



Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений

В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская¹, М.С. Жаркова^{1*}, С.Б. Жигалова², Е.А. Киценко², Г.В. Манукьян², А.С. Трухманов¹, И.В. Маев³, И.Н. Тихонов¹, Т.А. Деева¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФБГНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: в клинических рекомендациях, предназначенных для врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики и врачей-терапевтов, представлены современные методы диагностики и лечения цирроза и фиброза печени.

Основное содержание. Фиброз печени развивается при формировании соединительной ткани в печени в результате различных хронических заболеваний, включая действие алкоголя, вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, более редкие наследственные заболевания печени. Цирроз печени представляет собой финальную стадию большинства хронических диффузных заболеваний печени. Описаны современные представления о патогенезе фиброза и цирроза печени, правила диагностики, лечения и профилактики основных его осложнений (печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, острого повреждения почек / гепаторенального синдрома, инфекционных осложнений (в том числе спонтанного бактериального перитонита), гипонатриемии, легочных осложнений и др.).

Заключение: при своевременной диагностике цирроза печени и назначении адекватной терапии можно избежать жизнеугрожающих осложнений и улучшить как прогноз пациентов, так и качество их жизни.

Ключевые слова: цирроз и фиброз печени, декомпенсация, печеночная недостаточность, портальная гипертензия, асцит, печеночный гидроторакс, спонтанный бактериальный перитонит, варикозное расширение вен пищевода, печеночная энцефалопатия, гипонатриемия, острое повреждение почек, гепаторенальный синдром

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>

Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications

Vladimir T. Ivashkin¹, Marina V. Maevskaya¹, Maria S. Zharkova^{1*}, Svetlana B. Zhigalova², Evgeniy A. Kitsenko², Garik V. Manukyan², Aleksandr S. Trukhmanov¹, Igor V. Maev³, Igor N. Tikhonov¹, Tatyana A. Deeva¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Aim. Current clinical recommendations are intended to supply gastroenterologists, physicians and general practitioners with modern methods for the diagnosis and treatment of liver cirrhosis and fibrosis.

Key points. Liver fibrosis develops with connective tissue accumulation in liver in the outcome of various chronic diseases, including alcohol misuse, viral hepatitis, autoimmune and more rare hereditary liver diseases. Liver cirrhosis is the final stage of most chronic diffuse liver diseases. The recommendations present current opinions on pathogenesis of liver fibrosis and cirrhosis, principles of diagnosis, treatment and prevention of their main complications: hepatic encephalopathy, oesophageal and gastric variceal bleeding, acute kidney injury/hepatorenal syndrome, infectious complications (i.a. spontaneous bacterial peritonitis), hyponatraemia, pulmonary complications, etc.

Conclusion. Timely diagnosis and adequate therapy in cirrhosis can prevent life-threatening complications and improve the patients' prognosis and quality of life.

Keywords: liver cirrhosis and fibrosis, decompensation, liver failure, portal hypertension, ascites, hepatic hydrothorax, spontaneous bacterial peritonitis, oesophageal varices, hepatic encephalopathy, hyponatraemia, acute kidney injury, hepatorenal syndrome.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Цирроз печени (ЦП) — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию большинства хронических диффузных заболеваний печени. Естественное течение ЦП характеризуется бессимптомной стадией (компенсированный ЦП), которая сменяется стадией повышения давления в портальной системе и ухудшением функции печени, что приводит к появлению клинической картины в виде осложнений цирроза печени (стадия декомпенсации). В стадии компенсации у пациентов, как правило, хорошее качество жизни, и заболевание может протекать скрыто в течение нескольких лет. Стадия декомпенсации проявляется развитием выраженных клинических симптомов, к наиболее важным относятся следующие:

- асцит (с инфицированием или без инфицирования асцитической жидкости / СБП);
- кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка (ВВПиЖ);
- печеночная энцефалопатия (ПЭ);
- дисфункция / острое повреждение почек (ОПП) и гепаторенальный синдром (ГРС);
- легочные осложнения (печеночный гидроторакс, гепатопульмональный синдром (ГПС), портупульмональная гипертензия (ППГ));
- цирротическая кардиомиопатия и вторичная надпочечниковая недостаточность;
- инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит (СБП), мочевиная инфекция, пневмония, инфекции мягких тканей и бактериемия) [1].

Асцит — патологическое накопление жидкости в брюшной полости, встречается более чем у 50 % больных с 10-летней историей заболевания печени

и значительно ухудшает прогноз жизни пациентов с ЦП. В течение первого года от момента появления асцита выживают от 45 до 82 % больных, в течение пяти лет — менее 50 % [2].

Кровотечение из ВВПиЖ — критическое состояние, которое возникает при натяжении и разрыве стенки ВВПиЖ из-за повышения давления в портальной системе [3–5].

Портальная гипертензия — это клинический симптомокомплекс, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления, что сопровождается формированием порто-системных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени [1, 5, 6].

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) — комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [1, 2, 7].

Острое повреждение почек (ОПП) и гепаторенальный синдром (ГРС) — потенциально обратимое нарушение почечной функции, вызванное системным воспалением и/или вазоконстрикцией (в отсутствие других причин) и не отвечающее на адекватную заместительную терапию [4, 6, 8].

Гипонатриемия разведения — снижение уровня натрия сыворотки крови ниже 130 ммоль/л. Встречается в среднем у трети госпитализированных больных ЦП и асцитом.

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — инфицирование асцитической жидкости в отсутствие какого-либо очевидного источника инфекции [6, 9].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Причинами развития ЦП являются вирусные гепатиты (В, С, D), алкоголь, метаболические нарушения (неалкогольный стеатогепатит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность α_1 -антитрипсина, муковисцидоз,

галактоземия, гликогенозы, наследственная тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, абетапопротеинемия, порфирия), заболевания желчных путей (внепеченочная обструкция желчных путей, внутриспеченочная обструкция желчных путей: первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, холангиопатия у детей), нарушение венозного оттока из печени: синдром Бадда — Киари, веноокклюзионная болезнь, тяжелая правожелудочковая недостаточность, лекарства, токсины, химикаты, обладающие гепатотоксическим эффектом, иммунные нарушения: аутоиммунный гепатит, болезнь «трансплантат против хозяина», другие редкие причины: сифилис, шистосоматоз, саркоидоз, гипервитаминоз А, криптогенный ЦП.

Формирование ЦП происходит в ответ на повреждение печеночной паренхимы и характеризуется избыточным отложением экстрацеллюлярного матрикса в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения. Развитие фиброза сопровождается накоплением и отложением коллагена I, III, IV типов, ламинина, фибронектина, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина и т. д. в пространстве Диссе, что приводит к образованию соединительнотканной мембраны в стенке внутридольковых венозных капилляров

Нарушение процессов обмена между кровью, поступающей через систему воротной вены, и гепатоцитами приводит к развитию гипоксии и вовлечению последних в процесс фиброгенеза. В результате активного сокращения пресинусоидальных звездчатых клеток и расширения пространства Диссе, заполненных коллагеновыми волокнами, возникает блок току крови, поступающей по системе воротной вены, повышается давление в воротной вене, формируется синдром портальной гипертензии и включаются портокавальные шунты. При дальнейшем прогрессировании перечисленных изменений со временем происходит перестройка архитектоники печеночной ткани и развивается ЦП [4, 10–13].

Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, представленных выше [14].

На стадии декомпенсации цирроз печени представляет собой системное заболевание с полиорганной недостаточностью [14], пациенты становятся крайне восприимчивы к развитию бактериальных осложнений в результате иммунной дисфункции, обусловленной нарушением как иннатной, так и адаптивной иммунной системы. Инфекционные осложнения, в свою очередь, утяжеляют течение ЦП, значительно повышают риск острой печеночной недостаточности на фоне хронической и сопровождаются высокой смертностью [15].

Десятилетиями клинические проявления декомпенсации ЦП рассматривались как следствие

гемодинамических нарушений, гипердинамического типа кровообращения, связанного с периферической артериальной вазодилатацией, возникающей преимущественно по спланхическому типу. Подобная вазодилатация ставит под угрозу эффективное кровообращение, приводя к периферической органной гипоперфузии, с обязательным вовлечением почек. В свою очередь, снижение эффективного кровообращения запускает активацию вазоконстрикторных механизмов (например, РААС, симпатическая нервная система и секреция вазопрессина) и задержку натрия и воды [16].

Клинически это проявляется развитием асцита, нарушением функции почек, гепатопульмонального синдрома, цирротической кардиомиопатии. Тем не менее, несмотря на убедительность концепции артериальной вазодилатации как основной причины развития осложнений ЦП, накапливающиеся данные позволяют рассматривать естественное течение ЦП с его осложнениями и в контексте теории ЦП как хронического системного воспаления, что подтверждается в первую очередь повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов и хемокинов [17]. Это обусловлено попаданием в системный кровоток бактерий и их продуктов, называемых «патоген-ассоциированные молекулярные паттерны» (PAMPs), в результате патологической бактериальной транслокации из кишечника [18].

К бактериальной транслокации приводит нарушение синтеза белков плотных межклеточных контактов, локального иммунного ответа и собственно состава кишечного микробиома: непатогенные строгие анаэробы замещаются на условно-патогенные факультативные анаэробы, происходит экспансия микроорганизмов из толстой кишки в тонкую. Последнее состояние называется синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Увеличение количества факультативных анаэробов в тонкой кишке при СИБР предрасполагает к их проникновению во внутреннюю среду организма (в стенку кишечника, мезентериальные лимфатические узлы, портальный и системный кровоток). Данный феномен получил название бактериальной транслокации. При ЦП наблюдается постоянное попадание PAMPs в системный кровоток и связывание их рецепторами иннатных иммунных клеток, что приводит к высвобождению провоспалительных молекул. Так как факультативные анаэробы, в отличие от строгих анаэробов, способны выживать в оксигенированных тканях, при снижении барьерной функции кишечника, наблюдаемой при ЦП, эти микроорганизмы могут проникать в асцитическую жидкость. Это влечет за собой развитие СБП. При ЦП снижается и барьерная функция печени, что приводит к тому, что факультативные анаэробы могут проникнуть и в системный кровоток, вызвав развитие септицемии или септикопиемии [19].

