80-120 ммоль / день, что соответствует 4,6-6,9 г соли**). Также рекомендуется адекватное обучение пациентов по питанию.
- Следует избегать диет с очень низким содержанием натрия (менее 40 ммоль/день), поскольку они способствуют осложнениям, вызванным диуретиком, и могут угрожать статусу питания пациента.

Диуретики

- Ни диуретики, ни парacentез большого объема не связаны с выживанием, поскольку они действуют ниже места формирования патофизиологического каскада, являясь симптоматической терапией.
- Отрицательный баланс жидкости, вызванный диуретиками, должен приводить к потере массы тела **не более 0,5 кг/день** у пациентов **без периферических отеков и 1 кг/день при их наличии**, чтобы избежать уменьшения объема плазмы, что в конечном итоге приводит к почечной недостаточности и гипонатриемии.
- Так как вторичный гиперальдостеронизм играет ключевую роль в почечной задержке натрия у пациентов с циррозом, анти-минералокортикоидные препараты (**спиронолактон**, канренон или К-канренонит) представляет собой основу в медикаментозной терапии асцита.

Диуретики

- Активированный патологический механизм альдостерона, который включает взаимодействие с цитозольным рецептором и, следовательно, ядерным рецептором, должен быть остановлен до появления натриуретического эффекта. Поэтому дозу этих препаратов **не следует увеличивать раньше, чем через 72 часа.** 400 мг/сут - максимальная рекомендуемая дозировка.
- **Амилорид** – диуретик, действующий на дистальные канальца, менее эффективен, чем антиминералокортикоиды, и его следует применять только у пациентов, у которых развиваются серьезные побочные эффекты с антагонистами альдостерона.



Рекомендации по диуретической терапии

- Пациенты с первым эпизодом асцита 2-го степени (средний) должны получать только антиминералокортикоидный препарат, начиная со 100 мг/день, с постепенным увеличением каждые 72 часа (с шагом 100 мг) до максимум 400 мг/день, если есть нет ответа на более низкие дозы (I; 1).
- У пациентов, которые не реагируют на антиминералокортикоиды (уменьшение массы тела менее 2 кг/неделю), или при развитии гиперкалиемии, следует добавлять фуросемид возрастающей ступенчатой дозе от 40 мг/сут до 160 мг/день максимум (с шагом 40 мг) (I; 1).
- Пациентов с многолетним или рецидивирующим асцитом следует лечить комбинацией антиминералокоидного лекарственного средства и фуросемида, дозу которого следует увеличивать последовательно в соответствии с ответом (I; 1).
- Торасемид может назначаться у пациентов с слабым ответом на фуросемид (I; 2).

Рекомендации по диуретической терапии

- Во время диуретической терапии рекомендуется максимальная потеря веса 0,5 кг/день у пациентов без периферических отеков и 1 кг/день у пациентов с отеками (II-2; 1).
- Как только асцит в значительной степени разрешится, дозу диуретиков следует снизить до минимальной эффективной дозы (III; 1).
- В первые недели лечения пациенты должны проходить частый клинический и биохимический мониторинг, особенно при первой манифестации (I; 1).
- У пациентов с геморрагическими поражениями ЖКТ, почечной недостаточностью, печеночной энцефалопатией, гипонатриемией или изменениями концентрации калия в сыворотке эти нарушения следует корректировать до начала диуретической терапии (III; 1).
- У этих пациентов должно быть осторожное начало диуретической терапии и частые клинические и биохимические оценки (III; 1).

Рекомендации по диуретической терапии

- Мочегонная терапия обычно не рекомендуется пациентам с персистирующей печеночной энцефалопатией (III; 1).
- Диуретики следует прекратить, если развивается тяжелая гипонатриемия (концентрация натрия в сыворотке <125 ммоль / л), ОПН, ухудшение печеночной энцефалопатии или мышечные судороги (III; 1).
- Фуросемид следует прекратить при возникновении тяжелой гипокалиемии (<3 ммоль / л).
- Антиминералокортикоиды следует прекратить при возникновении тяжелой гиперкалиемии (> 6 ммоль / л) (III; 1).
- Введение альбумина или баклофена (10 мг / день с еженедельным увеличением 10 мг / день до 30 мг / сут) рекомендуется пациентам с мышечными судорогами(I; 1).

Напряженный асцит (3 степени)

- **Парацентез большого объема** – терапия первой линии у таких пациентов, асцит должен быть полностью удален за один сеанс (I; 1).
- LVP должен сочетаться с увеличением объема плазмы, чтобы предотвратить гемодинамические нарушения PPCD (I; 1).
- У пациентов, перенесших LVP более 5 л асцита, увеличение объема плазмы должно проводиться путем введения альбумина (8 г / л асцита), а не других плазмозаменителей (I, 1).
- У пациентов, перенесших LVP менее 5 л асцита, риск развития PPCD является низким. Тем не менее, принято считать, что этих пациентов все равно следует лечить альбумином (III; 1).
- После LVP пациенты должны получать минимальную дозу диуретиков, необходимых для предотвращения повторного накопления асцита (I; 1).
- При необходимости LVP следует также выполнять у пациентов с ОПН или СБП

Противопоказания к парacentезу

- Некомплаентный пациент
- Инфекция кожи живота на предлагаемых пункционных участках
- Беременность
- Выраженная коагулопатия (ускоренный фибринолиз или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция)
- Выраженный метеоризм

Препараты, противопоказаны пациентам с асцитом

- **НПВС** ингибируют синтез простагландина в почках, они не должны использоваться у пациентов с циррозом и асцитом, где усиленный сосудорасширяющий синтез простагландина противодействует почечным вазоконстрикторным эффектам ангиотензина II. Их использование может привести к острой почечной недостаточности, гипонатриемии и резистентности к мочегонным.
- По-видимому, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 не влияют на функцию почек и реакцию на диуретики у пациентов с асцитом.
- Пациенты с асцитом также особенно чувствительны к почечному вазоконстрикторному эффекту эндогенного **аденозина**, **дипиридамол** может вызывать заметное снижение перфузии почек.

Препараты, противопоказаны пациентам с асцитом

- Сохранение адекватного артериального давления при циррозе с асцитом обеспечивается активацией эндогенных вазоконстрикторных систем.
- Поэтому, **ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов ангиотензина II рецепторов, и α_1 -адренорецепторов** следует избегать, так как они могут вызвать артериальную гипотензию и снижение функции почек.
- **Аминогликозидов** следует избегать при лечении бактериальных инфекций, за исключением конкретных случаев, поскольку они связаны с высокой частотой нефротоксичности.
- Несмотря на то, что цирроз с асцитом и сохраняющаяся почечная дисфункция не являются факторами риска почечной недостаточности, вызванной **контрастными веществами**, это не может быть исключено у пациентов с нарушенной функцией почек. Профилактика – увеличение объема плазмы с помощью солевого раствора.

Рефрактерный асцит

- Диагноз рефрактерного асцита зависит от оценки ответа асцита на диуретическую терапию и ограничение соли.
- Такая оценка должна проводиться у стабильных пациентов без связанных с асцитом осложнений, таких как кровотечение или инфекция, после подтверждения соответствия пациента лечению (III; 1).
- Пациенты с рефрактерным асцитом должны оцениваться как кандидаты на пересадку печени (III; 1).

Определение и диагностические критерии рефрактерного асцита при циррозе

Диуретик-резистентный асцит	Асциты, которые не могут быть удалены или ранний рецидив которых невозможно предотвратить из-за отсутствия ответа на ограничение натрия и диуретическое лечение
Диуретик-неподдающийся асцит	Асциты, которые не могут быть удалены или ранний рецидив которых невозможно предотвратить из-за развития диуретик-индуцированных осложнений, которые препятствуют использованию эффективной дозы диуретиков

Определение и диагностические критерии рефрактерного асцита при циррозе

Диагностические критерии

Продолжительность лечения	Пациенты должны проходить интенсивную диуретическую терапию (спиронолактон 400 мг/сут и фуросемид в дозе 160 мг/сут) в течение как минимум одной недели и на диете с ограничением соли, составляющей менее 90 ммоль/день
Отсутствие ответа	Средняя потеря веса <0,8 кг в течение четырех дней и экскреция натрия меньше, чем потребление натрия
Ранний рецидив асцита	Возникновение асцита 2 или 3 класса в течение четырех недель после инициального удаления асцита
Диуретик-индуцированные осложнения	<p>Диуретик-индуцированная печеночная энцефалопатия – развитие энцефалопатии в отсутствие любого другого потенцирующего фактора</p> <p>Диуретик-индуцированная почечная недостаточность - увеличение креатинина сыворотки на > 100% до значения > 2 мг / дл (177 мкмоль / л) у пациентов с асцитом, отвечающим на лечение</p> <p>Гипонатриемия, индуцированная диуретиком, определяется как снижение натрия на > 10 ммоль / л до сывороточного натрия <125 ммоль / л</p> <p>Диуретик-индуцированная гипо- или гиперкалиемия определяется как изменение содержания калия в сыворотке до <3 ммоль / л или > 6 ммоль / л, несмотря на соответствующие меры</p> <p>Выраженные мышечные судороги</p>

Лечение рефрактерного асцита

- Повторяющийся LVP + альбумин (8 г/л удаленного асцита) рекомендуется в качестве первой линии лечения рефрактерного асцита (I; 1).
- Диуретики следует прекратить у пациентов с рефрактерным асцитом, которые не выделяют > 30 ммоль/день натрия при диуретическом лечении (III; 1).
- Несмотря на наличие спорных данных об использовании NSBB в рефрактерных асцитах, следует проявлять осторожность при тяжелых или рефрактерных асцитах. Следует избегать высоких доз NSBB (т.е. пропранолол > 80 мг/сут) (II-2; 1). В настоящее время использование карведилола не может быть рекомендовано (I; 2).
- Пациенты с рефрактерным или рецидивирующим асцитом (I; 1) или те, для которых парacentез неэффективен (например, из-за наличия локализованного асцита), должны оцениваться для введения TIPS (III; 1).
- TIPS рекомендуется пациентам с рецидивирующим асцитом (I; 1), так как улучшает выживаемость (I; 1) и у пациентов с рефрактерным асцитом, поскольку улучшает контроль над асцитом (I; 1).

