

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 полиэтиологическое 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 порто-легочная гипертензия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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, острая почечная недостаточность с или без признаков гепаторенального синдрома, гепато-легочный синдром, портолегочная гипертензия, цирротическая кардиомиопатия и бактериальные инфекции.

Патофизиология декомпенсированного цирроза печени

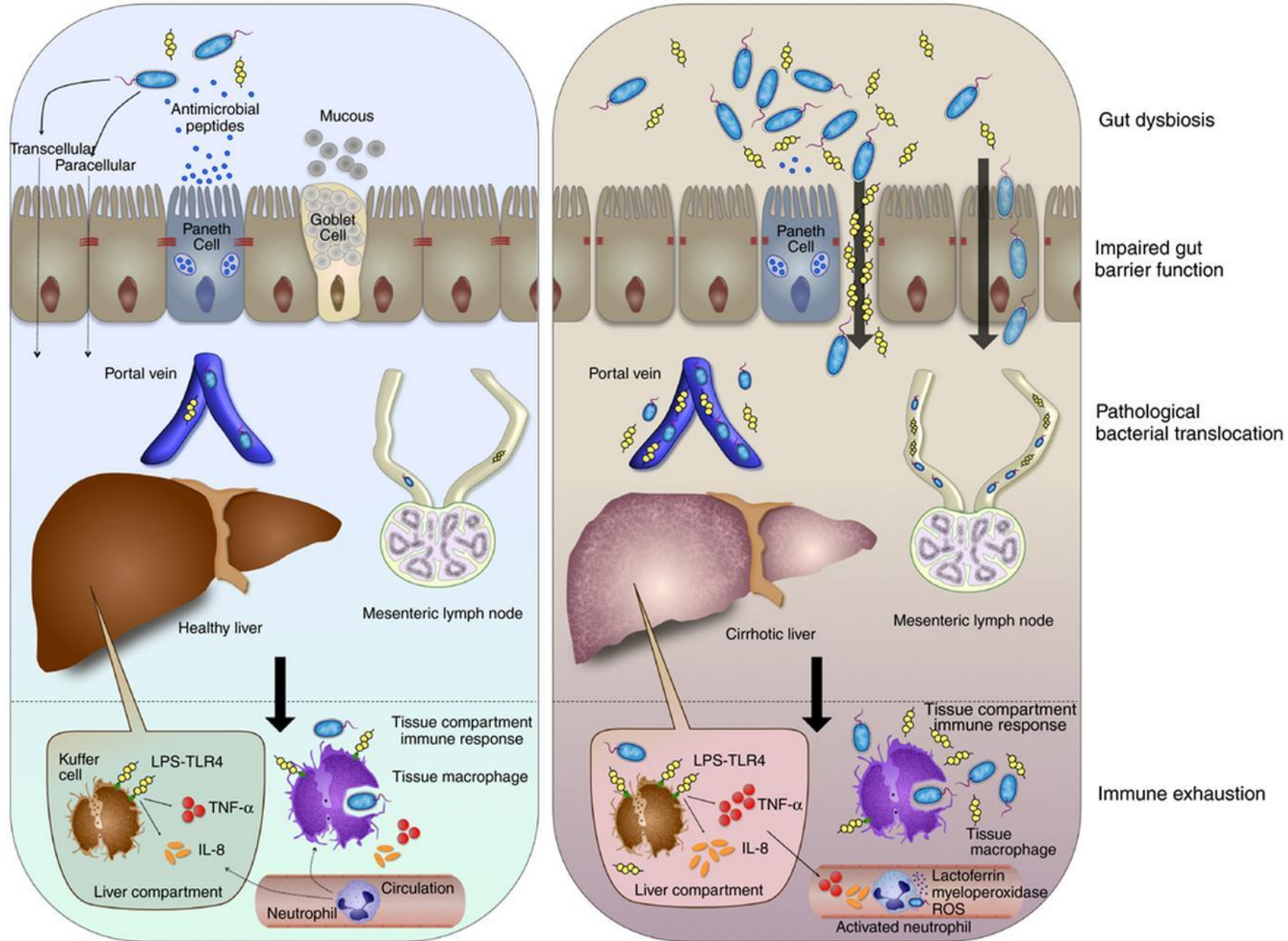
- Переход от компенсированного к декомпенсированному циррозу происходит со **скоростью 5-7% в год**.
- Как только произошла декомпенсация, цирроз становится **системным заболеванием с дисфункцией многих организмов / систем**.
- Пациенты становятся **очень восприимчивыми к бактериальным инфекциям** из-за 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