В основе развития ПЭ лежит поражение печени с выраженным снижением ее детоксицирующей

функции и портосистемное шунтирование крови, когда в системный кровоток и далее в головной мозг попадает кровь, содержащая большое количество аммиака и других токсических продуктов кишечного происхождения. Также существенную роль играет уменьшение степени связывания и выведения аммиака скелетными мышцами (снижение активности глутаминсинтетазы) у больных ЦП с саркопенией [20].

Основной причиной асцита (в 80 % случаев) являются хронические заболевания печени. Кроме цирроза, другими причинами могут быть острый алкогольный гепатит, синдром Бадда — Киари, гепатоцеллюлярная карцинома и канцероматоз брюшины, острый панкреатит. В патогенезе асцита основную роль играют портальная гипертензия и нарушение катаболизма гормонов и других биологически активных веществ в печени, изменения гемодинамики (увеличение сердечного выброса, снижение системного сосудистого сопротивления, снижение АД, повышение почечного сосудистого сопротивления), водно-электролитный дисбаланс (задержка натрия и воды) [21].

Кровотечение из ВВПиЖ — критическое состояние, возникающее при натяжении и разрыве стенки ВВ из-за повышения давления в портальной системе. При этом определяющим фактором в развитии кровотечения становится разница между давлением в воротной и нижней полой вене — портальный градиент давления. В норме он составляет 1–5 мм рт. ст. Портальная гипертензия приводит к образованию портосистемных коллатералей, через которые часть кровотока из воротной вены шунтируется в системный кровоток в обход печени [22]. Клинически значимой портальная гипертензия становится при повышении портального градиента давления > 10 мм рт. ст. [2, 3]. В настоящее время методика в РФ в большинстве центров недоступна.

В развитых странах около 90 % случаев портальной гипертензии обусловлено ЦП. В развивающихся странах, кроме цирроза, частой причиной служит поражение мелких ветвей воротной вены при шистосомозе. Нецирротическая портальная гипертензия (вследствие воздействия других патогенетических факторов) составляет от 10 до 20 % из всех случаев развития данного синдрома [4].

Варикозные кровотечения представляют грозное осложнение ЦП, второе по частоте после асцита, приводящее к декомпенсации заболевания и ассоциированное с высокой смертностью. Риск кровотечения из ВВПиЖ определяется степенью выраженности ВВ и наличием пятен васкулопатии при ЭГДС. Васкуло- и гастропатия — это совокупность макроскопических проявлений, наблюдаемых в слизистой оболочке пищевода и желудка при портальной гипертензии, связанных с эктазией и дилатацией сосудов слизистого и подслизистого слоев без значительных воспалительных изменений [5, 23, 24].

Нарушение функции почек у пациентов с асцитом ассоциировано с высокой смертностью, а в ряде случаев сохраняется даже после успешной трансплантации печени. Длительное время считалось, что ГРС представляет собой функциональное нарушение почечной функции, вызванное вазоконстрикцией, которая возникает у пациентов с продвинутой стадией заболевания печени, а также у пациентов с острой печеночной недостаточностью или тяжелым алкогольным гепатитом. Накапливающиеся данные подвергают сомнению такое определение ГРС, а также классификацию ГРС на тип 1 и тип 2. Во-первых, в патогенезе ГРС задействованы как гемодинамические, так и воспалительные изменения. Во-вторых, отсутствие повреждения паренхимы почек не было доказано нефробиопсией [25]. Отсутствие существенной протеинурии и/или гематурии еще не исключает почечное повреждение, в частности канальцевые (например, острый канальцевый некроз) или интерстициальные изменения. Рутинное исследование маркеров в крови и/или моче, позволяющих дифференцировать тип ОПП, в РФ вне научных целей недоступно. В отличие от предыдущей классификации почечного повреждения новая градация основывается не на уровне креатинина, а на динамике этого показателя за определенные отрезки времени, потому быстрый прирост креатинина может соответствовать критериям ОПП даже в рамках нормальных значений показателя. В настоящее время принято обозначать тип 1 ГРС как ГРС с критериями ОПП (ГРС по типу ОПП), а тип 2 ГРС включает повреждение почек, соответствующее критериям ГРС, но не критериям ОПП [26].

Критерии ГРС по типу ОПП:

- наличие ЦП и асцита;
- отсутствие положительной динамики креатинина после отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином человека** в течение 2 суток;
- отсутствие шока, сепсиса, препаратов с нефротоксичностью;
- исключены паренхиматозные заболевания почек (протеинурия > 500 мг/сутки, микрогематурия > 50 эритроцитов в поле зрения и/или изменения почек при УЗИ).

Согласно современным представлениям, ГРС развивается не только в результате почечной гипоперфузии на фоне спланхической артериальной вазодилатации и снижения сердечного выброса, но также в результате повышения уровня циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов и хемокинов как следствие бактериальной транслокации [27, 28]. Кроме того, тяжелый холестаза может также ухудшать функцию почек за счет усугубления системного воспаления и канальцевого повреждения, обусловленного действием желчных кислот — билиарная нефропатия [29].

Гипонатриемия разведения встречается в среднем у трети (30–35 %) внутриспитальных

больных с ЦП и асцитом, ассоциирована с высокой смертностью, с развитием неврологических осложнений и с низкой выживаемостью после трансплантации печени. У пациентов с ЦП могут развиваться как гиперволемическая, так и гиповодемическая гипонатриемия. Чаще развивается гиперводемическая гипонатриемия, характеризующаяся увеличением объема внеклеточной жидкости, появлением асцита и периферических отеков. Она может возникать спонтанно, или в результате введения большого объема гипотонических растворов, или на фоне осложнений ЦП, сопровождающихся резким ухудшением эффективного кровообращения. Часто предрасполагающими факторами к развитию дилуционной гипонатриемии считаются прием нестероидных противовоспалительных препаратов и выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов [30]. В отличие от гиперводемической, гиповодемическая гипонатриемия развивается при уменьшении объема циркулирующей плазмы вследствие передозировки диуретических препаратов у больных без асцита и отеков.

К числу характерных инфекционных осложнений ЦП относится спонтанный бактериальный перитонит (СБП), который выявляется, по данным разных авторов, у 7–31 % больных с асцитом. В случае поздней диагностики и отсроченного лечения смертность от СБП может превышать 90 %. Большинство эпизодов инфицирования асцитической жидкости вызывается кишечными бактериями. В 70 % возбудителями бактериального асцита служат грамотрицательные бактерии — *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp, 10–20 % составляют грамположительные кокки (*Streptococcus pneumoniae*), часто встречается *Candida albicans*. Анаэробную флору высевают у 3–4 % пациентов. Описаны случаи, вызванные *Listeria monocytogenes*, а также микобактериями туберкулеза и грибами *Cryptococcus neoformans*. Развитие СБП всегда инициируется попаданием микроорганизмов в асцитическую жидкость. Бактерии проникают в брюшную полость двумя путями — транслокационным и гематогенным. В настоящее время большее значение придается прохождению микроорганизмов из кишечника, хотя патогенез возникновения СБП до конца не ясен. В патогенезе СБП существенную роль играет СИБР, часто встречающийся у больных ЦП. Этому может способствовать употребление алкоголя больными алкогольным циррозом, снижение секреции соляной кислоты из-за назначения антисекреторных препаратов, уменьшение секреции желчных кислот и увеличение времени кишечного пассажа [15, 31–33].

Риск бактериальных инфекций при ЦП обусловлен многими факторами, включающими нарушение функции печени, портосистемное шунтирование, СИБР в кишечнике и генетическую предрасположенность [28]. В основе последнего фактора лежит носительство мутаций в гене nucleotide-binding

oligomerization domain containing 2 (NOD2). NOD2 экспрессируется в эпителиальных клетках, а также в антигенпрезентирующих клетках, например незрелых дендритных клетках, и в других мононуклеарах. NOD2-ассоциированные мутации могут вести к недостаточной активации NF- κ B, далее к недостаточной элиминации транслоцирующихся бактерий и усилению бактериальной транслокации через множественные вторичные эффекты. Доказано, что СБП значительно чаще ($p = 0,008$) развивается у носителей мутаций NOD2 (OR — 3,06) [34].

Хорошо изучена связь хронических заболеваний печени с дыхательными нарушениями и гипоксией. Основные легочные осложнения, возникающие у пациентов с хроническим заболеванием печени, — печеночный гидроторакс, гепатопульмональный синдром и портопальмональная гипертензия.

Печеночный гидроторакс (портоплевральный синдром) представляет собой скопление транссудата в плевральных полостях у пациентов с декомпенсированным ЦП в отсутствие заболевания сердца, легочной патологии или заболевания легких. Асцитическая жидкость поступает из брюшной полости в плевральные полости (преимущественно справа) через расширенные поры в диафрагме в результате повышения внутрибрюшного давления и отрицательного внутригрудного давления на вдохе. Печеночный гидроторакс может приводить к тяжелой дыхательной недостаточности и может осложниться спонтанной бактериальной эмпиемой. Прогноз пациентов с портоплевральным синдромом плохой, их средняя выживаемость составляет около 8–12 месяцев [35].