Лечение рефрактерного асцита

- Рекомендуется использовать стенты с малым диаметром с покрытием у пациентов, чтобы снизить риск дисфункции TIPS и печеночной энцефалопатии у лиц с высоким риском развития печеночной энцефалопатии (I; 1).
- Диуретики и ограничение соли следует продолжать после введения TIPS вплоть до разрешения асцита (II-2; 1), а также тщательного клинического наблюдения (III, 1).
- Тщательный отбор пациентов для плановой постановки TIPS имеет решающее значение, равно как и опыт центра, выполняющего эту процедуру. TIPS не рекомендуется пациентам с билирубином в сыворотке > 3 мг/дл и количеством тромбоцитов ниже $75 \times 10^9/\text{л}$, текущей степенью печеночной энцефалопатии ≥ 2 или хронической печеночной энцефалопатией, сопутствующей активной инфекцией, прогрессирующей почечной недостаточностью, тяжелой систолической или диастолической дисфункцией, или легочной гипертензии (III; 1).
- В настоящее время добавление клонидина или мидодрина в диуретическую терапию нельзя рекомендовать (III; 1).
- Имплантация Alfapump® у пациентов с рефрактерным асцитом, не поддающимся введению TIPS, предлагается в опытных центрах (I; 2).

As ascites is moved continually, the patient's abdomen remains flat

alfa pump



How it Works

The pump activates. If no ascites is present or if the bladder is full, the pump will skip a cycle

Fluid enters the peritoneal catheter and is moved via the pump into the bladder

A small amount of ascites is moved during each pump cycle

Печеночный гидроторакс

- Пациенты с гидротораксом должны оцениваться для трансплантации печени (III; 1).
- Перед диагностикой печеночного гидроторакса (III; 1) следует исключить сердечно-легочную и первичное заболевание плевры. Диагностический торакоцентез следует выполнять особенно при подозрении на инфицирование плеврального выпота (III; 1).
- **Диуретики и торакоцентез** рекомендуются в качестве первой линии терапии (III; 1).
- Терапевтический торакоцентез показан у пациентов с одышкой (III; 1). При хронических заболеваниях плевры не должен выполняться из-за частого возникновения осложнений (II-2; 1).
- У избранных пациентов рекомендуется введение TIPS для рецидивирующем симптомном печеночном гидротораксе (II-2; 1).
- Плевродез можно предложить пациентам с рефрактерным печеночном гидротораксе, не подлежащим трансплантации печени или TIPS. Однако частое появление побочных эффектов, связанных с этим методом, ограничивает его использование (I; 2).
 - Для лечения печеночного гидроторакса у отобранных пациентов предлагается **сетчатое закрытие диафрагмальных дефектов**. Лучшие результаты могут быть достигнуты у пациентов с непродвинутым циррозом без почечной дисфункции (II-2; 2).

Гипонатремия

- Развитие гипонатриемии (концентрация натрия в сыворотке <130 ммоль / л) у пациентов с циррозом имеет **угрожающий прогноз**, поскольку это связано с увеличением смертности и заболеваемости. Эти пациенты должны оцениваться для ТП (II-2,1).
- При лечении гиповолемической гипонатриемии (III; 1) рекомендуется устранение причины и назначение **нормального физиологического раствора**.
- **Ограничение жидкости до 1000 мл / день** рекомендуется при лечении гиперволемической гипонатриемии, поскольку это может предотвратить дальнейшее снижение уровня натрия в сыворотке (III; 1).
- Использование гипертонического солевого раствора при лечении гиперволемической гипонатриемии должно ограничиваться редко встречающимися случаями, связанными с угрожающими жизни осложнениями. Это возможно у пациентов с тяжелой гипонатриемией, которые, получат ТП в течение ближайших дней. Коррекция концентрации натрия в сыворотке после получения ослабления симптомов должна быть медленной (≤ 8 ммоль / л в день), чтобы избежать необратимых неврологических осложнений, таких как осмотическая демиелинизация (II-3; 1).
- Ведение альбумина может быть предложено при гиперволемической гипонатриемии (данные очень ограничены) (II-3; 2).
 - В настоящее время использование **валтанов** должно быть ограничено контролируемыми клиническими исследованиями (III, 1).

Желудочно-кишечные кровотечения

- Пациенты, у которых развивается декомпенсация, должны подвергаться ФГДС для скрининга на желудочно-пищеводные варикозы, если только ранее не были диагностированы илечены (II-2; 1).
- Если выполняется ФГДС, следует отметить наличие, размере и присутствии red wale marks (красных маркеров) (II-2; 1).
- У пациентов без варикоза при скрининге ФГДС, у которых сохраняется этиологический фактор и / или состояние декомпенсации, скрининг ФГДС следует повторять каждый год. У остальных пациентов скрининг может быть продлен, но точный интервал неясен и требуется больше данных (III, 2).

Лечение и профилактика ЖКК

- Первичная профилактика должна быть начата при выявлении «варикозов высокого риска» (Небольших варикозов с красными стриями, средних или крупных варикозов, независимо от классификации Child-Pugh или небольших варикозов у пациентов с Child-Pugh C) из-за повышенного риска кровотечения (I, 1).
- Пациенты с небольшим варикозом с красными стриями или Child-Pugh C должны лечиться NSBB (III; 1).
- Пациенты со средним варикозом следует лечить либо NSBB, либо лигированием (EBL) (I; 1). Выбор лечения может основываться на местных ресурсах и опыте, предпочтениях пациентов, противопоказаниях и неблагоприятных событиях (III, 2). NSBB могут быть предпочтительнее, поскольку в дополнение к снижению портального давления они также оказывают и другие потенциальные положительные эффекты (II-2; 2).

Лечение и профилактика ЖКК

- Хотя асцит не является противопоказанием для NSBB, следует проявлять осторожность при тяжелых или рефрактерных асцитах (I; 1).
- Следует избегать высоких доз NSBB (II-2; 1).
- В настоящее время использование карведилола не может быть рекомендовано (I; 2).
- У пациентов с прогрессирующей гипотензией (sistолическое АД <90 мм рт. ст.) или у пациентов, которые развивают острые интеркурентные состояния, такие как кровотечение, сепсис, СБП или ОПН, NSBB следует прекратить (III, 1).
- После восстановления можно попытаться восстановить NSBB (III, 2).
- Когда непереносимость или противопоказания NSBB сохраняются, риск кровотечения пациентов должен контролироваться срочным EBL (III, 1).

Лечение и профилактика ЖКК

- Рекомендуется комбинированная терапия NSBB + EBL, поскольку она снижает риск повторного кровотечения по сравнению с монотерапией (I, 1).
- Аналогичные рекомендации по первичной профилактике могут быть сделаны в отношении использования NSBB у пациентов с асцитом или развитием острого интеркурентного состояния (III, 2).
- Если пациент продолжает оставаться нечувствительным к NSBB, рекомендуется назначить TIPS, если нет абсолютных противопоказаний (III, 1).

Спонтанный бактериальный перитонит

- Диагностический парacentез должен проводиться у всех пациентов с циррозом и асцитом без задержки при госпитализации, чтобы исключить СБП. Диагностический парacentез также должен выполняться у пациентов с ЖК-кровотечением, шоком, лихорадкой или другими признаками системного воспаления, гастроинтестинальными симптомами, а также у пациентов с ухудшением функции печени и / или почек и печеночной энцефалопатии (II-2; 1)
- Диагноз СБП основан на подсчете **нейтрофилов в асцитической жидкости > 250 / мм³** (II-2; 1). Количество нейтрофилов определяется микроскопией, но может быть заменено автоматическим подсчетом на основе проточной цитометрии. Использование полосок реагентов не имеет четких доказательств, подтверждающих его в обычной практике (II-2; 1).
- Несмотря на то, что положительная баккультура в асцитической жидкости не является необходимой предпосылкой для диагностики СБП, следует проводить культуральное исследование для проведения антибактериальной терапии (II-2; 1).
- Посев крови следует проводить у всех пациентов с подозрением на СБП перед началом лечения антибиотиками (II-2; 1).