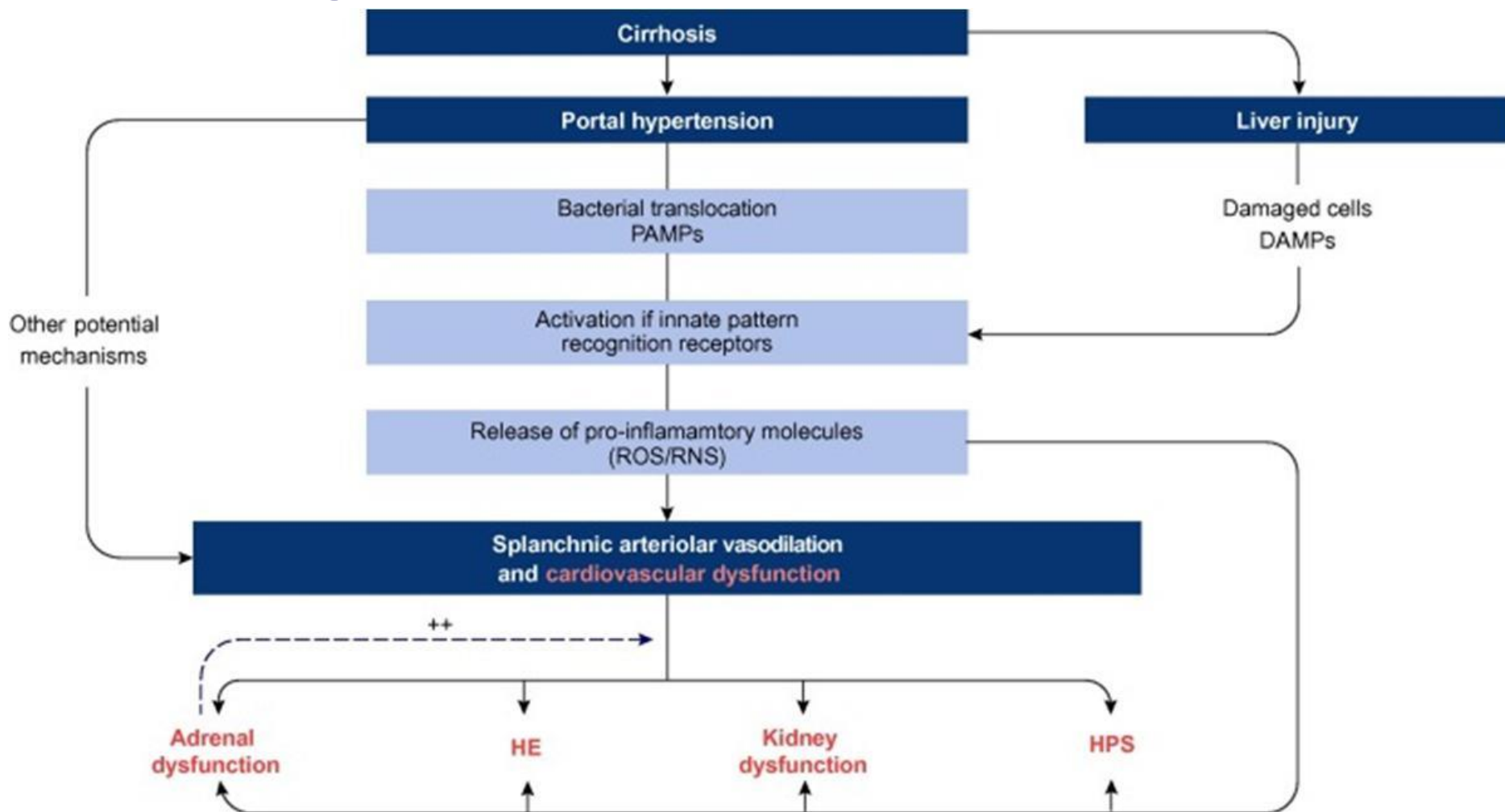
- Клинические проявления декомпенсированного цирроза являются следствием **гипердинамического циркуляторного синдрома** из-за периферической **висцеральной артериальной вазодилатации**. Уменьшается эффективная волемиа, что приводит к гипоперфузии периферических органов, особенно почек.
- **Сниженная эффективная волемиа** 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, простаглицлин 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 продуцируют и выделяют 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.