Гепатопульмональный синдром (ГПС) определяют как нарушение легочной оксигенации, вызванное дилатацией сосудов легких и, реже, плевральными и внутрилегочными артериовенозными шунтами в рамках портальной гипертензии. ГПС чаще диагностируют у пациентов с ЦП и портальной гипертензией, иногда он возникает у пациентов с внепеченочной формой портальной гипертензии в отсутствие ЦП и даже у пациентов с острым гепатитом [36–38]. В основе ГПС лежат два механизма: а) дилатация прекапилляров/капилляров легких, уменьшение времени контакта крови с альвеолами (ускорение кровотока); б) формирование артериовенозных соединений и анатомического шунта, что приводит к недостаточной оксигенации крови.

Ключевые критерии ГПС:

- печеночная недостаточность;
- портальная гипертензия как внутрипеченочная, так и внепеченочная;
- гипоксемия ($PaO_2 < 80$ мм рт. ст. при дыхании воздухом, O_2 21 %);
- повышенный альвеолярно-артериальный градиент кислорода ($P(A-a)O_2 > 15$ мм рт. ст.);
- подтверждение внутрилегочных шунтов с помощью эхокардиографии с контрастным усилением

(появление микропузырьков воздуха в левых камерах сердца в течение трех-шести сердечных циклов указывает на дилатацию легочных сосудов).

Портопальмональная гипертензия (ППГ) может быть диагностирована у пациента с портальной гипертензией (в т. ч. нецирротической) в отсутствие других причин для повышения давления в легочных сосудах, в частности тромбоэмболии легочной артерии, хронического заболевания легких, хронической сердечной недостаточности. Согласно современной классификации легочной гипертензии ППГ относится к 1-й группе. Встречается у 2–5 % пациентов с портальной гипертензией, выше в группе пациентов, включенных в лист ожидания ортотопической трансплантации печени, — до 8,5 %. ППГ ассоциирована с плохим исходом после трансплантации печени — смертность пациентов с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) > 35 мм рт. ст. достигает 35 %. Для диагностики используются результаты эхокардиографического исследования и катетеризации правых отделов сердца [39]. Диагностические критерии ППГ:

- наличие клинически значимой портальной гипертензии,
- среднее давление в легочной артерии > 25 мм рт. ст. в покое,
- среднее давление заклинивания легочных капилляров < 15 мм рт. ст.

Подходы к лечению такие же, как и для лечения легочной артериальной гипертензии [40].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным ВОЗ, на долю смертности от ЦП приходится до 1,8 % случаев в европейских странах, что составляет 170 000 человек в год. Самыми распространенными причинами формирования ЦП являются хронический вирусный гепатит С и алкогольная болезнь печени. Ежегодно от причин, связанных с употреблением алкоголя, умирает 2,5 миллиона человек, среди которых 320 000 — люди в возрасте от 15 до 29 лет. С 2001 г. в стране ежегодно регистрируется более 40 тысяч впервые выявленных случаев ХГС, а доля гепатита С в структуре хронических вирусных гепатитов составляет более 60 %. Заболеваемость хроническим гепатитом С в 2016 г. в РФ составила 5 800 000 человек [41].

Вклад в смертность от ЦП любой этиологии вносят его осложнения. ВВПиЖ выявляются у 30–40 % больных с компенсированным и у 60 % с декомпенсированным ЦП на момент диагностики ЦП, из них у каждого четвертого возникает кровотечение [1, 2, 6].

По данным отчета Европейской ассоциации по изучению печени около 40 % трансплантаций печени в Европе проводится по поводу ЦП вирусной этиологии, 33 % — алкогольной и еще 5 % — вследствие сочетания этих этиологических факторов, при этом процентное соотношение может варьировать в зависимости от страны [2].

Самое частое осложнение ЦП — асцит, приводит к снижению работоспособности пациента, снижению социальной адаптации, часто ведет к госпитализации, к постоянной медикаментозной поддержке. Асцит часто служит причиной развития других осложнений, таких как СБП, рестриктивная дыхательная недостаточность и абдоминальные грыжи. Появление асцита значительно ухудшает прогноз жизни пациентов с ЦП. В течение первого года от момента появления асцита выживает от 45 до 82 % больных, в течение пяти лет — менее 50 % [2].

Заболеваемость и распространенность ПЭ связаны с тяжестью сопутствующей печеночной недостаточности и портосистемного шунта [42, 43]. У пациентов с ЦП явная ПЭ, равно как и кровотечение из ВВПиЖ или асцит, является индикатором стадии декомпенсации заболевания [44].

Распространенность явной ПЭ на момент постановки диагноза ЦП в целом составляет 10–14 % [44, 45], 16–21 % среди пациентов с декомпенсированным ЦП и 10–50 % у пациентов с трансъюгулярным внутривенным портосистемным шунтом (TIPS) [46]. Кумулятивные данные демонстрируют, что явная ПЭ будет зафиксирована у 30–40 % пациентов с ЦП на том или ином этапе лечения. Минимальная ПЭ встречается у 20–80 % пациентов с ЦП [47, 48].

Риск СБП повышен у всех пациентов с ЦП и асцитом. Распространенность СБП у амбулаторных пациентов составляет 1,5–3,5 %, а у госпитализированных пациентов — 10 % [49]. При этом половина случаев СБП приходится на только что госпитализированных пациентов, другая половина развивается у пациентов во время госпитализации [50].

К другим инфекционным осложнениям ЦП относятся инфекции мочевыделительной системы, пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия. Они представляют собой гетерогенную группу по клиническому течению и прогнозу. Их частота составляет 25–30 % среди госпитализированных пациентов с ЦП [6, 9, 18, 19]. Развитие инфекционных осложнений у пациентов с ЦП ассоциировано с повышением смертности в течение месяца на 30 % и в течение 12 месяцев на 63 % [18, 51].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

K70.3 — алкогольный цирроз печени.

K71.7 — токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени.

Фиброз и цирроз печени (K74):

K74.0 Фиброз печени.

K74.1 Склероз печени.

K74.2 Фиброз печени в сочетании со склерозом печени.

K74.3 Первичный билиарный цирроз.

K74.4 Вторичный билиарный цирроз.

K74.5 Билиарный цирроз неуточненный.

K74.6 Другой и неуточненный цирроз печени.

K76.6 Портальная гипертензия.

Осложнения цирроза печени:

K72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках (в т.ч. печеночная энцефалопатия/кома).

K76.7 Гепаторенальный синдром.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По морфологическим признакам ЦП классифицируют:

а) макронодулярный (крупноузловой) — нерегулярно расположенные крупные узлы до 5 см в диаметре, разделенные различной ширины тяжами соединительной ткани;

б) микронодулярный (мелкоузловой) — регулярно расположенные мелкие узлы 1–3 мм в диаметре, разделенные сетью рубцовой ткани;

в) микро-макронодулярный (смешанный).

Чаще всего для оценки тяжести состояния больных с ЦП применяется классификация по Child-Turcotte-Pugh (табл. 1) — Приложение Г.

Другая оценочная шкала — MELD (Model for End-stage Liver Disease) была разработана в 2002 г. для определения очередности трансплантации печени в листе ожидания (Приложение Г).

Еще более точным методом оценки тяжести состояния больного циррозом печени и его очередности в листе ожидания пересадки печени является модификация этой шкалы — MELDNa, где наряду с вышеуказанными показателями учитывается сывороточный уровень натрия. Учитывая то, что пациенты с терминальной стадией хронического заболевания печени представляют крайне нестабильную категорию больных, с частыми декомпенсациями основного процесса и развитием тяжелых осложнений, возникает необходимость регулярного пересчета MELD (табл. 1) [1, 2].

Классификация асцита

В практической работе очень удобна классификация, предложенная Международным клубом по изучению асцита (International Ascites Club (IAC)), которая включает 3 степени в зависимости от его выраженности [1, 2, 6]:

1-я степень — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании;

2-я степень проявляется симметричным увеличением живота;

3-я степень представляет собой напряженный асцит.

Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению асцита, то его называют резистентным, что встречается в 10 % случаев среди больных с ЦП и асцитом. Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50 %. Диагностические критерии резистентного асцита:

1. Длительность лечения: интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозировки: антагонисты альдостерона 400 мг/сут, фуросемид**¹ 160 мг/сут) в течение 1 недели при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут;

2. Отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня;

3. Ранний рецидив асцита: возврат асцита 2–3-й степени в течение 4 недель от начала лечения;

4. Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:

- портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов,

- почечная недостаточность вследствие диуретической терапии: повышение уровня сывороточного креатинина на 100 % со значением > 2 мг/дл у пациентов, которые ответили на лечение диуретиками,

- гипонатриемия — понижение уровня сывороточного Na более чем на 10 ммоль/л до уровня менее 130 ммоль/л (ряд авторов указывают пороговое значение 135 ммоль/л),

- гипокалиемия — понижение уровня сывороточного K менее 3,5 ммоль/л,

¹ Наименование лекарственного препарата выделяется двумя звездочками (**) в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения;

- перед наименованием лекарственного препарата ставится знак "#", а также указываются сведения о способе применения лекарственного препарата и дозе, длительности его приема с указанием ссылок на клинические исследования эффективности и безопасности применяемого режима дозирования при данном заболевании либо ссылок на соответствующие источники литературы в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, используемому в несоответствии с показаниями к применению, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

Таблица 1. Необходимый режим повторной оценки MELD

Table 1. Required MELD re-assessment scheme

MELD	Необходимость пересчета	Давность лабораторных исследований
≥ 25	Каждые 7 дней	48 часов
≥ 24, но >18	Каждый месяц	7 дней
≤ 18, но ≥ 11	Каждые 3 месяца	14 дней
≤ 11, но > 0	Каждые 12 месяцев	30 дней

• гиперкалиемия — повышение уровня сывороточного К более 5,5 ммоль/л [1, 2].