Спонтанный бактериальный перитонит

- Пациенты с бактерицитами (количество нейтрофилов менее 250 / мм³, но положительная бактериальная культура), проявляющие признаки системного воспаления или инфекции, должны лечиться антибиотиками (II-2; 1). В противном случае пациенту следует выполнить второй парacentез. Если положительные результаты культуры снова подтверждаются, независимо от количества нейтрофилов, пациент должен лечиться (III; 1).
- Диагноз спонтанной бактериальной плевральной эмпиемы должен основываться на положительной культуре плевральной жидкости и увеличении нейтрофилов > 250 / мм³ или отрицательной культуре плевральной жидкости и количестве нейтрофилов > 500 / мм³ в отсутствие пневмонии (II-2; 1).
- Следует подозревать вторичный бактериальный перитонит в случае выявления множественных микроорганизмов в асцитической культуре, очень высоком числе нейтрофилов и / или высокой концентрации белка или у пациентов с неадекватным ответом на терапию. Пациенты с подозрением на вторичный бактериальный перитонит должны подвергнуться срочному сканированию КТ и скорейшей консультации хирурга (III, 1).

Лечение СБП

- Эмпирически в/в антибиотики следует начинать сразу же после диагностики СБП(II-2; 1).
- Окружающая среда (нозокомиальная и общая), местные профили устойчивости к бактериям и тяжесть инфекции должны направлять эмпирическое лечение антибиотиками (I; 1).
- **Цефалоспорины третьего поколения** рекомендуются в качестве антибиотиков первой линии для общего СБП в странах с низким уровнем бактериальной резистентности (I; 1). В странах с высокими показателями бактериальной резистентности следует использовать **пиперациллин / тазобактам или карбапенем** (II-2; 1).
- При нозокомиальном СБП, скорее всего, будет поддерживаться устойчивость к антибиотикам. Пиперациллин / тазобактам следует назначать в районах с низкой распространенностью множественной лекарственной устойчивости, в то время как карбапенемы следует использовать в районах с высокой распространностью ESBL, производящих Enterobacteriaceae. Карбапенемы следует сочетать с гликопептидами или даптомицином или линезолидом в районах с высокой распространностью грамположительных МЛУ-бактерий (I; 1).

Лечение СБП

- Тяжелые инфекции, вызванные бактериями с МЛУ, могут потребовать использования антибиотиков, которые, как известно, имеют высокую нефротоксичность у пациентов с циррозом, таких как ванкомицин или аминогликозиды. В этих случаях их уровень в плазме пациента должен контролироваться в соответствии с местными порогами (III; 1).
- Рекомендуется деэскалация в соответствии с бактериальной восприимчивостью на основе положительных культур, чтобы минимизировать резистентность (II-2; 1).
- Эффективность антибактериальной терапии следует проверять со вторым парацентезом в течение 48 ч от начала лечения. Не следует предполагать отказ от антибактериальной терапии первой линии, если наблюдается ухудшение клинических признаков и симптомов и / или увеличение или отсутствие заметного снижения количества лейкоцитов (не менее 25%) в течение 48 ч (II-2; 1).
- Продолжительность лечения должна быть не менее 5-7 дней (III; 1).
- Спонтанная бактериальная эмпиема должна лечиться аналогично СБП (II-2; 2).
- Введение альбумина (1,5 г / кг при диагнозе и 1 г / кг на 3-й день) рекомендуется пациентам с СБП (I; 1).

Профилактика СБП

- **Первичная профилактика норфлоксацином** (400 мг / сут) показана у пациентов с показателем Child-Pugh ≥ 9 и уровнем билирубина в сыворотке ≥ 3 мг / дл с нарушенной функцией почек или гипонатриемией и белком асцитической жидкости ниже 15 г / л (I, 1).
- Профилактику норфлоксацином следует прекратить у пациентов с длительным улучшением их клинического состояния и исчезновением асцита (III; 1).
- Использование профилактического норфлоксацина (400 мг / день, перорально) рекомендуется пациентам, которые оправляются от эпизода СБП (I; 1).
- Несмотря на некоторые обнадеживающие доказательства, в настоящее время **рифаксимин** не может быть рекомендован в качестве альтернативы норфлоксации для вторичной профилактики СБП (I; 2).
- Пациенты, которые выздоравливают после СБП, имеют низкую долгосрочную выживаемость и должны быть учтены для ТП (II-2,1).
- Поскольку было высказано предположение о том, что ИПП может увеличить риск развития СБП, его использование должно ограничиваться по четким показаниям (II-2,1).

Острая почечная недостаточность

- У пациентов с заболеваниями печени следует учитывать даже незначительное увеличение SCr, поскольку оно может лежать в основе значительного снижения СКФ (II-2; 1).
- Первым шагом, который необходимо решить в процессе диагностики, является установление, если у пациента **Х3П, ОЗП или ОПН**, а также перекрытие между этими диагностическими категориями (II-2; 1).
- Диагноз Х3П должен основываться на СКФ <60 мл / мин / 1,73 м², рассчитанных по формулам на основе SCr, с или без признаков почечного паренхиматозного повреждения (протеинурия / гематурия/ изменения на УЗИ) в течение как минимум трех месяцев (II -2; 1).
- Процесс диагностики должен быть завершен путем постановки Х3П, который опирается на уровни СКФ, и исследуя его причину. Следует подчеркнуть, что любая основанная на Scr формула переоценивает СКФ у пациентов с циррозом (II-2, 1).
- У пациентов с циррозом диагноз ОПН должна основываться на адаптированных критериях KDIGO, либо при увеличении $SCr > 0,3$ мг / дл от исходного уровня в течение 48 часов, либо в увеличении $\geq 50\%$ от исходного уровня в течение трех месяцев (II-2,1).
- Стадирование ОПН должно основываться на адаптированной промежуточной системе KDIGO, таким образом различаясь между ОПН1стадии, стадией 1А и стадией 1В в соответствии со значением $SCr < 1,5$ или $\geq 1,5$ мг / дл соответственно (II-2 ,

Лечение острой почечной недостаточности

- Когда устанавливается диагноз ОПН, его причина должна быть уточнена как можно скорее, чтобы предотвратить прогрессию ОПН (II-2,1).
- Диуретики и / или бета-блокаторы, а также другие препараты, которые могут быть связаны с возникновением ОПН, такие как сосудорасширяющие средства, НПВС и нефротоксические препараты, должны быть немедленно отменены (II-2,1).
- Замещение объема должна использоваться в соответствии с причиной и значимостью потерь жидкости (II-2,1).
- В случае отсутствия очевидной причины ОПН, стадии ОПН > 1А или индуцированной инфекцией ОПН, 20% раствор альбумина следует использовать в дозе 1 г альбумина / кг массы тела (максимум 100 г альбумина) в течение двух последовательных дней (III, 1).
- У пациентов с ОПН и напряженным асцитом терапевтический парacentез должен быть связан с инфузией альбумина даже при удалении небольшого объема аскетической жидкости (III, 1)

Типы ОПН

- Все типы ОПН могут возникать у пациентов с циррозом, а именно преренальная, ГРС, интранеальная, особенно острый тубулярный некроз и постренальная. Поэтому важно различать их (II-2,1).
- Диагноз ГРС-ОПН основан на пересмотренных критериях ICA.
- Поскольку биопсия почек редко выполняется в условиях АКИ, биомаркеры должны быть внедрены.
- В клинической практике среди разных биомаркеров до настоящего времени связанный с нейрофильной желатиназой липокалин в моче (NGAL) можно использовать для различения ОПН и ГРС (II-2; 2).

Гепаторенальный синдром

- Вазоконстрикторы и альбумин рекомендуются всем пациентам, отвечающим текущему определению стадии ОПН-ГРС > 1А, следует оперативно лечить вазоконстрикторами и альбумином (III; 1).
- Терлипрессин плюс альбумин следует рассматривать как терапевтический вариант первой линии для лечения ГРС-ОПН. Телипрессин может быть использован в/в болюсно в начальной дозе 1 мг каждые 4-6 ч. Однако, назначение терлипрессина непрерывной в/в инфузией при начальной дозе 2 мг / сут позволяет снизить глобальную суточную дозу препарата и, таким образом, скорость его побочных эффектов. В случае отсутствия ответа (уменьшение SCr <25% от пикового значения) через два дня дозу терлипрессина следует увеличивать поэтапно до максимума 12 мг / сут (I; 1).
- Раствор альбумина (20%) следует использовать в дозе 20-40 г / сут (II-2; 1).
- Норадреналин может быть альтернативой терлипрессину. Однако имеется ограниченная информация (I; 2).
- В отличие от терлипрессина, использование норадреналина всегда требует центральной венозной линии и нахождения в отделении интенсивной терапии. Мидодрин плюс октреотид может быть вариантом только тогда, когда терлипрессин или норадреналин недоступны, но его эффективность намного ниже, чем у терлипрессина (I; 1).