Ведение пациентов с декомпенсированным циррозом

- В идеальном случае стратегия лечения пациентов с декомпенсированным циррозом должна основываться на **предотвращении прогрессирования цирроза** (т.е. дальнейшей декомпенсации), а не на лечении осложнений по мере их возникновения.
- Лечение декомпенсированного цирроза 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 цирроза.
- Вторым подход основан на **коррекции ключевых факторов патогенеза декомпенсации и прогрессирования цирроза.**

Подавления этиологического фактора декомпенсированного цирроза

- Является важным краеугольным камнем в лечении цирроза.
- 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 циррозе (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 волемиа, 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 цирроза.
- 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 парацентез 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

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

Инфицированный асцит

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 Алкогольный гепатит Сердечная недостаточность Тромбоз портальной вены Синдром Бадда-Киари Метастазы в печень	Карциноматоз брюшины Туберкулезный перитонит Панкреатический асцит Билиарный асцит Нефротический синдром 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

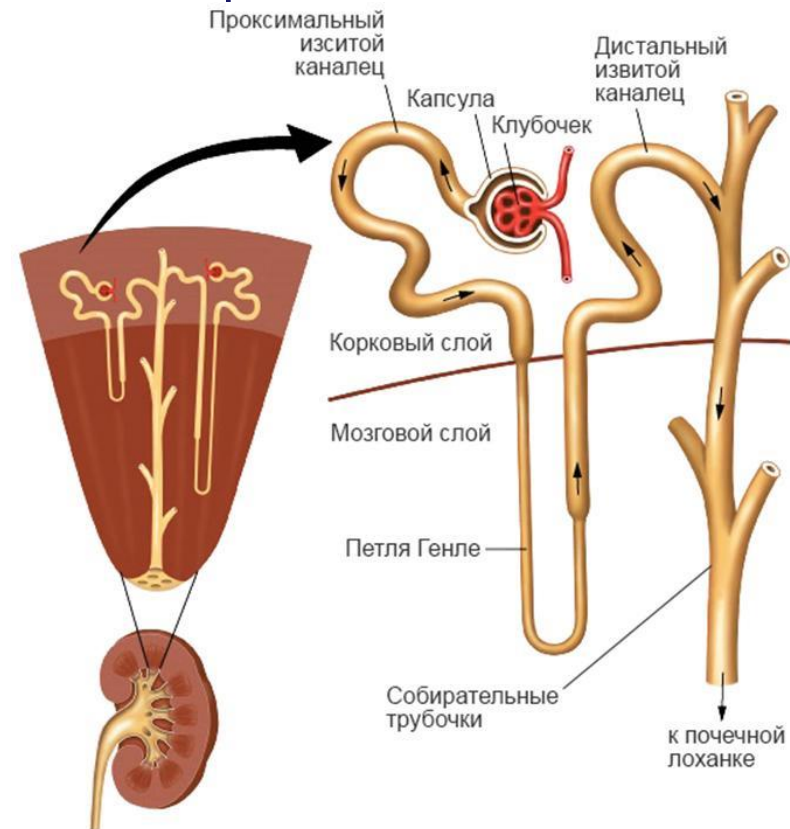
- Профилактическое использование солевых ограничений у пациентов, у которых никогда не было асцита, не подтверждается доказательствами.
- Диетическое ограничение натрия может привести к разрешению асцита примерно у 10% больных, особенно при первом эпизоде асцита.
- Экстремальное ограничение натрия способствует 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 парацентез 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-канреноит) 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 антиминералокортикоидного 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 коррегировать 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 парацентезу

- 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, дипиридамола** 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	Диуретик-индуцированная печеночная энцефалопатии – развитие энцефалопатии в отсутствие любого другого потенцирующего фактора
	Диуретик-индуцированная почечная недостаточность - увеличение креатинина сыворотки на> 100% до значения> 2 мг / дл (177 мкмоль / л) у пациентов с асцитом, отвечающим на лечение
	Гипонатриемия, индуцированная диуретиком, определяется как снижение натрия на> 10 ммоль / л до сывороточного натрия <125 ммоль / л
	Диуретик-индуцированная гипо- или гиперкалиемия определяется как изменение содержания калия в сыворотке до <3 ммоль / л или> 6 ммоль / л, несмотря на соответствующие меры
	Выраженные мышечные судороги

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 парацентез 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 Alfarump® у пациентов с рефрактерным асцитом, не поддающаяся введению TIPS, предлагается в опытных центрах (I; 2).