Портальная гипертензия может развиваться при различных патологических процессах, сопровождающихся нарушением кровотока в системе воротной вены. В соответствии с анатомическим расположением препятствия кровотоку форма портальной гипертензии может быть классифицирована как *подпеченочная* (с вовлечением селезеночной, брыжеечной или воротной вен), *внутрипеченочная* (заболевания печени) и *надпеченочная* (заболевания, приводящие к нарушению венозного оттока от печени) [5, 52].

Классификация портальной гипертензии по уровню портального блока:

1. Надпеченочная:

• тромбоз/сужение печеночных вен и обструкция нижней полой вены (синдром Бадда — Киари, инвазия опухолью, мембрана в просвете нижней полой вены);

• заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация).

2. Печеночная:

Пресинусоидальная:

• болезнь Рандю — Ослера;
• врожденный фиброз печени;
• тромбоз ветвей портальной вены (тяжелый бактериальный холангит, злокачественные новообразования);
• первичный склерозирующий холангит;
• гранулематозы (шистосоматоз, саркоидоз, туберкулез);

• хронический вирусный гепатит;
• первичный билиарный цирроз;
• миелопролиферативные заболевания;
• нодулярная регенераторная гиперплазия;
• идиопатическая (нецирротическая) портальная гипертензия / портосинусоидальная болезнь;
• болезнь Вильсона;
• гемохроматоз;
• поликистоз;
• амилоидоз;
• воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин).

Синусоидальная:

• все случаи ЦП;
• алкогольный гепатит;
• тяжелый вирусный гепатит;
• острая жировая печень беременных;
• интоксикация витамином А;
• системный мастоцитоз;
• печеночная пурпура;
• цитотоксичные лекарства.

Постсинусоидальная:

• веноокклюзионная болезнь;
• алкогольный центрлобулярный гиалиновый склероз.

3. Подпеченочная:

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

Классификация ВВ по степени выраженности:

• I степень — диаметр вен 2–3 мм;
• II степень — диаметр вен 3–5 мм;
• III степень — диаметр вен > 5 мм [52–54].

Классификация варикозных вен по локализации:

• I тип — гастроэзофагеальные ВВПиЖ с распространением на кардиальный и субкардиальный отделы малой кривизны желудка;
• II тип — гастроэзофагеальные ВВПиЖ от эзофагокардиального перехода по большой кривизне по направлению к дну желудка;
• III тип — изолированные ВВ желудка без ВВ пищевода — варикозная трансформация вен фундального отдела желудка;
• IV тип — эктопические узлы тела, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки [52–54].

Классификация васкулопатии:

• легкая — небольшие участки розового цвета, окруженные белым контуром;
• средняя — плоские красные пятна в центре розовой ареолы;
• тяжелая — сочетание с точечными кровоизлияниями [53, 54].

Классификация ПЭ

ПЭ характеризуется широким спектром проявлений, начиная от клинически бессимптомных форм (минимальная ПЭ) до коматозного состояния. Ключевым маркером ПЭ является изменение уровня и содержания сознания. Согласно существующей классификации, ПЭ подразделяют в зависимости от типа, длительности и клинических характеристик. Минимальную ПЭ рассматривают как отдельную форму.

Выделяют несколько типов ПЭ в зависимости от причин, которые привели к ее развитию:

• тип А, который возникает при острой печеночной недостаточности,
• тип В, обусловленный портосистемным шунтированием в отсутствие хронической печеночной недостаточности,
• тип С, наиболее распространенный, обусловленный ЦП [55].

По тяжести клинических проявлений ПЭ делится на две формы: скрытая (минимальная ПЭ и ПЭ 1-й степени) и явная ПЭ. Минимальная ПЭ (ранее носившая название латентной ПЭ) характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики. Своевременное распознавание этой формы важно по двум следующим причинам:

Таблица 2. Классификация степени кровопотери при кровотечении из ВВ

Table 2. Blood loss grading in variceal bleeding

Показатель	Степень кровопотери		
	легкая	средняя	тяжелая
Гемоглобин, г/л	>100	80–100	<80
Центральное венозное давление (ЦВД) (см вод. ст.)	5–15	<5	0
Пульс (уд/мин)	<100	<110	>110
АД сист (мм рт. ст.)	норма	>90	<90
Диурез (мл/мин)	1,0–1,2	<0,5	<0,2
Дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК) (%)	<20	20–30	>30

Таблица 3. Стадии ПЭ

Table 3. Stages of hepatic encephalopathy

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

1) частота минимальной ПЭ достигает 32–85 % вне зависимости от этиологии заболевания печени;

2) минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, например при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций [55, 56].

Стадирование ПЭ проводится согласно критериям West-Haven, что представлено в таблице 4. Определение стадии ПЭ входит в систему оценки тяжести цирроза по классификации Чайлд-Пью и необходимо для оценки жизненного прогноза пациента. Необходимо помнить, что после появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42 % больных, а в течение 3 лет — всего 23 % [1, 2, 55–57].

По времени развития ПЭ можно разделить на следующие формы:

- эпизодическая ПЭ, для которой характерны интермиттирующие нейропсихические нарушения;
- фульминантная (молниеносная) ПЭ, которая характеризуется быстро нарастающими клиническими проявлениями в условиях фульминантной печеночной недостаточности (как правило, при воздействии гепатотоксичных факторов);

- персистирующая ПЭ, наблюдающаяся преимущественно у больных с выраженными

портосистемными коллатеральными, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. У пациентов с такой формой ПЭ помимо типичной психоневрологической симптоматики наблюдаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии: атаксия, хореоатетоз, параплегия. Эти нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции;

- рецидивирующая ПЭ, при которой рецидивы клинических проявлений происходят с интервалом в 6 месяцев или чаще.

В соответствии с наличием провоцирующих факторов ПЭ подразделяется:

- на спонтанную ПЭ, которая развивается в отсутствие какого-либо доказанного гепатотоксичного фактора, и

- на спровоцированную ПЭ. В этом случае следует указать провоцирующие факторы. Триггерные факторы ПЭ представлены в таблице 4.

Классификация инфекционных осложнений цирроза печени:

1. По времени возникновения выделяют:

- внебольничную инфекцию (community-acquired) — диагноз установлен в первые 48–72 часа от момента поступления пациента без его госпитализации в предшествующие 6 месяцев (30 %

Таблица 4. Триггерные факторы ПЭ
Table 4. Triggers of hepatic encephalopathy

Группа факторов	Характеристика
Повышение поступления белка	Богатая белком диета* (7–10 %) Желудочно-кишечное кровотечение (25–30 %)
Повышение катаболизма белка	Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкокемия
Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени	Алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция (10–18 %), запор
Повышение уровня фактора некроза опухоли – TNF	Алкогольный гепатит тяжелого течения. Бактериальная транслокация
Связывание ГАМК-рецепторов	Производные бензодиазепаина, барбитураты и их производные, пиперазиновые и пиперидиновые производные фенотиазина (10–15 %)
Метаболические нарушения	Ацидоз, азотемия (25–30 %), гипогликемия
Электролитные нарушения	Снижение концентрации калия, натрия, магния, повышение уровня марганца в сыворотке крови
Циркуляторные нарушения	Гиповолемия, гипоксия
Подавление синтеза мочевины	Диуретики (25–30 %), уменьшение уровня цинка, ацидоз

Примечание: * Следует помнить, что дефицит белка в рационе пациентов с ЦП также нежелателен, так как провоцирует прогрессирование саркопении и, наоборот, нарастание энцефалопатии и тем самым ухудшает прогноз пациентов. Оптимальным считается поступление 1,2–1,5 г белка на 1 кг веса в сутки [1, 2, 7, 58].

госпитализированных больных). Чаще представлена СБП и мочевой инфекцией;

- связанную с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated) — диагноз установлен в первые 48–72 часа от момента поступления у больного, имевшего не менее 2 дней госпитализации в предшествующие 6 месяцев (30 % госпитализированных больных). Также чаще представлена СБП и мочевой инфекцией;

- нозокомиальную инфекцию — диагноз установлен после 48–72 часов от момента поступления больного (40 % госпитализированных больных). Преимущественно проявляется в виде мочевой и *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции [6, 15, 59].

2. По ответу на терапию выделяют бактерии со следующими видами антибиотикорезистентности:

- бактерии с широкой лекарственной устойчивостью (Extremely Drug Resistant) — резистентность к одному и более препарату в двух и менее антимикробных категориях;

- бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (Multi Drug Resistance (MDR)) — это приобретенная резистентность микроорганизма к одному и более препарату в трех и более антимикробных категориях. Факторы риска: наличие инфекции, вызванной MDR-штаммами в течение предыдущих 6 месяцев, применение бета-лактамовых антибактериальных препаратов (пенициллины) и других бета-лактамовых антибактериальных препаратов в течение предыдущих 3 месяцев, длительный профилактический прием фторхинолонов;

- бактерии с полирезистентностью — устойчивость ко всем антимикробным препаратам во всех категориях;

- энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL producing Enterobacteriaceae);

- ванкомицин-резистентные энтерококки [33, 59, 60].