Гепаторенальный синдром

- Согласно новому определению ГРС-ОПН, полный ответ на лечение должен определяться конечным SCr в пределах 0,3 мг / дл (26,5 мкмоль / л) от исходного значения, тогда как частичный ответ должен определяться регрессией ОПН до конечного $\text{SCr} \geq 0,3$ мг / дл (26,5 мкмоль / л) от исходного значения (III; 1).
- Неблагоприятные события, связанные с терлипрессином или норадреналином, включают ишемические и сердечно-сосудистые события (I; 1).
- В случаях рецидива ГРС-ОПН после прекращения лечения необходимо повторить курс терапии (I; 1).
- Терлипрессин плюс альбумин также эффективен при лечении ГРС вне критериев ОПН (ГРС вне ОПН), ранее известного как ГРС II типа . К сожалению, рецидив после отмены лечения является нормой, и существуют противоречивые данные о влиянии лечения на долгосрочный клинический исход, особенно с точки зрения ТП. Таким образом, вазоконстрикторам и альбумину рекомендуется в этом клиническом сценарии (I; 1).

Лечение ГРС

- Недостаточно данных для защиты TIPS в ГРС-ОПН, но это может быть предложено у отдельных пациентов с ГРС без ОПН (II-2; 2).
- ТП - лучший терапевтический вариант для пациентов с ГРС, независимо от ответа на лекарственную терапию (I; 1).
- Решение о начале ренальной заместительной терапии должно основываться на индивидуальной оценке тяжести болезни (I, 2).
- Показания к трансплантации печени и почек остаются спорными. Эта процедура должна быть рассмотрена у пациентов со значительным ХЗП или с устойчивой ОПН, включая ГРС-ОПН без ответа на лекарственную терапию (II-2; 1).
- Альбумин (1,5 г / кг при постановке диагноза и 1 г / кг на третий день) следует назначать пациентам с СБП для предотвращения ОПН (I; 1).
- Норфлоксацин (400 мг / сут) следует назначать в качестве профилактики СБП для предотвращения СБП-ОПН (I; 1).

Острая на хронической печеночной недостаточность

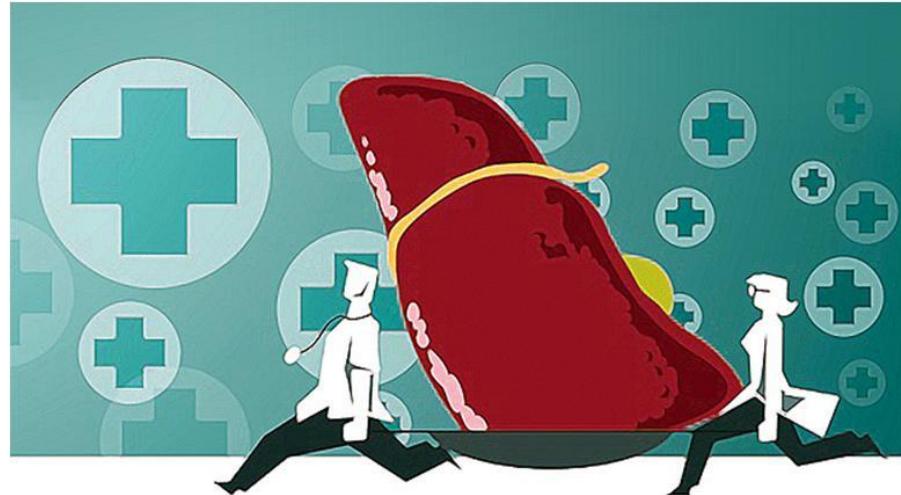
- Диагноз ACLF должен быть установлен у пациента с циррозом и острой декомпенсацией (определяется как **острое развитие или ухудшение асцита, явная энцефалопатия, геморрагии ЖКТ, необструктивная желтуха и / или бактериальные инфекции**), когда органная недостаточность связана с высокой краткосрочной смертностью (II-2; 1).
- Диагноз и классификация ACLF должны основываться на оценке функции органа, определенной по шкале CIF FILURE CLIF-C (II-2,1).
- Необходимо исследовать потенциальные факторы декомпенсации, либо печеночные (например, тяжелое потребление алкоголя, вирусный гепатит, ЛИПП, аутоиммунный гепатит) и / или внепеченочные (например, гемодинамические нарушения, инфекции после кровотечения, операции). Однако у значительной части пациентов не может быть идентифицирован этот фактор (II-2,1).

Лечение ОХПН

- В настоящее время нет конкретной терапии ACLF, кроме антивирусной терапии у пациентов с ACLF из-за реактивации инфекции HBV. Лечение ACLF должно основываться на поддержке органов и управлении этиологическими факторами и связанных с этим осложнениях (III, 1).
- Рекомендуется раннее выявление и лечение факторов развития ACLF, особенно бактериальных инфекций. Однако у некоторых пациентов ACLF прогрессирует, несмотря на лечение этих факторов (III; 1).
- Назначение нуклеозидных аналогов (тенофовир, энтекавир) д.б. как можно раньше у пациентов с ACLF из-за инфекции HBV (I; 1).
- Рекомендуется раннее направление пациентов с ACLF в центры трансплантации печени (II-3; 1).
- Отказ от постоянной интенсивной терапии может быть предложен у пациентов, которые не являются кандидатами на ТП, с четырьмя или более декомпенсированными органами после одной недели адекватного интенсивного лечения (II-2, 2).
- Несмотря на многообещающие результаты, использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) не может быть рекомендовано в настоящее время (1; 2).

Патогенез печеночной недостаточности

- Действие этиологического фактора
- Иммунные и аутоиммунные механизмы
- Прогрессирующая гибель гепатоцитов
- Гемодинамические расстройства



Основные проявления ПКН:

- астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость и др.);
- **желтуха;**
- вазодилатация и гипердинамический тип кровообращения (низкий уровень артериального давления, тахикардия, снижение церебрального почечного и печеночного кровотока);
- **печеночная энцефалопатия;**
- кожные и эндокринные изменения; **нарушение свертывания крови;**
- наличие при лабораторном исследовании **снижения альбуминов, протромбина** и других белков, синтезируемых гепатоцитами., **повышение билирубина**

Классификация степени тяжести цирроза печени по Child-Turcotte-Pugh

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина (мг/дл)	< 2.0	2 – 3	> 3.0
Уровень альбумина (мг/л)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Удлинение ПВ (сек.)	1 – 3	4 – 6	> 6.0
Общее количество баллов			Класс
5 – 6			A
7 – 9			B
10 – 15			C

Сумма баллов: менее 5 – средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4
12 и более - 2 мес.

Определение степени тяжести цирроза печени (индекс Child-Pugh)

Баллы	Билирубин крови, мг/дл	Альбумин сыворотки г/дл	ПВ, с (ПТИ, %)	ПЭ, стадия	Асцит
1	<2	>3,5	1–4 (80-60)	Нет	Нет
2	2 - 3	2,8 – 3,5	4-6 (60-40)	I – II	Мягкий (неопределенный), эпизодический
3	>3	<2,8	>6 (<40)	III-IV	Тяжелый (напряженный), рефрактерный

цифровые эквиваленты показателей суммируются и результат позволяет отнести больного к одному из классов по Child-Pugh:

- **класс А – от 5 до 6** (продолжительность жизни больных 6-7 лет);
- **класс В – от 7 до 9** (продолжительность жизни больных менее 5 лет);
- **класс С – > 9** (продолжительность жизни больных до 2 месяцев).

ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НА ОСНОВАНИИ СИСТЕМЫ CHILD-PUGH

Показатель	Класс А	Класс В	Класс С
Смертность при желудочно-кишечном кровотечении	<10%	30-40%	>70%
Смертность при варикозном кровотечении	5%	18%	68%
Риск рецидива варикозного кровотечения	25%	50%	75%
Смертность после абдоминальных операций	<5%	10-20%	50%
Средняя продолжительность жизни при лечении	6,4 года		2 месяца
Печеночные причины смерти	43%	72%	85%
Внепеченочные причины смерти	57%	28%	15%

Лечение ПКН

1. Замещение функции печени (альбумин, свежезамороженная плазма)
2. Восстановление функции печени (таргетная терапия):

- Урсодезоксихолевая кислота (урсосан),
- Янтарная кислота (ремаксол)
- Глицирризиновая кислота + ЭФ
- Адеметионин (*s*-аденозил-*L*-метионин),
- Липоевая кислота
- Силимарин
- Витамины группы В, Е, С
- Метадоксил,
- Артишок
- Эссенциальные фосфолипиды
- Глюкокортикоиды
- Пребиотики

Безопасность УДХК

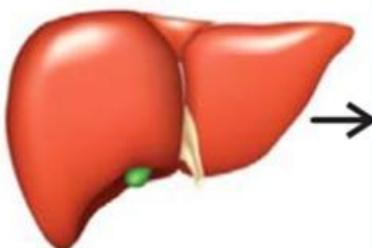
- Как результаты контролированных исследований, так и многолетняя клиническая практика свидетельствуют о том, что **УДХК – один из наиболее безопасных препаратов, который может назначаться длительно без опасения развития серьезных побочных эффектов.**
- Еще раз считаю необходимым подчеркнуть, что критическая оценка устойчивых парадигм важна в любой области знаний, и тем более в медицине.
- Это в полной мере относится к УДХК – лекарственному средству, проверенному практикой и принципами доказательной медицины.