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



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, получают 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 **ваптанов** должно быть ограничено контролируруемыми 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 и лечены (II-2; 1).
- Если выполняется ФГДС, следует отметить наличия, 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 (систолическое 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 парацентез** должен проводиться у всех пациентов с циррозом и асцитом без задержки при госпитализации, чтобы исключить СБП. Диагностический парацентез 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 бактерицидами (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 парацентез. 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 карбапенем следует использовать в районах с высокой распространенностью ESBL, производящих Enterobacteriaceae. Карбапенемы следует сочетать с гликопептидами или даптомицином или линезолидом в районах с высокой распространенностью 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 норфлоксацину для вторичной профилактики SBP (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 **ХЗП, ОЗП или ОПН**, а также перекрытие между этими диагностическими категориями (II-2; 1).
- Диагноз ХЗП должен основываться на СКФ <60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$, 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 ХЗП, 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 $\text{SCr} > 0,3$ 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 $\text{SCr} < 1,5$ 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 парацентез должен быть связан с инфузией альбумина даже при удалении небольшого объема асцитической жидкости (III, 1)

Типы ОПН

- Все типы ОПН могут возникать у пациентов с циррозом, а именно преренальная, ГРС, интратенальная, 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 нейтрофильной желатиной 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 SCr $\geq 0,3$ мг / дл (26,5 мкмоль / л) от исходного значения (III; 1).
- Неблагоприятные события, связанные с терлипрессинном 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 печеночная недостаточность

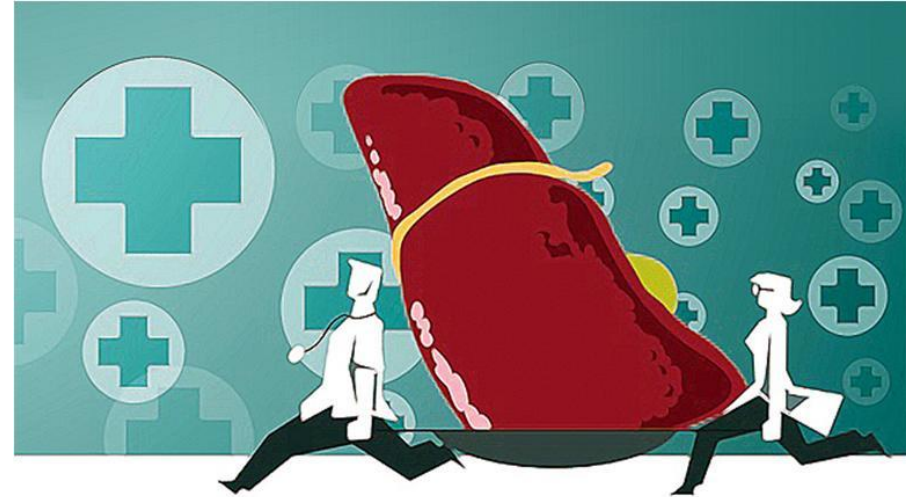
- Диагноз ACLF должен быть установлен у пациента с циррозом и острой декомпенсацией (определяется как **острое развитие или ухудшение асцита, явная энцефалопатия, геморрагии ЖКТ, необструктивная желтуха и / или бактериальные инфекции**), когда органная недостаточность связана с высокой краткосрочной 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 противовирусной 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 рекомендована 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			А
7 – 9			В
10 – 15			С