Инфицирование асцитической жидкости (см. табл. 6) подразделяется на *собственно СБП*, при котором обязательно обнаружение нейтрофилов более 250 в 1 мм³ независимо от результата посева асцитической жидкости; *бактериальный асцит*, при котором количество нейтрофилов менее 250 в 1 мм³, но имеется положительный посев асцитической жидкости [1, 2, 6, 32, 49, 61]. *Вторичный бактериальный перитонит* может быть заподозрен при получении полимикробной культуры посева асцитической жидкости в сочетании с нейтрофилами асцитической жидкости ≥ 250 в 1 мм³ [62]. Этот вариант инфицирования асцитической жидкости возникает в случае перфорации кишки, таким пациентам требуется срочное проведение рентгенологического или КТ-исследования и, при необходимости, хирургическое вмешательство. *Полимикробный бактериальный асцит* — ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева положительный, но полимикробный бактериальный асцит обычно не вызывает увеличения содержания нейтрофилов и разрешается самостоятельно. *Спонтанная бактериальная эмпиема плевры* возникает у пациентов с гидротораксом в отсутствие пневмонии. Диагноз устанавливается при высеивании микрофлоры и количестве нейтрофилов ≥ 250 в 1 мм³ в плевральной жидкости либо при негативном результате посева и количестве нейтрофилов ≥ 500 в 1 мм³. Дальнейшая

Таблица 5. Классификация инфицированных асцитов (по P. Gines)

Table 5. Gines' classification of infected ascites

Тип инфекции	Количество нейтрофилов в 1 мм ³ асцитической жидкости	Результат посева асцитической жидкости
СБП	≥250	Положительный/ отрицательный
Бактериальный асцит	<250	Положительный
Вторичный бактериальный перитонит	≥250	Положительный (полимикробный)
Полимикробный бактериальный асцит	<250	Положительный

тактика ведения этой группы пациентов такая же, как при СБП [62, 63].

Классификация нарушений функции почек

ОПП — повышение уровня сывороточного креатинина на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ ммоль/л) менее чем за 48 часов или повышение уровня сывороточного креатинина на ≥ 50 % (в 1,5 раза выше исходного уровня) менее чем за семь дней.

Острая почечная недостаточность — снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² за период менее 3 месяцев, или снижение СКФ на ≥ 35 % за период менее 3 месяцев, или повышение уровня сывороточного креатинина на 50 % за последние три месяца.

Хроническая болезнь почек — снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², рассчитанное по формуле MDRD-6, в течение ≥ 3 месяцев.

Острое повреждение почек на фоне хронического ОПП у пациента с ЦП и признаками хронической болезни почек [2, 6, 64, 65].

Стадии ОПП:

1А — увеличение креатинина $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) в пределах 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) по сравнению с исходным;

1В — то же, но $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л);

2 — увеличение креатинина в 2–3 раза по сравнению с исходным;

3 — увеличение уровня креатинина в 3 и более раза от исходного, либо на $\geq 4,0$ мг/дл (353,6) и более, либо начало заместительной почечной терапии.

Варианты ОПП при ЦП:

1. Преренальное ОПП — самая частая причина ОПП у госпитализированных пациентов с декомпенсированным ЦП (68 % всех случаев). Основная причина — это гиповолемия на фоне острого желудочно-кишечного кровотечения, другой кровопотери, рвоты, диареи, передозировки мочегонных препаратов.

2. Постренальное ОПП встречается очень редко у пациентов с ЦП (< 1 % всех вариантов ОПП).

3. Ренальное ОПП наблюдается в 30 % случаев и представлено, согласно новым критериям Консенсуса Международного клуба по изучению асцита (International Ascites Club — IAC) (адаптация KDIGO), двумя вариантами:

- острый канальцевый некроз (на фоне применения нефротоксичных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), йодсодержащего контрастного препарата при компьютерной томографии, токсичного воздействия желчных кислот и др.);

- ГРС с критериями ОПП (ГРС по типу ОПП) [2, 6].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Компенсированный ЦП в 30–40 % случаев протекает бессимптомно или с некоторыми неспецифическими жалобами: общая слабость, снижение или потеря аппетита, снижение массы тела и мышечной массы, ощущение тяжести в верхней половине живота. Декомпенсированный ЦП характеризуется наличием одного или нескольких клинических признаков: желтуха, увеличение живота в объеме / асцит, отеки нижних конечностей, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) из ВВПиЖ, прямой кишки, геморрагический синдром (кровоточивость из десен при чистке зубов или носовые кровотечения, спонтанное появление петехий и экхимозов и др.), инверсия сна (бессонница ночью и сонливость в дневные часы). При напряженном асците и/или гидротораксе может появиться одышка при нагрузках, а также кашель в положении лежа. У женщин детородного возраста одним из первых клинических проявлений цирроза печени могут быть нарушения менструального цикла, вплоть до аменореи, а у мужчин — эректильная дисфункция и снижение либидо. Боли в суставах могут быть предвестниками вирусного гепатита, аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита. Кожный зуд — частый признак внутри- и внепеченочного холестаза, в частности при первичном билиарном холангите и первичном склерозирующем холангите.

При сборе анамнеза у пациентов с ЦП необходимо активно расспрашивать о переливании крови (особенно до 1990 г.), внутривенном введении лекарств или наркотиков, пирсинге, татуировках, особенностях половой жизни, контактах с пациентами с вирусными гепатитами, профессиональных

вредностях, характере потребления алкогольных напитков, недавней инсоляции, приеме лекарственных препаратов и биологически активных добавок, семейном анамнезе. Необходимо выявлять наличие сопутствующих и сочетанных заболеваний, которые так или иначе могут быть ассоциированы с повреждением печени: сахарный диабет, экзогенно-конституциональное ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия (факторы риска жировой болезни печени). Следует уточнить наличие аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника, витилиго, синдром Шегрена и суставной синдром), которые часто сочетаются с заболеванием печени аутоиммунной природы: первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит. Наличие в анамнезе операции на желчевыводящих путях или предшествующая билиарная обструкция могут помочь в установлении диагноза вторичного билиарного цирроза. Курение — доказанный фактор риска прогрессирования вирусного и алкогольного ЦП [1, 2].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза: диагноз цирроза печени устанавливается на основании клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических признаков внутрипеченочной портальной гипертензии.

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с ЦП жалобы и данные анамнеза указаны в подразделе 1.6.

2.2. Физикальное обследование

При общем осмотре у пациентов с ЦП можно отметить пониженное питание за счет уменьшения мышечной массы, сухость кожи, геморрагические проявления. Признаками печеночной недостаточности служат отеки (гипоальбуминемия); сосудистые звездочки на коже лица, груди и спины, пальмарная эритема, гинекомастия (нарушение метаболизма эстрогенов в печени); желтушность кожи и склер (нарушение связывания билирубина в гепатоцитах с глюкуроновой кислотой и нарушение экскреции связанного билирубина в желчь). Признаками портальной гипертензии являются асцит, спленомегалия, венозные коллатерали на передней брюшной стенке («голова медузы»). Часто у пациентов с декомпенсированным ЦП можно обнаружить проявления гипердинамического кровообращения — тахикардию в покое и гипотонию [6, 19]. Для пациентов с холестатическими

заболеваниями печени (первичный билиарный холангит, реже — первичный склерозирующий холангит) характерны гиперпигментация и выраженная сухость кожи, следы расчесов, холестериновые бляшки на веках и коже (ксантелазмы и ксантомы). Лежащий в основе многих осложнений ЦП синдром избыточного бактериального роста в кишечнике и бактериальная транслокация могут проявляться клинически такими симптомами, как субфебрильная температура (без очевидного источника инфекции), вздутие живота, ослабление кишечной перистальтики (преходящий парез кишечника), неустойчивый стул [1, 6, 18].

При наличии асцита над местом скопления свободной жидкости в брюшной полости (более 1,5 л свободной жидкости) перкуторно можно определить тупой звук вместо тимпанита. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, при этом печень и селезенка могут баллотировать (симптомы флюктуации и «плавающей льдинки»). Диагностическая точность притупления перкуторного звука для диагностики асцита составляет 57,1 %, симптома флюктуации — 20 % [1, 2, 7].

Гидроторакс можно диагностировать при наличии одышки в покое и при нагрузке и при следующих физикальных находках: асимметрия/отставание одной половины грудной клетки при дыхании, притупление перкуторного звука, ослабление/отсутствие голосового дрожания и бронхофонии, отсутствие дыхательных шумов. Диагностическая точность физикальных методов составляет примерно 60 % (при большом выпоте достигает 88 %) [1, 67, 68].

Проявления ПЭ разнообразны и зависят от ее стадии, согласно критериям West-Haven (см. таблицу 4 выше) [1, 2, 55, 56].

С целью оценки состояния сознания больного с ПЭ, в том числе в динамике на фоне терапии, может также применяться шкала комы Глазго (табл. 8) — Приложение Г.

Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени. Необходимо оценить сознание, поведение, интеллект, неврологический статус (тремор, изменение почерка, психометрические тесты) [1, 2, 55, 56].

Латентное течение заболевания печени делает дифференциальный диагноз ПЭ достаточно сложным. Как правило, у таких пациентов, несмотря на отсутствие симптомов очагового поражения центральной нервной системы, необоснованно предполагается нарушение мозгового кровообращения или психическое заболевание. При развернутых стадиях ПЭ могут выявляться рефлексы подошвенного разгибания или повышение глубоких сухожильных рефлексов, но при этом очаговая симптоматика анатомически непостоянна. Особенно опасно ошибочное применение в этих случаях диуретических и психотропных средств.

Клинические признаки ПЭ неспецифичны и их практически невозможно отличить от других метаболических нарушений (уремия, гиперкапния, гипокалиемия) и поражения собственно центральной нервной системы.