Injury

Inflammation

Fibrogenesis

Virus
Alcohol
Lipopolysaccharide
Bile acids
Iron, copper
Free fatty acids
Glucose

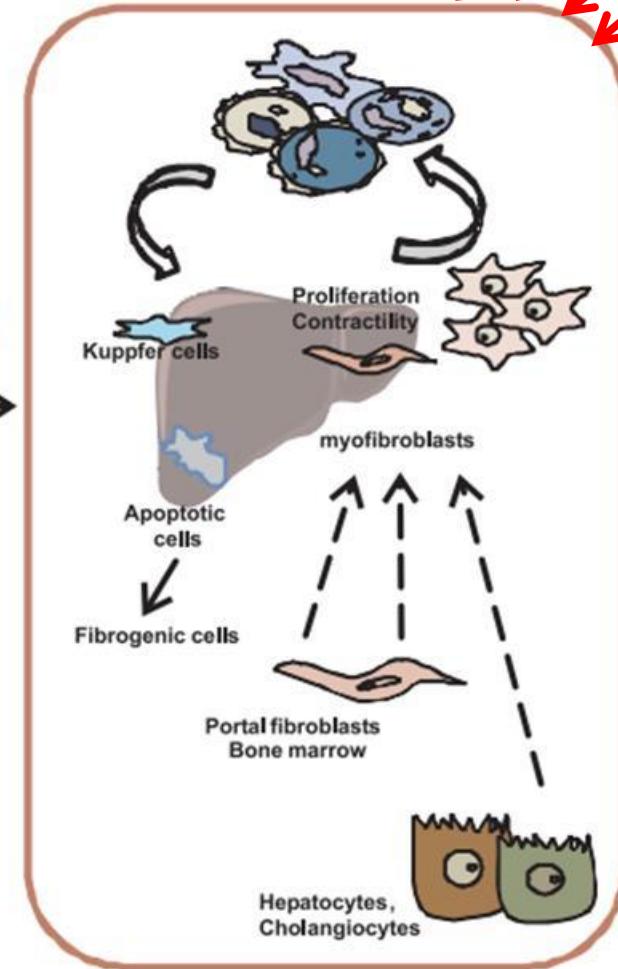


Normal

T and B cells, NK and NKT cells, mast cells, dendritic cells

УДХК

Снижение воспаления в печени путем устранения этиологического агента или прерывания иммуноопосредованных путей