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%

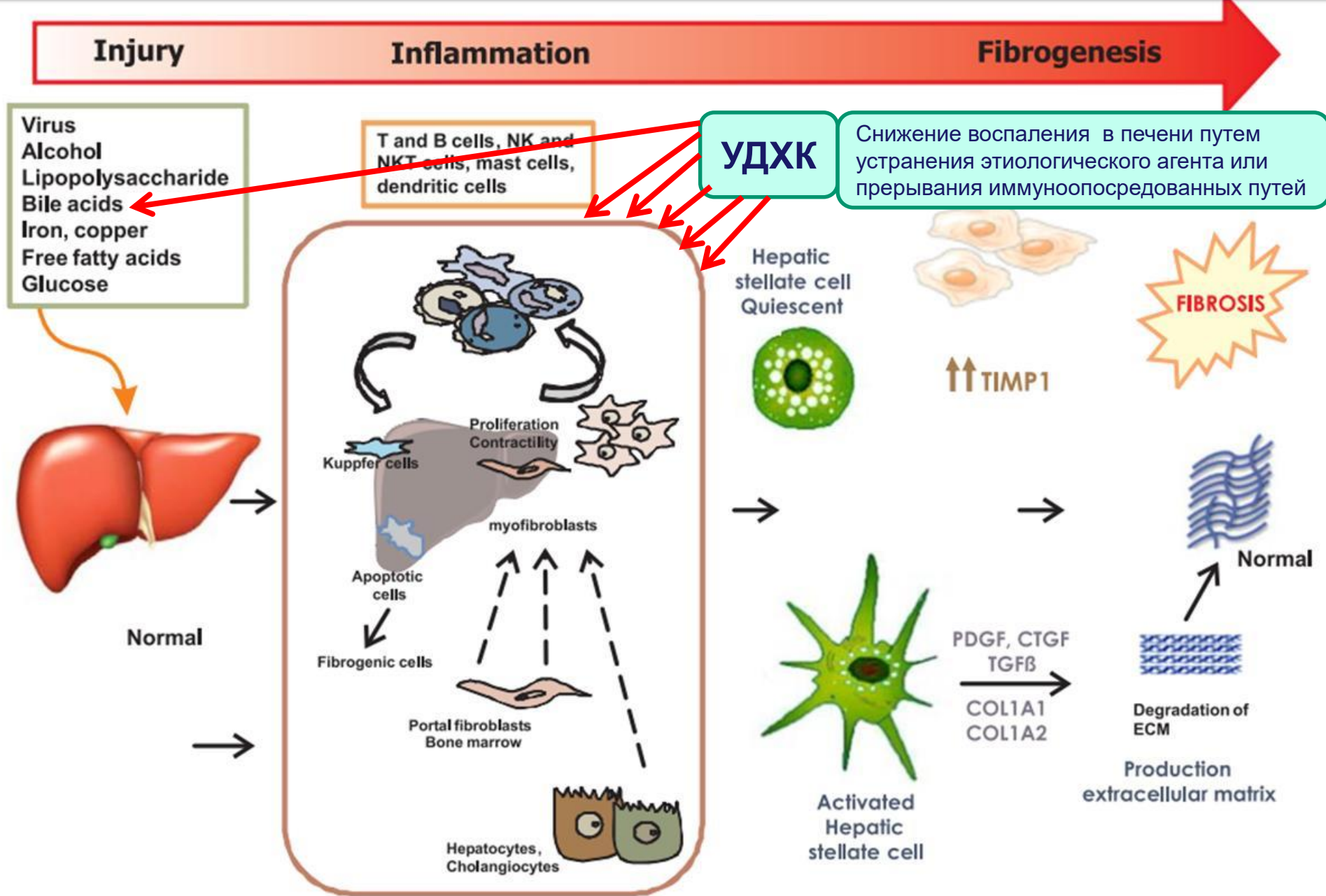
Лечение ПЖН

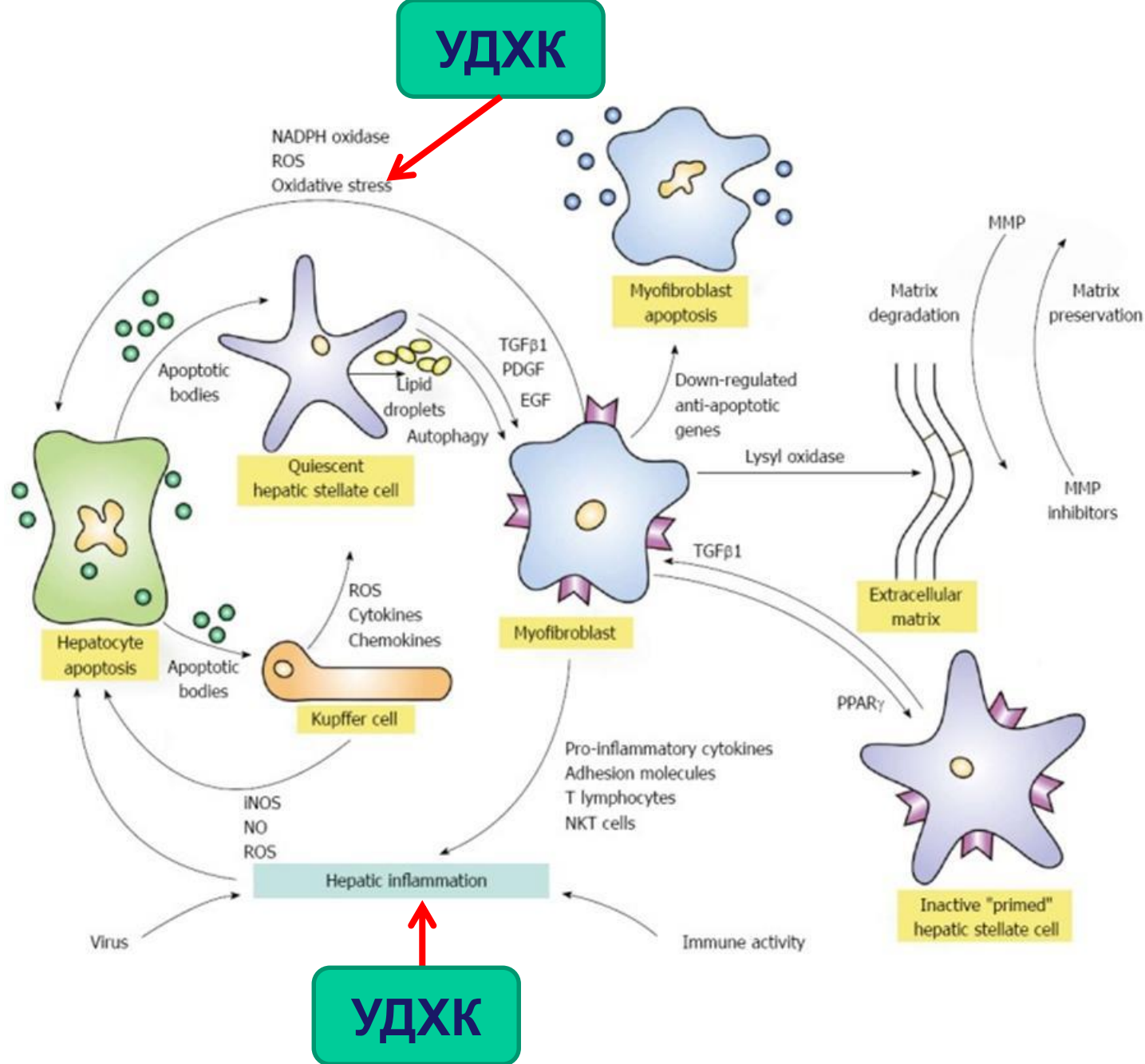
1. Замещение функции печени (альбумин, свежзамороженная плазма)
2. Восстановление функции печени (таргетная терапия):

- **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

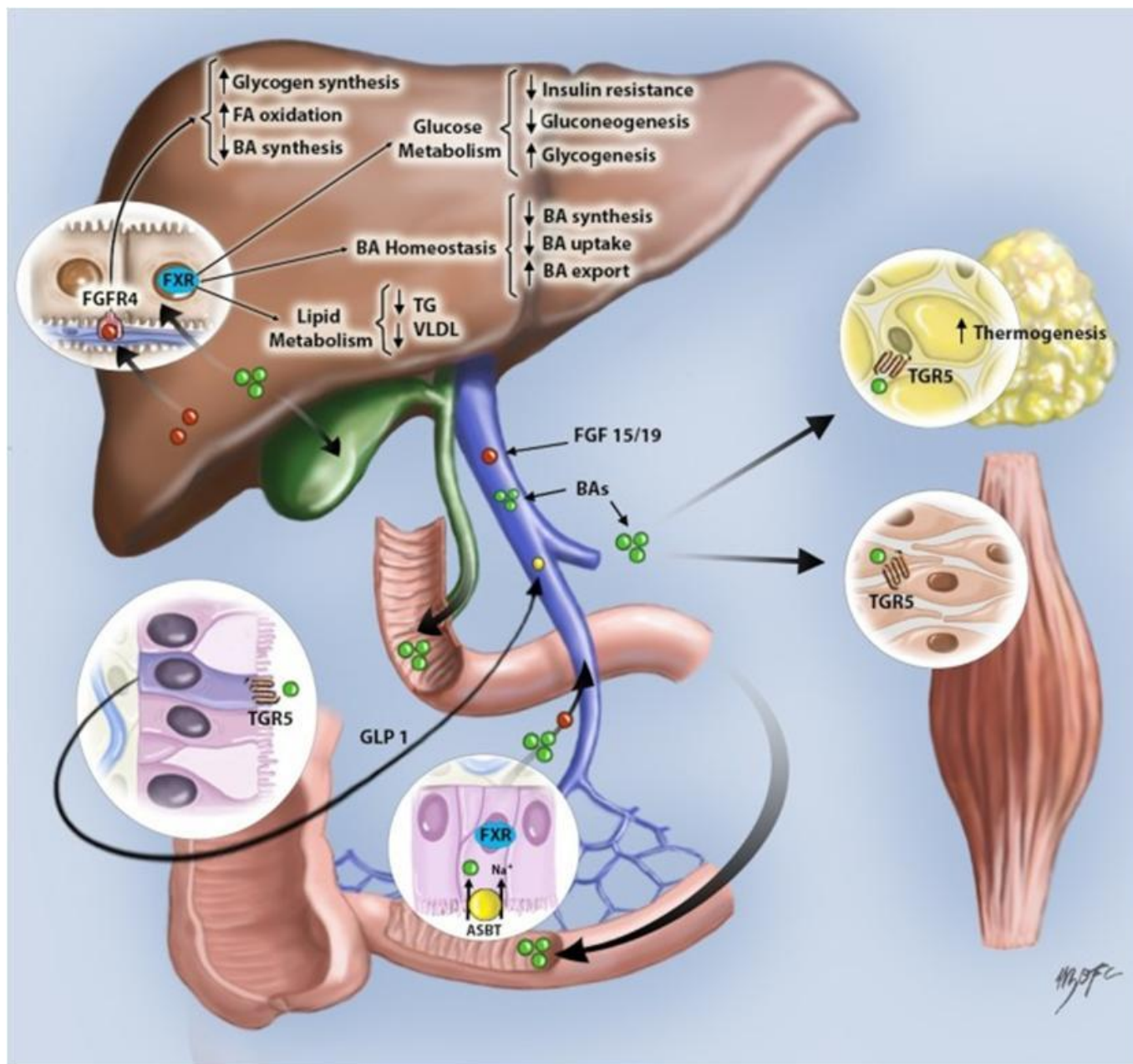
- Как результаты контролируемых исследований, так и многолетняя клиническая практика свидетельствуют о том, что **УДХК – один из наиболее безопасных препаратов, который может назначаться длительно без опасения развития серьезных побочных эффектов.**
- Еще раз считаю необходимым подчеркнуть, что критическая 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.