К клиническим проявлениям минимальной ПЭ относятся:

- *нарушение зрительного восприятия;*
- *снижение внимания и памяти;*
- *замедление процесса мышления;*
- *нарушение концентрации внимания;*
- *снижение работоспособности;*
- *снижение быстроты реакции;*
- *раздражительность.*

Спонтанный бактериальный перитонит у пациентов с ЦП. Клиническая картина СБП включает боль в животе различной интенсивности, без четкой локализации, болезненность при пальпации живота, лихорадку и нарастание ПЭ без видимых провоцирующих факторов. У 8–10 % пациентов определяется положительный симптом раздражения брюшины. Ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Лихорадка отмечается у 50 % больных с СБП и может быть связана с септическим шоком, нередко имеется повышение температуры тела только до субфебрильных цифр. У 10–15 % пациентов возникают рвота, диарея, признаки пареза кишечника. У ряда больных заболевание манифестирует признаками септического шока с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией. Вместе с тем у 10–33 % больных начальная симптоматика отсутствует и заболевание выявляют случайно при исследовании асцитической жидкости. Это может быть связано с тем, что обычно у таких больных преобладает клиника ПЭ, что затушевывает другую симптоматику [6, 49, 50, 57, 66].

Гепаторенальный синдром. Специфических клинических симптомов ГРС нет. Клинические признаки определяются сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. К почечным клиническим признакам ГРС относятся олиго-/анурия [1, 2, 6].

Дилуционная гипонатриемия. У больных ЦП дилуционная гипонатриемия, как правило, развивается в течение нескольких дней — недель, хотя возможны и острые состояния. У большинства пациентов уровень натрия сыворотки крови колеблется от 125 до 130 ммоль/л, однако у части больных этот показатель может снижаться до 110–125 ммоль/л. Клинически гипонатриемия проявляется тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью. Неврологические симптомы, возникшие при этом состоянии, бывают трудно отличимы от проявлений ПЭ [30, 31, 48].

Портальная гипертензия. При осмотре больного можно выявить расширенные вены передней

брюшной стенки, расходящиеся от пупка (голова медузы). Однако чаще видны одна или несколько подкожных вен в эпигастральной области. Иногда в околопупочной зоне можно выслушать сосудистые венозные шумы. Увеличение селезенки — один из наиболее важных диагностических признаков портальной гипертензии. Плотная печень свидетельствует в пользу ЦП, мягкая — за внепеченочный портальный блок. Наличие асцита при ЦП подразумевает наличие портальной гипертензии и/или развитие печеночной недостаточности с гипоальбуминемией (гипоонкотические отеки). Аноректальные ВВ необходимо дифференцировать с геморроем, не имеющим отношения к портальной гипертензии. У больного с заболеванием печени о развитии портальной гипертензии свидетельствуют ВВПиЖ [1, 2, 5, 67].

Кровотечения из ВВПиЖ при ЦП, как правило, массивные, и поэтому их клинические проявления достаточно яркие и складываются из общих симптомов, свойственных любой кровопотере (резкая слабость, головокружение, потеря сознания, выраженная бледность кожных покровов, частый пульс слабого наполнения и напряжения, снижение артериального давления и т. д.), и симптомов, характерных для кровотечения в просвет желудочно-кишечного тракта: рвота свежей или, реже — видоизмененной кровью («кофейная гуща») и черный дегтеобразный стул (мелена). Оценка центрального венозного давления, дефицита объема циркулирующей крови, диуреза, измерение артериального давления и подсчет частоты сердечных сокращений, а также лабораторные показатели позволяют получить очень важные объективные данные о степени тяжести кровотечения (классификация степени кровотечения).

К проявлениям ГПС при ЦП относятся одышка, центральный цианоз, изменения фаланг пальцев по типу «барабанные палочки», телеангиоэктазии ногтевого ложа. Одышка у пациентов с ГПС появляется в вертикальном положении и носит название платиноэ. Также в вертикальном положении у них снижается сатурация кислорода, что принято называть ортодексией [38, 67].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с ЦП для оценки уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов [1, 2, 6, 7, 68–73].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Чаще всего у пациентов отмечается цитопения (в большей степени — тромбоцитопения различной степени тяжести). Возможно наличие двухростковой цитопении (лейко- и тромбоцитопении), что отражает синдром гиперспленизма (секвестрационной и/или иммунной цитопении). В случае впервые

выявленной тромбоцитопении обязательно проведение ручного подсчета форменных элементов крови (дифференциальный диагноз с агрегацией тромбоцитов). У пациентов с алкогольным циррозом печени спленомегалия и гиперспленизм могут быть выражены минимально или отсутствовать вовсе, что не исключает стадию цирроза. Возможно наличие анемии различной природы и выраженности — вклад могут вносить оккультные кровотечения при портальной гастро- и колопатии, дефицит витаминов (фолиевой кислоты и B_{12} при алкоголизации), постгеморрагическая анемия (после варикозных кровотечений), а также анемия хронических заболеваний.

- Рекомендовано проведение анализа крови биохимического общетерапевтического, включая такие показатели, как общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтранспептидаза, глюкоза, пациентам с ЦП для оценки некрвоспалительной активности, холестаза, функции печени, почек [1, 2, 7, 68, 71, 74–77].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Повышение активности аминотрансфераз по мере прогрессирования хронического заболевания печени теряет клиническое значение — при ЦП активность аспаргатаминотрансферазы чаще выше активности аланинаминотрансферазы; сочетание высокой активности аспаргатаминотрансферазы и гамма-глутаминтранспептидазы (+макроцитоз / гиперхромная анемия) могут указывать на алкоголизацию, при этом специфичность гамма-глутаминтранспептидазы составляет около 60 % и может отражать метаболические нарушения (коррелирует с избыточной массой тела). Обязательно исследование уровня альбумина (прогностический маркер и ключевой показатель белоксинтетической недостаточности). В рамках печеночной недостаточности отмечается изолированное снижение уровня альбумина при нормальном/пограничном уровне общего белка. Высокий уровень белка может наблюдаться при активном аутоиммунном процессе (аутоиммунном циррозе печени), а также отражать патологическую секрецию — в таких случаях показано дополнительное обследование у врача-гематолога. Снижение уровня креатинина отражает дефицит мышечной ткани (саркопению) и является неблагоприятным прогностическим маркером. Помимо трансфузий раствора альбумина человека** таким пациентам показано назначение соответствующей высокобелковой диеты и/или энтерального питания для коррекции нутритивного статуса.

- Рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы

гемостаза), включая определение таких показателей, как МНО, протромбиновый индекс %, фибриноген, протромбин, протромбиновое (тромбопластиновое) время, D-димер, антитромбин III в крови пациентам с ЦП для оценки коагуляционного статуса, функции печени [1, 2, 6, 7, 68, 71, 75, 78–80].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: В рамках печеночной недостаточности отмечается снижение синтеза всех плазменных факторов коагуляции — как про-, так и антикоагулянтов. В большей степени при использовании стандартных тестов выявляют признаки гипокоагуляции: повышение МНО, снижение протромбинового индекса, уровня фибриногена. В ряде случаев показано исследование уровня D-димера (исключение активного тромбообразования и эффективности антикоагулянтной терапии), активированного частичного тромбопластинового времени (контроль эффективности терапии низкомолекулярными гепаринами), антитромбина III (при дефиците фактора эффект низкомолекулярных гепаринов может быть неполным или отсутствовать вовсе).

- Рекомендовано исследование общего (клинического) анализа мочи пациентам с ЦП для исключения мочевого инфекции, а также пациентам с ЦП с повышением уровня креатинина для исключения протеинурии, цилиндрурии как признака самостоятельного заболевания почек [1, 2, 6–8, 68, 81].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Изменения мочевого осадка и/или протеинурия в случае острого повреждения почек позволяют исключить гепаторенальный синдром и указывают на наличие самостоятельного заболевания почек или инфекции. Следует помнить, что даже латентная мочевого инфекция может провоцировать печеночную энцефалопатию и острую печеночную недостаточность на фоне хронической (и декомпенсацию ЦП в целом).

- Рекомендовано исследование маркеров вирусных гепатитов (антигена (HbsAg), вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита D (Hepatitis D virus) в крови); исследование электрофореза белков, иммуноглобулинов крови, ферритина, процента насыщения трансферрина железом, церулоплазмينا в качестве скрининговых показателей пациентам с ЦП для уточнения этиологии заболевания (в случае если причина ЦП неизвестна) [1, 2, 6, 7, 68].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано пациентам с ЦП с лихорадкой, с признаками системного воспалительного

ответа (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) исследовать уровень С-реактивного белка и прокальцитонина для оценки вероятности развития бактериальной инфекции (вероятность высокая при уровне $>0,5$ нг/мл) [16, 19, 82].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: Диагностическая точность обоих показателей для выявления инфекции сопоставима. В большинстве случаев достаточно исследовать только уровень СРБ [19].

- Пациентам с ЦП и подозрением на инфекционное осложнение рекомендовано микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое исследование мочи для уточнения инфекционного процесса, исключения бактериальной инфекции [6, 7, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с ЦП с нарушениями стула, с лихорадкой, а также пациентам с ЦП, неоднократно госпитализированным, получавшим антибактериальные препараты, рекомендовано иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридий (*Clostridium difficile*) для исключения инфекции *Clostridium difficile* [85].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)

Лабораторное исследование асцитической жидкости

- Рекомендовано проведение диагностического лапароцентеза с последующим исследованием асцитической жидкости всем пациентам с ЦП и асцитом при поступлении для исключения СБП, а также с целью выявления причины возникновения или прогрессирования асцита [1, 2, 5, 6, 86–90]. Также диагностический лапароцентез рекомендован пациентам с желудочно-кишечным кровотечением, признаками шока, с лихорадкой и другими критериями SIRS, при ухудшении функции печени и/или почек, при ПЭ [50, 90]. В некоторых случаях СБП может протекать бессимптомно, особенно у амбулаторных пациентов [6, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Асцитическая жидкость направляется на микроскопическое исследование перитонеальной (асцитической) жидкости, а также производится бактериологическое исследование перитонеальной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы. Обычно асцитическая жидкость прозрачна и имеет соломенный цвет, примесь крови наблюдается при злокачественном процессе в брюшной полости либо малом тазу, недавно проведенном парацентезе или выполнении инвазивных процедур. Электролитный состав асцитической жидкости аналогичен другим внеклеточным жидкостям.