Hepatic stellate cell
Quiescent



↑ TIMP1



PDGF, CTGF
TGF β
COL1A1
COL1A2

Activated
Hepatic
stellate cell

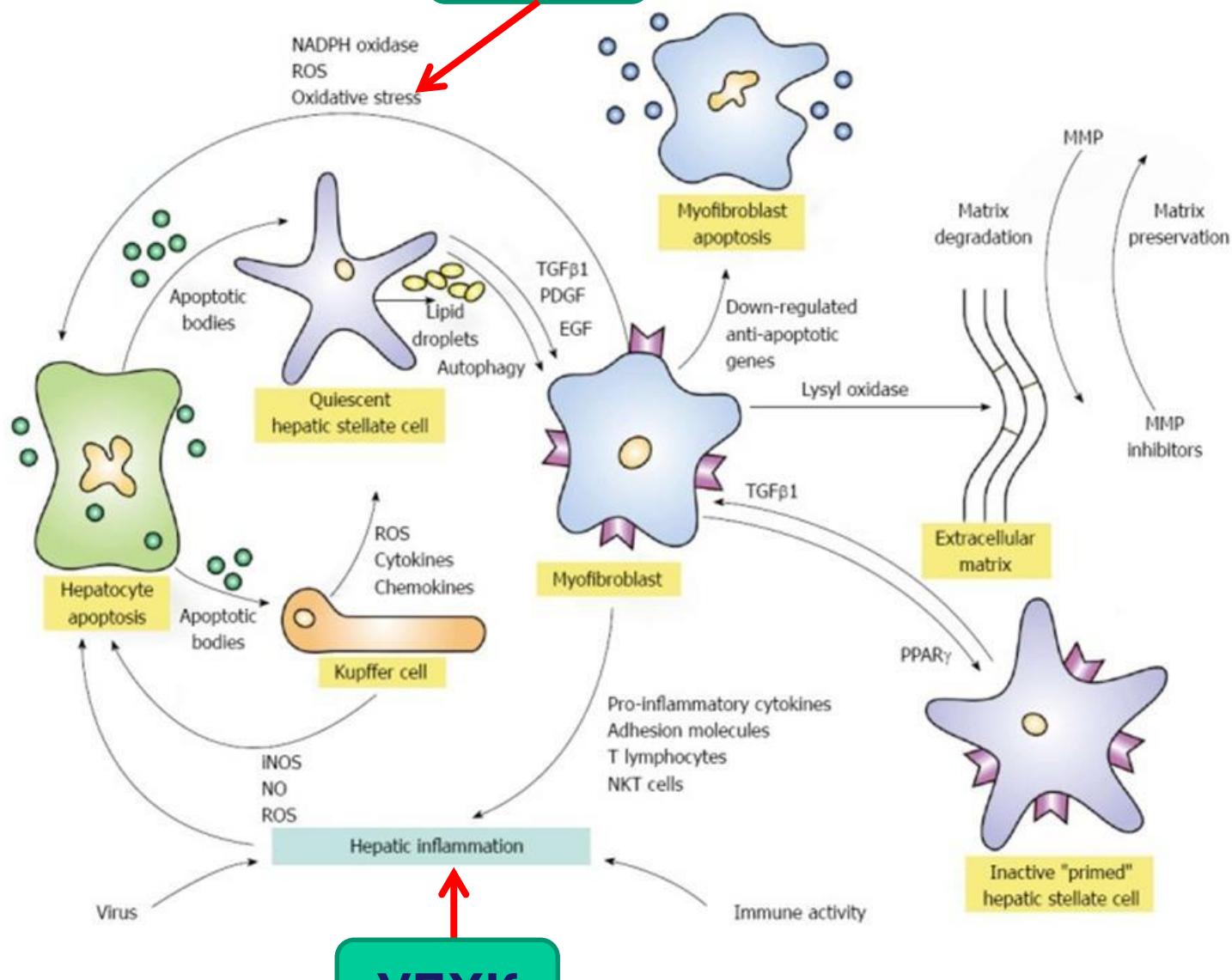


Normal

Degradation of
ECM

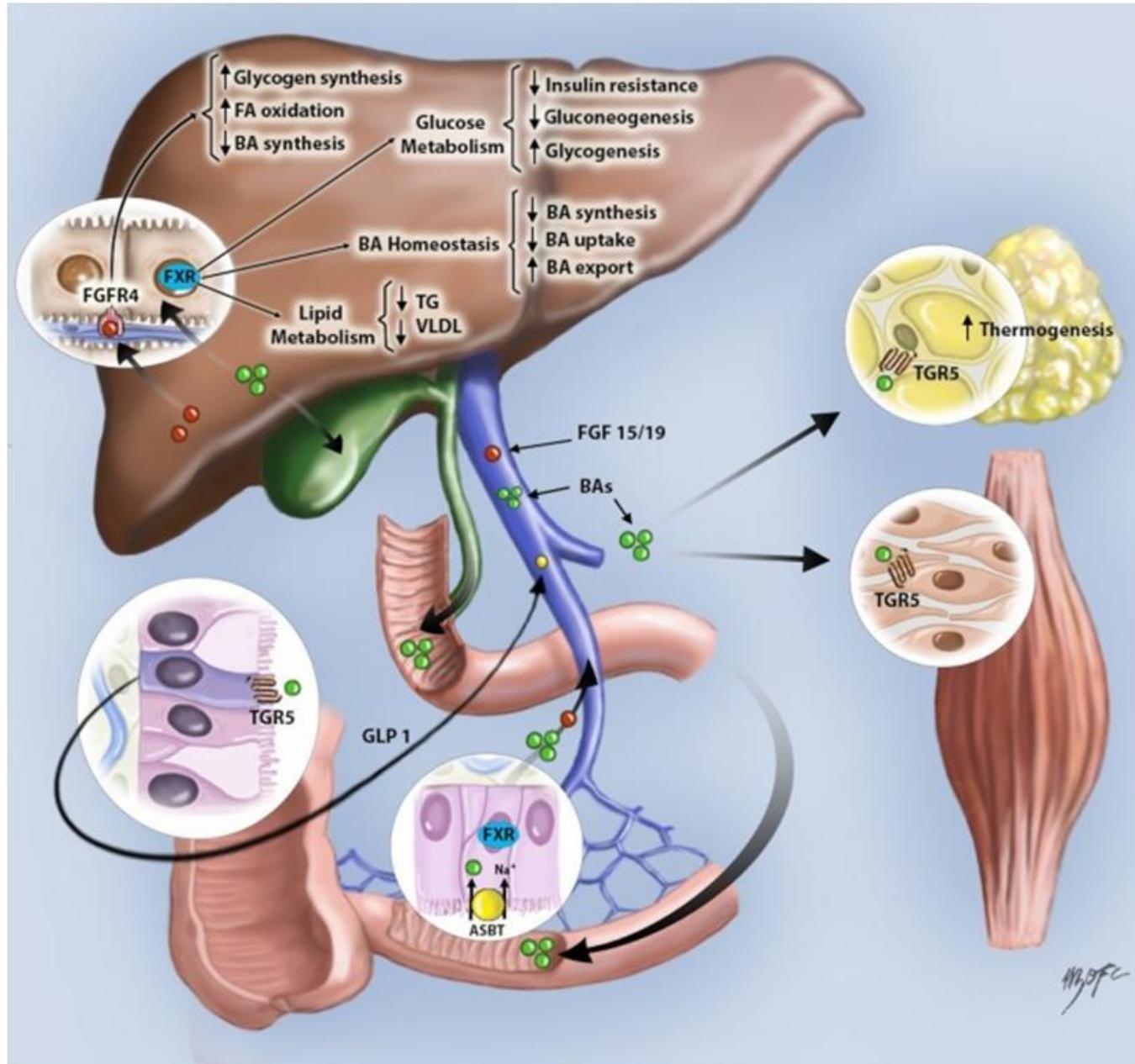
Production
extracellular matrix

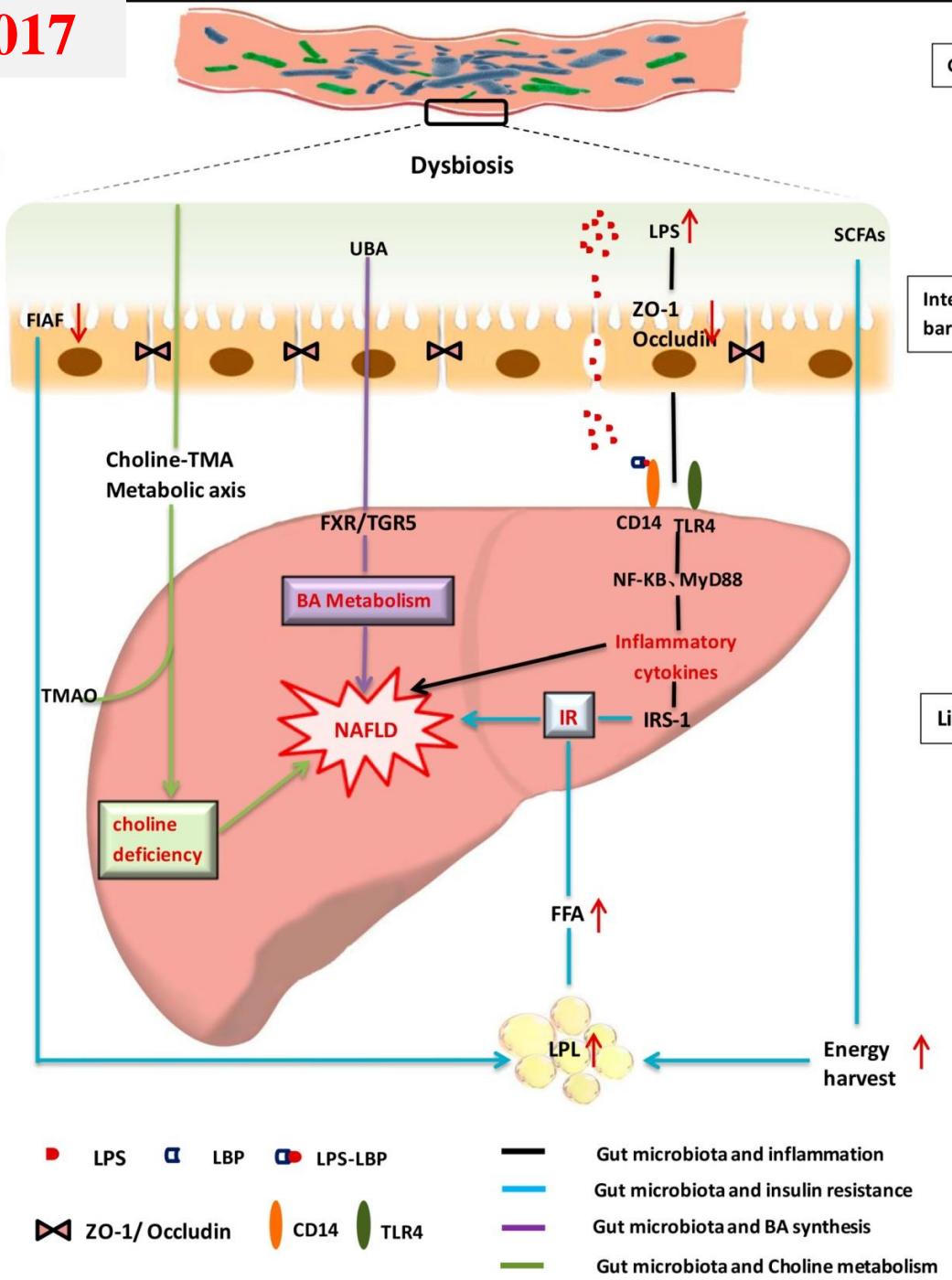
УДХК



УДХК

Действие желчных кислот как сигнальных молекул





Желчные кислоты

Сохраняют кишечный барьер и предотвращают бактериальную транслокацию.

Сигнальные молекулы, которые модулируют метаболизм желчных кислот, активируя фарнезоидный receptor X (FXR) и G-белок (TGR5)

Обладают сильными антимикробными свойствами

Микробиота кишечника может влиять на гомеостаз пула желчных кислот путем деконъюгирования и метаболизма первичных желчных кислот во вторичные, которые участвуют в модуляции путей липидов и энергетического метаболизма при формировании NAFLD.

Механизмы действия УДХК: Урсосан

1) холеретический эффект:

вытеснение гидрофобных субстратов из клеток счетом конкуренции с гидрофильным рецептором. Стимуляция гепатоцитов, зависимая от концентрации желчных кислот, ведет к уменьшению концентрации бикарбоната и усиливает выделение желчных кислот.

2) цитопротективный эффект:

встраивание Урсодезоксихолевой кислоты в фосфолипидную мембрану клетки способствует ее утолщению и повышению устойчивости к повреждающим факторам.

3) антиапоптотический эффект:

снижение концентрации Са²⁺ в клетках и предупреждение выхода цитохрома c из митохондрий, в свою очередь, блокирует каспаз и апоптозные рецепторы.

4)

иммуномодулирующий

эффект:

уменьшение экспрессии HLA класса I и класса II на холестерине; снижение продукции цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ; подавление синтеза иммуноглобулинов; взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами.

5) гипохолестеринемический эффект:

уменьшение всасывания холестерина в кишечнике; подавление синтеза холестерина в печени; снижение экскреции холестерина в желчь;

6) литолитический эффект:

снижение литогенности желчи вследствие формирования жидкких кристаллов с молекулами холестерина.

Основные клинические исследования по фиброзу печени

Заболевание	Название препарата (механизм действия), дизайн исследования; длительность лечения; характеристика процесса и исследования	Эффективность	Год завершения или публикации	Фаза	Число больных	Регистрационный номер испытания/источник
HCV (не только антивирусные препараты)	Фарглитазар (агонист PPAR γ), ДС, Р; 52 нед.; Ф и УТ	Неэффективен	2010	II	225/265	[31]
	GS-9450 (ингибитор панкаспазы), ПК, ДС, НР; 24 нед.; Ф и УТ	Результаты не сообщаются	2010	II	307	00874796
	Ирбесартан (антагонист AT1R), ПК, ДС, Р; 2 года; Ф и УТ	Результаты ожидаются	2013	III	166	00265642
	Fuzheng Huayu (китайское растительное средство), ПК, ДС, Р; 48 нед.; Ф	Результаты ожидаются	2014	II	100	00854087
HBV (не только антивирусные препараты)	Пирфенидон (противовоспалительный препарат), ПК; 2 года	Результаты ожидаются	2014	II–III	150	02161952
	Fuzheng Huayu, ПК, ДС, Р; 6 мес.; Ф; биопсия и определение сывороточных маркеров фиброза	Значительный регресс фиброза и снижение уровня его маркеров	2005	—	226	[57]
	FG-3019 (моно克лональные антитела к CTGF), ПК и сравнение с энтекавиром, ДС, Р; 45 нед.; Ф	Результаты ожидаются	2016	II	228	01217632
Коинфекция HBV и HCV	Энтекавир ± Fuzheng Huayu, ПК, ДС, Р; 48 нед.; Ц	Результаты ожидаются	2016	IV	700	02241590
	Олтипраз (ингибитор Rock-киназы), ПК, ДС, Р; 24 нед.; Ф и Ц	Неэффективен	2007/2011	II	83	00956098
Прогрессирующий билиарный цирроз	УДХК, ПК, ДС; 2 года; Ф и Ц	Неэффективен	1991	III	146	[58]
	УДХК, ПК, ДС, Р; 4 года; Ф и Ц	Замедление прогрессирования фиброза	2000	IV	103	[59]
Алкогольный гепатит	Обетихолевая кислота (агонист FXR), ПК, ДС, Р; 12 мес. — 8 лет; Ф; УЕ и определение сывороточных маркеров фиброза	Результаты ожидаются	2023	IIIb	350	02308111
	Кандесартан (ингибитор АПФ), ДС, Р; 6 мес.; Ф	Значительное гистологическое улучшение; 33,3 vs 11,6 %	2009/2012	I–II	85	[60]
Прогрессирующий склерозирующий холангит	GS-6624 (моноклональные антитела к LOXL2), ПК, ДС, Р; 96 нед.; Ф	Результаты ожидаются	2015	II	225	01672853