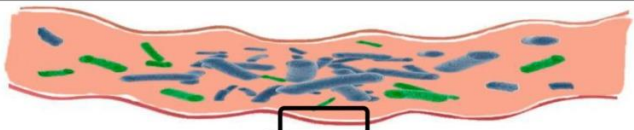




Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology* : WJG. 2014;20(10):2515-2532. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2515.

Действие желчных кислот как сигнальных молекул





Сохраняют кишечный барьер и предотвращают бактериальную транслокацию.

**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.

Ma J., Zhou Q. Li H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy Open Access *Nutrients* **2017**, 9(10), 1124; doi:10.3390/nu9101124

Механизмы действия УДХК: Урсосан

1) холерический эффект:

вытеснение желчных кислот из гидрофобных участков рецепторов, стимуляция гепатоцитов, что приводит к уменьшению концентрации желчных кислот в бикарбонатах, усиливая желчные кислоты.

2) цитопротекторный эффект:

встраивание урсодезоксихолевой кислоты в фосфолипидную клеточную мембрану способствует ее стабилизации и повышению устойчивости к повреждающим факторам.

3) антиапоптотический эффект:

снижение концентрации Са в клетках и подавление выхода цитохрома С из митохондрий, что в свою очередь предотвращает активацию каспаз и апоптоз.

4) иммуномодулирующий эффект:

уменьшение экспрессии HLA класса I и II на хроническом воспалении, снижение продукции цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерферон-γ, подавление синтеза иммуноглобулинов, взаимодействие с глюкокортикоидным рецептором.

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 жидких 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
	Пирфенидон (противовоспалительный препарат), ПК; 2 года	Результаты ожидаются	2014	II–III	150	02161952
HBV (не только антивирусные препараты)	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 (моноклональные антитела к CTGF), ПК и сравнение с энтекавиром, ДС, Р; 45 нед.; Ф	Результаты ожидаются	2016	II	228	01217632
	Энтекавир \pm Fuzheng Huayu, ПК, ДС, Р; 48 нед.; Ц	Результаты ожидаются	2016	IV	700	02241590
Коинфекция HBV и HCV	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]
	Обетихоловая кислота (агонист FXR), ПК, ДС, Р; 12 мес. — 8 лет; Ф; УЕ и определение сывороточных маркеров фиброза	Результаты ожидаются	2023	IIIb	350	02308111
Алкогольный гепатит	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
	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/испытания/
	Лозартан (агонист AT1R), ПК, ДС, Р; 2 года; Ф	Результаты ожидаются	2014	III	214	01051219
	Обетихоловая 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 (моноклональные 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
	Эйкозапентаеновая кислота, ПК, ДС, Р; 1 год; Ф	Результаты не опубликованы	2012	II	243	01154985
	Диамел (пищевая добавка) по сравнению с изменением образа 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