- Рекомендовано подсчитывать количество нейтрофилов в асцитической жидкости и производить бактериологическое исследование перитонеальной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы пациентам с ЦП, с асцитом и признаками шока, с лихорадкой и другими критериями SIRS, при ухудшении функции печени и/или почек, при ПЭ с целью выявления СБП [1, 2, 6, 50, 91–93].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Содержание нейтрофилов >250 клеток/мм³ ($0,25 \times 10^9$ /л) является критерием СБП при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости [1, 2, 6, 7, 50, 68, 91]. Для бактериологического исследования перитонеальной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы полученную асцитическую жидкость следует немедленно поместить во флаконы с питательной средой и отправить в лабораторию. В многочисленных исследованиях установлено, что немедленный посев асцитической жидкости на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72–90 % случаев СБП.

- Рекомендовано определять уровень общего белка и альбумина в асцитической жидкости, полученной при лапароцентезе, пациентам с ЦП с асцитом с целью выявления пациентов с высоким риском развития СБП [1, 2, 6, 86, 89, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Уровень общего белка асцитической жидкости $<1,5$ г/дл рассматривается как неблагоприятный фактор риска развития СБП, несмотря на то что есть противоречивые данные [1, 2, 88, 89].

- Рекомендовано рассчитывать сывороточно-асцитический альбуминовый градиент (СААГ) в случаях, когда причина асцита не ясна, и при подозрении на другие причины асцита [1, 2, 6, 7, 68, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: СААГ рассчитывается по следующей формуле:

СААГ = альбумин сыворотки крови – альбумин асцитической жидкости.

Значения СААГ 1,1 г/дл и больше в 80 % случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита (табл. 6) [86–89].

- Рекомендовано пациентам с ЦП и асцитом исследовать в асцитической жидкости, полученной при лапароцентезе, содержание эритроцитов для исключения геморрагического асцита [1, 2, 6, 7, 68].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Таблица 6. Дифференциальный диагноз причин развития асцита в зависимости от уровня СААГ [50, 86–88]

Table 6. Differential diagnosis of ascites causes at variant serum-ascites albumin gradient [50, 86–88]

Градиент $\geq 1,1$ г/дл (портальная гипертензия)	Градиент $< 1,1$ г/дл
<p>ЦП Алкогольный гепатит Сердечная недостаточность Тромбоз воротной вены Синдром Бадда — Киари Метастазы в печень</p>	<p>Карциноматоз брюшины Туберкулезный перитонит Панкреатический асцит Билиарный асцит Нефротический синдром Серозит</p>

Комментарии: в асцитической жидкости при ЦП обычно количество эритроцитов не превышает 1 тыс. клеток/мм³. Геморрагический асцит (>50 тыс. клеток/мм³) определяется у 2 % пациентов с циррозом, из которых треть больных имеют гепатоцеллюлярный рак. У половины пациентов с геморрагическим асцитом причину его установить не удается.

• Рекомендовано пациентам с ЦП с асцитом также определение в асцитической жидкости концентрации глюкозы, амилазы, лактатдегидрогеназы, триглицеридов для уточнения этиологии асцита [1, 2, 6, 7, 68].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

• Рекомендовано пациентам с ЦП и асцитом проводить цитологическое исследование асцитической жидкости для исключения опухолевого генеза асцита [6, 7, 68, 89].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Лабораторное исследование плевральной жидкости

• Рекомендовано проведение диагностического торакоцентеза пациентам с ЦП с гидротораксом с целью оценки характера плевральной жидкости и исключения ее инфицирования [1, 2, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Диагноз печеночного гидроторакса требует исключения сердечной недостаточности и легочной патологии. С помощью диагностического торакоцентеза можно подтвердить инфицирование плевральной жидкости (критерии аналогичные инфицированию асцитической жидкости), оценить содержание белка в плевральной жидкости (при неосложненном печеночном гидротораксе содержание белка низкое, градиент между содержанием альбумина в сывотке и плевральной жидкости больше 1,1 г/дл) [1, 2, 7, 35].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

• Рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости

(комплексное) пациентам с ЦП с целью определения размеров и ультразвуковых характеристик печени, диагностики портальной гипертензии (обнаружение асцита, измерение диаметра воротной и селезеночной вен, размеров селезенки), исключения очаговых образований печени, при возможности использовать ультразвуковую доплерографию для оценки проходимости печеночных и воротных вен с целью обнаружения тромбоза сосудов портальной системы [1, 16, 7, 68, 95].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: При проведении ультразвукового исследования признаками портальной гипертензии служат расширение воротной вены до 13 мм и более, снижение в ней скорости кровотока либо ретроградный кровоток, появление портокавальных коллатералей (параумбиликальная вена, варикозные расширения селезеночной вены и др.), спленомегалия.

• Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с ЦП с целью оценки размера вен пищевода и желудка и исключения пятен васкулопатии как стигм высокого риска кровотечения [9, 11, 96–98].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

• Рекомендовано проведение ЭГДС в максимально короткие сроки (желательно в течение первых 12 часов) пациентам с ЦП и варикозным кровотечением с целью уточнения причины кровотечения и эндоскопического лечения [1, 2, 9, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: ЭГДС проводится при поступлении пациента для определения генеза кровотечения, подтверждения варикозного характера кровотечения, локализации варикозной трансформации и исключения других источников кровотечения (язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, опухолевые поражения желудка, синдром Меллори — Вейсса, эрозивно-геморрагический гастрит и др.).

• Пациентам с компенсированным ЦП с отсутствием ВВПиЖ на скрининге, но с сохраняющимся этиологическим фактором заболевания печени рекомендовано проведение ЭГДС ежегодно для выявления ВВПиЖ [1, 2, 96–99, 101].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

• Пациентам с декомпенсацией ЦП рекомендовано проведение внеочередной ЭГДС для оценки риска кровотечения из ВВПиЖ [5, 91, 96–98, 101].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

• Косвенно оценить риск кровотечения из ВВПиЖ можно с помощью эластометрии печени. У пациентов с плотностью печени <20 кПа и уровнем тромбоцитов более 150 тыс. риск выраженных ВВ пищевода очень низкий. Таким пациентам можно не проводить ЭГДС на скрининге [2, 96, 99].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний (не всем пациентам с ЦП):

• Рекомендовано проведение компьютерной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием (в отсутствие противопоказаний для введения контраста) пациентам с ЦП с подозрением на тромбоз в венах портальной системы или с очаговыми изменениями печени на ультразвуковом исследовании с целью исключения тромбоза и уточнения генеза очагов [1, 2, 68, 95].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

• Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием гепатоспецифичным контрастным агентом (в отсутствие противопоказаний для введения контраста) пациентам с ЦП с очаговыми изменениями печени на ультразвуковом исследовании (при невозможности проведения компьютерной томографии или сохраняющихся сомнениях о генезе очагов после ее проведения) с целью определения этиологии образований печени [68, 95].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: При наличии клинических и лабораторных признаков холестаза применяют магнитно-резонансную холангиопанкреатографию для исключения билиарной гипертензии той или иной причины и/или изменений желчных протоков, характерных для первичного склерозирующего холангита.

2.5. Иные диагностические исследования

• Пациентам с ЦП рекомендовано применять психометрические тесты: связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др. с целью диагностики скрытой ПЭ [7, 20, 67, 102, 103].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: при выполнении теста связи чисел пациент соединяет линией числа от 1

до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги (Приложение Г). Оценкой теста служит время, затраченное пациентом на его выполнение, включая время, необходимое для исправления ошибок. Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70–80 %. Явная ПЭ диагностируется по критериям West-Naven (см. табл. 4) [1, 7, 102, 104].

• Рекомендовано пациентам с ЦП проводить психометрические тесты для выявления инфекционных осложнений, которые могут проявляться лишь усугублением ПЭ [16, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

• Пациентам с ЦП рекомендована оценка признаков SIRS для исключения возможности инфекционного осложнения и уточнения жизненного прогноза [104, 105].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Критерии SIRS:

1. Температура тела ≥ 38 °С (фебрильная температура) или ≤ 36 °С (гипотермия).

2. Частота сердечных сокращений ≥ 90 /мин (тахикардия).

3. Тахипноэ: частота дыхания ≥ 20 /мин или гипервентиляция с содержанием диоксида углерода в крови ≤ 32 мм рт. ст.

4. Лейкоцитоз ($\geq 12\,000$ /мл), или лейкопения (≤ 4000 /мл), или смещение лейкоцитарной формулы влево.

Диагностика бактериальных осложнений ЦП зачастую представляет сложности в связи со стертой клинической картиной заболевания [2].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

Цели лечения:

- лечение основного заболевания, приведшего к циррозу печени;
- компенсация ЦП;
- устранение осложнений.

3.1.1. Лечение пациентов с ЦП и асцитом**ЦП и асцит первой степени по IAC**

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита (IAC) пациенты с первой степенью асцита не нуждаются в лечении и/или назначении диеты с ограничением соли [1, 2, 7, 106].