Основные клинические исследования по фиброзу печени

Заболевание	Название препарата (механизм действия), дизайн исследования; длительность лечения; характеристика процесса и исследования	Эффективность	Год завершения или публикации	Фаза	Число больных	Регистрационный номер испытания/источник
НАСГ	Орлистат (ингибитор панкреатических липаз) по сравнению с диетой 1400 ккал, 30 % жиров; открытое, Р; 36 нед.; Ф	Результаты не сообщаются	2006	IV	50	00160407
	Пиоглитазон (агонист PPAR γ), ПК, ДС, Р; 6 мес.	Неэффективен	2006	IV	55	[61]
	Пиоглитазон, ПК, ДС, Р; 1 год; Ф	Уменьшение фиброза	2008	—	74	[62]
	Пиоглитазон, ПК и сравнение с витамином Е; ДС, Р; 2 года; Ф	Уменьшение воспаления, в обеих получавших лечение группах тенденция к уменьшению фиброза	2009–2010	III	247	[63]
	Росиглитазон (агонист PPAR γ), ПК, ДС, Р; 1 и 2 года; Ф	Отсутствие влияния на фиброз	2010	—	53	[64]
	Пентоксифиллин (анти-TNF- α), ПК, ДС, Р; 1 год; Ф	Уменьшение стеатоза, воспаления и фиброза	2010–2011	II	55	[65]
	Росиглитазон как монопрепарат и в сочетании с метформином или лозартаном; открытое, Р; 48 нед.; Ф	Отсутствие влияния на фиброз	2011	—	137	[66]
	Высокие дозы УДХК, ПК, ДС, Р; 1 год; Ф	Значительно снизились только показатели фибротеста	2011	III	126	[67]
	Метформин (агонист АМФ-киназы, сахаропонижающее средство); ДС, Р; 1 год; Ф	Результаты не сообщаются	2012	IV	80	00134303
	Метформин по сравнению с инсулином; Р; 1 год; Ц	Результаты ожидаются	2016	—	126	02234440
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СПЕЦИФИЧЕСКОМУ ПОДОБИЮ	Лираглутид (агонист GLP-1), ПК, ДС, Р; 48 нед.; Ф	Результаты не сообщаются	2013	II	52	01237119
	Пентоксифиллин + витамин Е по сравнению с монотерапией витамином Е; ДС, Р; 3 мес. (биопсия); Ф	Результаты не сообщаются	2013	III	120	01384578

Основные клинические исследования по фиброзу печени

Заболевание	Название препарата (механизм действия), дизайн исследования; длительность лечения; характеристика процесса и исследования	Эффективность	Год завершения или публикации	Фаза	Число больных	Регистрационный номер испытания/
	Лозартан (агонист AT1R), ПК, ДС, Р; 2 года; Ф	Результаты ожидаются	2014	III	214	01051219
	Обетихолевая кислота (агонист FXR), ПК, ДС, Р; 72 нед.; Ф	Значительное уменьшение стеатоза и воспаления, влияние на фиброз минимальное	2014	II	280	[68]
	Пиоглитазон (агонист PPAR γ), ПК и сравнение с витамином Е, ДС, Р; 1,5 и 3 года; Ф	Результаты ожидаются	2014	IV	90	00994682
	GS-6624 (моно克лональные антитела к LOXL2; сравнение доз 75 мг и 125 мг), ПК, ДС, Р; 100 нед.; Ф	Результаты ожидаются	2015	II	225	01672866
	GS-6624 (сравнение доз 200 и 700 мг), ПК, ДС, Р; 100 нед.; Ф и Ц	Результаты ожидаются	2015	II	225	01672879
	GFT505 (агонист PPAR α и δ), ДС, Р; 52 нед.; Ф	Результаты ожидаются	2015	II	270	01694849
	Пиоглитазон как монопрепарат и его сочетание с витамином Е по сравнению с витамином Е, ПК, ДС, Р; 1,5 и 3 года; Ф	Результаты ожидаются	2015	IV	90	01002547
	Витамин D по сравнению с изменением образа жизни; открытое, Р; 2 года; Ф	Результаты ожидаются	2014	III	200	01623024
	Витамин D ₃ , ПК, ДС, Р; 48 нед.; Ф	Результаты ожидаются	2015	II	60	01571063
	Омега-3 (рыбий жир), ПК, ДС, Р; 1 год; Ф	Результаты не опубликованы	2010	II–III	64	00681408
	Омега-3 (рыбий жир), простое слепое, Р; 18 мес.; Ф	Результаты не опубликованы	2013	II	100	00760513
	Дезоксихолевая кислота, ДС, Р; 2 года; Ф	Результаты не опубликованы	2011	I–II	60	00885313
	Эйказапентаеновая кислота, ПК, ДС, Р; 1 год; Ф	Результаты не опубликованы	2012	II	243	01154985
	Диамел (пищевая добавка) по сравнению с изменением образом жизни, ПК, ДС, Р; 52 нед.; Ф	Результаты не опубликованы	2012	III	158	00820651

AT1R — рецептор ангиотензина II типа 1; CTGF — соединительнотканый ростовой фактор; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; FXR — фарнезоидный X-рецептор; GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1; LOXL2 — лизилоксидазаподобный рецептор 2; PPAR — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ДС — двойное слепое; НР — нерандомизированное; ПК — плацебо-контролируемое; Р — рандомизированное; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; УТ — устойчивость к терапии; Ф — фиброз; Ц — цирроз.

Антифибротический эффект УДХК

UDCA treatment reverses biliary proliferation and hepatic fibrosis in Mdr2^{-/-} mice and human PSC by decreasing mast cell infiltration and histamine release

«Лечение УДХК полностью меняет желчную пролиферацию и печеночный фиброз у мышей Mdr2^{-/-} и людей с ПСХ, уменьшая инфильтрацию тучных клеток и высвобождения гистамина»



Заключение:

при ПСХ тучные клетки инфильтрируют печень, вызывая желчную гиперплазию и печеночный фиброз

УДХК действует на тучные клетки, снижая высвобождение гистамина и уменьшая гиперпластичную/фиброзную реакцию

Урсодезоксихолевая кислота

- УДХК обладает целым спектром плейотропных эффектов, определяющих ее эффективность в терапии НАЖБП: цитопротективный в отношении гепатоцитов, антиоксидантный и антифибротический.
- УДХК обладает **модулирующим эффектом на процесс апоптоза**: уменьшает его, если он выражен чрезмерно и играет роль патогенетического механизма повреждения печени и, напротив, стимулирует сниженный апоптоз в определенных ситуациях.
- С этим свойством УДХК тесно связано ее **антиканцерогенное действие**, которое дополняется уменьшением агрессивного воздействия токсичных желчных кислот на клетки печени и других отделов ЖКТ.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА РЕМАКСОЛ В ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

И. Е. Гридчик¹, А. В. Курдяков², А. И. Матвеев²

Экспериментальная и клиническая фармакология
2015 Том 78 № 12 С. 11 – 14

Изучена эффективность включения препарата ремаксол в схему лечения больных с декомпенсированными циррозами печени алкогольной этиологии. Проанализированы результаты лечения 29 пациентов с циррозом печени, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с ухудшением состояния, обусловленным нарастающими явлениями полиорганной недостаточности. Все пациенты получали в зависимости от общего состояния комплексную терапию, кроме того 12 пациентов (основная группа) получали ремаксол в течение 3 – 9 дней по 400 – 800 мл со скоростью 3 мл/мин, 17 больных (контрольная группа) – эссенциале по 5 мл в разведении на 20 мл крови больного внутривенно струйно 1 раз в сутки. Включение в схемы терапии препарата ремаксол повышает эффективность лечения, что проявляется в уменьшении выраженности печеночной недостаточности (переход из класса C в B по шкале Child-Pugh), системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) с достоверным снижением показателя в 2 раза до $(6,1 \pm 1,7)$ балла ($p \leq 0,05$), купировании явлений пневмонии к концу лечения в ОРИТ у 57,2 % больных и сокращением длительности искусственной вентиляции легких до $(4,2 \pm 0,7)$ дней ($p \leq 0,05$). Благодаря проводимому лечению, состояние всех пациентов из декомпенсированного было улучшено до субкомпенсированного, что позволило перевести больных из отделения интенсивной терапии в общесоматическое отделение в более короткие сроки: пациентов, получавших ремаксол, – в среднем через $(7,5 \pm 1,2)$ койко/дня, пациентов контрольной группы – через $(9,4 \pm 1,4)$ койко/дня ($p < 0,05$). По показателю прогноза и летальности (по шкале SAPS II) состояние пациентов оценивалось как тяжелое с неблагоприятным прогнозом течения цирротического процесса, однако у пациентов, получавших в схеме лечения ремаксол, после лечения была выявлена его положительная динамика – снижение в 1,5 раза ($p \leq 0,05$). Полученные данные клинико-лабораторной эффективности, наряду с данными о хорошей переносимости препарата, позволяют рекомендовать включение ремаксола в схемы лечения пациентов с острым и хроническим поражением печени.

СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «РЕМАКСОЛ®», РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ»

Показание к применению	Дозировка препарата	Кратность (в сутки)	Число дней
Инфекционные болезни			
Хронические вирусные гепатиты С и В	400 мл	1 раз в сутки	12 дней
Комплексное лечение лептоспироза	400 мл	1 раз в сутки	3-9 дней
Метаболический синдром			
Неалкогольный стеатогепатит	400 мл	1 раз в сутки	11 дней
Коррекция дислипидемии при метаболическом синдроме	400 мл	1 раз в сутки	11 дней
Токсические поражения печени			
Алкогольная болезнь печени	800 мл	2 раза в сутки	7 дней
Комплексное лечение постабстинентных расстройств (у больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени)	400 мл	1 раз в сутки	10 дней
Лекарственные поражения печени: купирование ЛПП, индуцированных ПТП	400 мл	1 раз в сутки	10 дней
Профилактика токсических гепатитов, вызываемых противоопухолевыми препаратами	400 мл	1 раз в сутки	5 дней до ХТ Каждый день на фоне ХТ
Хирургическое вмешательство			
Желчнокаменная болезнь, осложненная механической желтухой	800 мл	2 раза в сутки	5 дней до операции 8 дней после операции
Комплексное периоперационное лечение больных с циррозом печени	400 мл	1 раз в сутки	8 дней
Послеоперационная дисфункция печени у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований	800 мл	2 раза сутки	4 дня
Послеоперационная печеночная недостаточность при обширных резекциях печени у больных с множественными метастазами в печень	400 мл	1 раз в сутки	11 дней
Комплексная периоперационная терапия больных с механическими желтухами, являющимися осложнением злокачественных новообразований гепатобилиарной области	800 мл	2 раза в сутки	5 дней до операции 8 дней после операции

ЛПП – лекарственное поражение печени. ПТП – противотуберкулезные препараты

ПРЕПАРАТ ВВОДИТСЯ ВНУТРИВЕННО КАПЕЛЬНО МЕДЛЕННО

Печеночная энцефалопатия

- комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.
- После появления **клинически выраженной ПЭ** в течение **1 года выживает 42% больных**, в течение 3 лет - 23%.

Классификация

- A. Печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности
B. Портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени
C. Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени

ПЭ	Характеристика
Минимальная (латентная)	Встречается в 32-85 % вне зависимости от этиологии заболевания печени опасность неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях
Хроническая	У больных с выраженным портосистемными коллатералями, в том числе после хирургического вмешательства. Кроме типичной психоневрологической симптоматики – постепенно проявляются симптомы миелопатии : атаксия, хореоатетоз, параплегия. Эти нарушения необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.
Рецидивирующая	В 90% рецидив обусловлен разрешающими (триггерными) факторами

Патогенез печеночной энцефалопатии

- **Выпадение обезвреживающей функции печени вследствие острого/хронического заболевания** (аммиак, меркаптаны, серосодержащие амк – тауриновая, метионин, цистеин, продукты окисления метионина, триптофана, короткоцепочные жирные кислоты)
- Ложные нейротрансмиттеры (октоплазмин, тирамин из ароматических амк, серотонин)
- Нарушение КОС, содержания электролитов
- Гипоксемия, гипоксия, гипогликемия
- ДВС-синдром
- Нарушение функции почек
- **Формирование функциональных или органических шунтов** между системами портального и общего кровообращения,



Триггеры ПЭ

Повышение поступления белка	Богатая белком диета (7-10%) ЖК Кровотечение (25-30%)
Повышение катаболизма белка	Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, операции, инфекции, гиперглюкагонемия
Снижение детоксицирующей функции печени	Алкоголь , лекарства ,экзо- и эндотоксины
Повышение уровня ТНФ-альфа	НМТКК, эндотоксемия, системное воспаление
Связывание ГАМК-рецепторов	Бензодиазепины , барбитураты, фенотиазин
Метаболические нарушения	Ацидоз, азотемия (25-30%) , гипогликемия
Электролитные нарушения	Снижение уровня K, Na, Mg, повышение Mn
Нарушения кровообращения	Гиповолемия , гипоксия
Подавление синтеза мочевины	Диуретики (25-30%) , уменьшение уровня Zn, ацидоз

Печеночная энцефалопатия – потенциально обратимые нервно-психические нарушения

- Клинические проявления
- **Психометрические тесты (тест связи чисел)**
- ЭЭГ с использованием вызванных зрительных потенциалов
- Определение уровня аммиака крови
- Магнитно-резонансная спектроскопия (100% чувствительность)

Тест связи чисел

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
< 40	0	Нет
41-60	1	0-1
61-90	2	1, 1-2
91-120	3	2
> 120	4	2-3

Клинические проявления латентной ПЭ

- Нарушение зрительного восприятия
- Снижение внимания и памяти
- Замедление процесса мышления
- Нарушение концентрации внимания
- Снижение работоспособности
- Снижение быстроты реакции
- Раздражительность



Диагностика стадий печеночной энцефалопатии

Стадия ПЭ	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Латентная (минимальная)	Не изменено	Не изменены	Изменения при психометрических тестах
I (легкая)	Нарушение ритма сна, сонливость	Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый трепет, изменение почерка
II среднетяжелая	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
III (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, гиперрефлексия, спастичность
IV (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

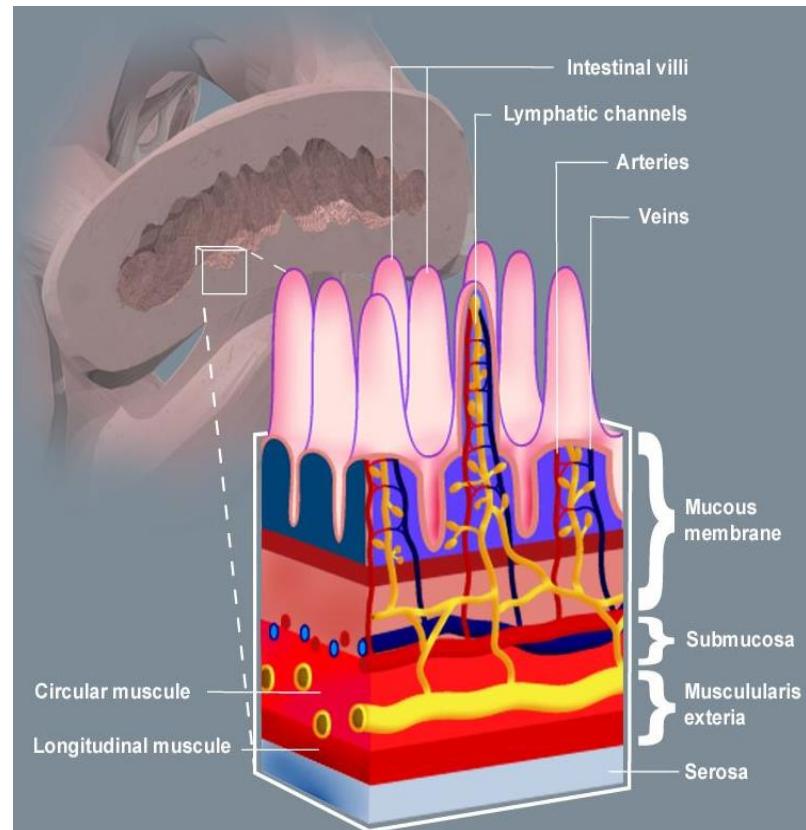
- Устранение этиологических, триггерных и отягощающих факторов;
- Санация (очистка) кишечника – высокие клизмы с лактулозой (300 мл на 700 мл воды);
- Диета – контроль белка (протеины растительного происхождения и лактальбумин) (не менее 60 г/сут. при II-III ст. ПЭ), калорийности (1800-2500 ккал/сут.), пищевые волокна;

Медикаментозная терапия:

- **Лактулоза** (стул 2-3 раза/сут.)
- **L-орнитин-L-аспартат** – превращении аммиака в мочевину (20-30 г/сут в/в кап. 7-14 дней, переход на 9-18 г/сут п/о). Возможна комбинация в/в кап. и п/о. Осторожно при почечной недостаточности.
- **Антибиотики** – подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры (метронидазол, ампициллин, рифаксимин)
Рифаксимин, 1200 мг/сут (3т. x 2 р/день) 7-10 дней, при необходимости ежемесячно длительно.
Возможно применение малых доз (1 т. x 2 р/день) длительно.
- **Флумазенил** (в/в струйно 0,2-0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч, после улучшения состояния – п/о 50 мг/сут)
- **АМК с разветвленной боковой цепью** – уменьшение белкового катаболизма в печени и мышцах (0,3 г/кг/сут)

САНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА КИШЕЧНИКА ПРЕБИОТИЧЕСКИМ КОМПЛЕКСОМ ЭУБИКОР У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- Гистиоцитопротекция
Снижение цитокиновой агрессии и хронического системного воспаления
- Оптимизация системных метаболических процессов
- Нормализация секреторной и моторно-эвакуаторной функций ЖКТ
- Детоксикация, сорбционный эффект





ПРЕБИОТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС

пребиотик ЭУБИКОР®
ЭУБИКОР®
Энтеросорбент
крошка

Метабиотик

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Активно разрабатываются подходы к диагностике, лечению и профилактике осложнений цирроза печени
- Лечение должно быть направлено на основные патогенетические механизмы у конкретного больного с использованием препаратов с доказанной эффективностью.