Экспериментальная и клиническая фармакология

И. Е. Гридчик¹, А. В. Курдюков², А. И. Матвеев²

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 С в В по шкале Child-Pugh), системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) с достоверным снижением показателя в 2 раза до $(6,1 \pm 1,7)$ баллов ($p \leq 0,05$), 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 ремаксол 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 в 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

А. Печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности

В. Портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени

С. 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 выраженными 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 нейротрансммиттеры (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 К, 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 скорости 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	Мелкоразмахистый тремор, изменение почерка
II средне-тяжелая	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

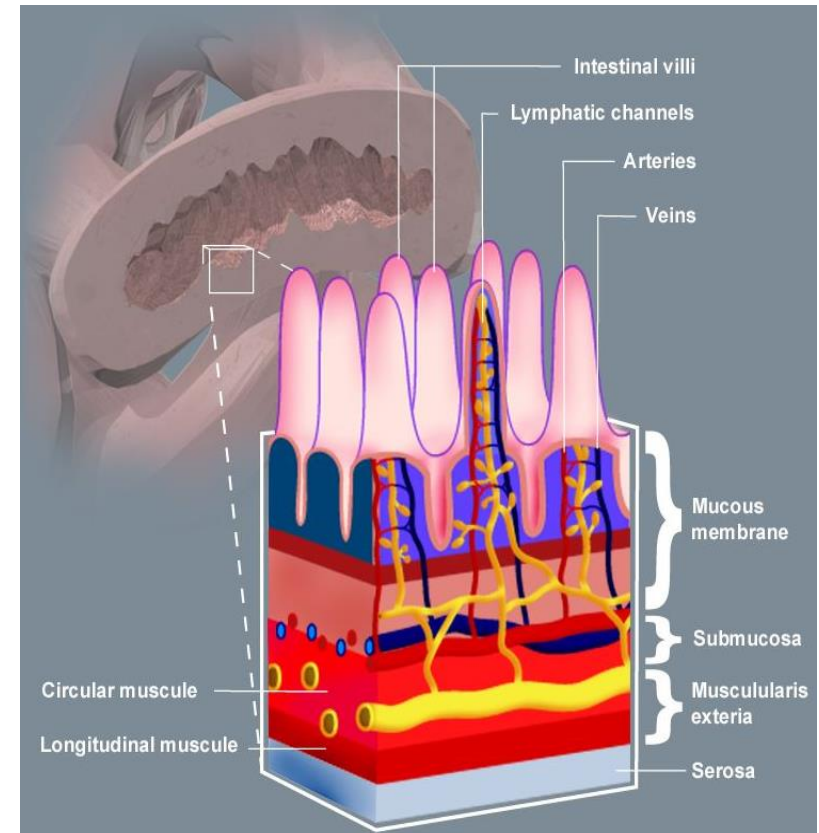
- **Устранение** этиологических, триггерных и отягощающих **факторов**;
- **Санация (очистка) кишечника** – высокие клизмы с лактулозой (300 мл на 700 мл воды);
- **Диета** – контроль белка (протеины растительного происхождения и лактальбумин) (не менее 60 г/сут. при II-III ст. ПЭ), калорийности (1800-2500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

Медикаментозная терапия:

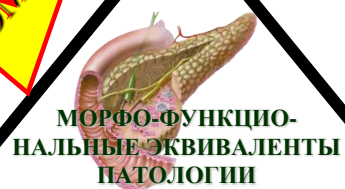
- **Лактулоза** (стул 2-3 раза/сут.)
- **L-орнитин-L-аспартат** – превращении аммиака в мочевины (20-30 г/сут в/в кап. 7-14 дней, переход на 9-18 г/сут п/о). Возможна комбинация в/в кап. и п/о. Осторожно при почечной недостаточности.
- **Антибиотики** – подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры (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 функции ЖКТ
- Детоксикация, сорбционный эффект



ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ,
ИЗМЕНЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ
И КОАГУЛЯЦИОННЫХ СВОЙСТВ КРОВИ,
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ



**НАРУШЕНИЯ МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО
КОМПЛЕКСА КИШЕЧНИКА**



ПРЕБИОТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС

ЭУБИКОР®

пребиотик

энтеросорбент

ЭУБИКОР®
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.