ЦП и асцит второй степени по IAC (умеренный асцит)

• Рекомендована диета с ограничением поступающего с пищей натрия пациентам с ЦП и с умеренным, неосложненным асцитом для достижения отрицательного водного баланса [1, 2, 7, 106].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Ограничение поступления натрия с пищей может привести к разрешению асцита у 10 % пациентов, особенно у пациентов с впервые возникшим асцитом. Ограничение поступления натрия с пищей (80–120 ммоль/день или 4,6–6,9 г поваренной соли в день), в том числе за счет употребления полуфабрикатов, выпечки и консервов (содержат соли натрия) [1, 2, 7, 68].

• Рекомендовано в дополнение к бессолевой диете назначать калийсберегающий диуретик, антагонист альдостерона — (спиронолактон** в начальной дозировке 100 мг/сутки пациентам с ЦП и впервые возникшим умеренным асцитом [1, 2, 107, 108].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Так как вторичный гиперальдостеронизм играет ключевую роль в задержке натрия почками у пациентов с циррозом печени, диуретики с антиминералокортикоидным действием (спиронолактон**) составляют основу лечения асцита.

• Рекомендовано пошагово увеличивать дозу спиронолактона** (конкурентный калийсберегающий диуретик) до максимальной дозы 400 мг (не более 1 недели) в день пациентам с ЦП и умеренным асцитом при отсутствии ответа на более низкую дозу. В случае отсутствия эффекта от приема максимальной дозы в течение одной недели продолжают наличие резистентного асцита и меняют терапевтический подход [1, 2, 7, 68, 108].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Дозу спиронолактона** увеличивают на 100 мг каждые 72 часа. Критерий эффективности проводимой терапии: уменьшение массы тела не менее чем на 2 кг в неделю.

• Рекомендовано добавлять к лечению «петлевые» диуретики (сульфонамиды) — фуросемид** или торасемид — в нарастающих дозах (по 40 или 5 мг соответственно) пациентам с ЦП с умеренным асцитом при неэффективности монотерапии спиронолактоном** или при развитии гиперкалиемии с целью достижения отрицательного водного баланса [1, 2, 7, 68, 108–110].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Пациентам назначается комбинированная терапия: спиронолактон** (+фуросемид**/торасемид. Начальная доза фуросемида** (40 мг в сутки) постепенно

увеличивается на 40 мг каждые 7 дней до максимальной дозы 160 мг/сутки, доза торасемида — 5 мг до максимальной суточной дозы 30 мг [1, 2, 7, 111].

• Рекомендовано рассмотреть вопрос замены фуросемида** (эффект фуросемида** может быть неудовлетворительным у пациентов с гипоальбуминемией) на торасемид пациентам с ЦП со слабым ответом на фуросемид** для достижения отрицательного водного баланса [1, 2, 7, 109, 110].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

• Рекомендовано дозу диуретиков подбирать таким образом, чтобы максимальное уменьшение массы тела для пациентов с ЦП и с асцитом без периферических отеков составляло 0,5 кг в день, а для пациентов с асцитом и периферическими отеками — 1 кг в день [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Пациентам с ЦП и разрешающимся асцитом дозу диуретиков снижают до минимальной эффективной дозы во избежание развития побочных эффектов мочегонной терапии.

• Рекомендовано проводить тщательное мониторинг состояния (уровень сознания и уровень электролитов сыворотки крови) пациентам, получающим мочегонную терапию, для профилактики развития энцефалопатии и электролитных нарушений [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Снижение концентрации сывороточного натрия менее 125 ммоль/л, прогрессирующая почечная недостаточность, углубление печеночной энцефалопатии и развитие судорог служат показанием для срочной отмены диуретиков. При снижении уровня сывороточного калия менее 3,0 ммоль/л пациенту следует отменить фуросемид**; при повышении уровня калия выше 6 ммоль/л — отменить спиронолактон**. У мужчин применение высоких доз спиронолактона** приводит к развитию гинекомастии и эректильной дисфункции. Максимальные дозы диуретиков не рекомендуется применять дольше 1 недели [1, 2, 7].

ЦП и асцит третьей степени по IAC (напряженный асцит)

• Рекомендовано пациентам с ЦП и напряженным асцитом выполнять лечебный объемный парацентез для облегчения их состояния и уменьшения одышки [1, 2, 7, 111, 112].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Процедура парацентеза безопасна, эффективна и имеет меньше побочных эффектов, чем диуретическая терапия. Парацентез проводится в стерильных условиях. Процедура ассоциирована с очень низким риском

местных осложнений (преимущественно кровотечения) даже у пациентов с МНО >1,5 и уровнем тромбоцитов <50 000/мкл. Поэтому профилактические трансфузии свежзамороженной плазмы не требуются. Объемный парацентез не проводится при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, при инфекциях мягких тканей в месте предполагаемой пункции, при выраженном парезе кишечника.

- Рекомендовано пациентам с ЦП и напряженным асцитом после проведения парацентеза назначать альбумин человека** из расчета 8 г на каждый удаленный литр асцитической жидкости в целях профилактики циркуляторных расстройств [1, 2, 7, 111, 112].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Удаление большого объема асцитической жидкости потенциально ассоциировано с последующим снижением эффективного объема крови — циркуляторная дисфункция. Клинически она проявляется повреждением почек, дилуционной гипонатриемией, печеночной энцефалопатией и снижением выживаемости этих больных. Не рекомендуется удалять более 15 (20) литров асцитической жидкости за один раз. Недопустима быстрая эвакуация асцитической жидкости с использованием троакара. Чтобы предотвратить развитие осложнений после парацентеза, необходимо возмещать недостающий объем. Следует назначать только 20%-ный раствор альбумина человека**. Назначение плазмозамещающих растворов (декстран**) не рекомендуется. В день проведения процедуры диуретики отменяют [1, 2, 7].

- Рекомендовано пациентам после проведения объемного парацентеза и возмещения объема альбумином человека** назначать диуретики в сочетании с бессолевой диетой для профилактики рецидива асцита [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Следует помнить, что трансфузия 500 и более миллилитров 20%-го раствора альбумина человека** (за одно введение) может привести к развитию респираторного дистресс-синдрома [1, 7].

Алгоритм ведения пациента с асцитом представлен на рисунке 1 в Приложении Б.

Лечение ЦП с резистентным асцитом

- Рекомендовано у пациентов с ЦП и рецидивирующим асцитом без системных осложнений ЦП (кровотечение или бактериальные осложнения) оценивать приверженность к диуретической терапии с целью своевременной диагностики резистентного асцита [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Критерии резистентного асцита представлены в разделе 1.5. Нередко асцит ошибочно расценивается как резистентный. Причинами неэффективности диуретической терапии могут быть несоблюдение пациентом гипонатриемической диеты, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что приводит к задержке жидкости, назначение низких доз диуретиков, низкий уровень альбумина (актуально для фуросемида**, эффективность которого реализуется при связывании с молекулой альбумина) [7, 113].

- Рекомендовано пациентов с резистентным асцитом рассматривать как кандидатов для трансплантации печени с целью улучшения их жизненного прогноза [2, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Рефрактерный асцит служит независимым прогностическим фактором снижения выживаемости пациентов с ЦП. Радикальный метод лечения ЦП, осложненного резистентным (рефрактерным) асцитом, — трансплантация печени.

- Рекомендовано проведение повторных парацентезов в сочетании с внутривенными трансфузиями альбумина человека** (из расчета 8 г на литр удаленной асцитической жидкости) пациентам с резистентным асцитом, находящимся в листе ожидания трансплантации печени, с целью улучшения их качества жизни [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано назначение #рифаксими́на пациентам с ЦП и рефрактерным асцитом для улучшения выживаемости [2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: Назначение #рифаксими́на в дозе 200 мг 4 раза в сутки длительно (не менее 2 недель) пациентам с рефрактерным асцитом продемонстрировало повышение 6-месячной выживаемости [114].

- Рекомендовано назначение профилактической антибиотикотерапии (СБП — см. соответствующую главу) и постановка в лист ожидания ортотопической трансплантации печени пациентам с ЦП и резистентным асцитом с признаками присоединения повреждения почек (ОПП или ГРС) с целью улучшения жизненного прогноза [26, 115].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано рассматривать вопрос о наложении TIPS (трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта) пациентам с ЦП и резистентным асцитом как временное вмешательство в период ожидания трансплантации печени с целью улучшения их качества жизни [116–118].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

3.1.2. Лечение цирроза печени с кровотечениями из варикозных вен пищевода и желудка

• Рекомендован перевод или госпитализация пациентов с ЦП и острым кровотечением в отделение интенсивной терапии и реанимации для мониторинга витальных функций [1, 2, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Как кровотечение из ВВ, так и неварикозное кровотечение у пациентов с декомпенсированным ЦП сопряжено с высоким риском осложнений и смертности. Ургентную медикаментозную терапию необходимо начинать, не дожидаясь подтверждения кровотечения при ЭГДС. Лечебная тактика основывается на оценке клинического состояния больного, тяжести течения заболевания и степени кровопотери, совместной курацией специалистов: врачей-хирургов, врачей — анестезиологов-реаниматологов, врачей-эндоскопистов или врачей-гастроэнтерологов, а также специалистов смежных диагностических служб.

• Рекомендовано незамедлительное восполнение ОЦК пациентам с ЦП и кровотечением с целью восстановления гемодинамики [119].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

• Рекомендовано применение плазмозаменяющих препаратов и белковых фракций плазмы (кровезаменителей и препаратов плазмы крови) (коллоидных) и/или растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (кристаллоидных растворов) пациентам с ЦП с варикозным кровотечением с целью восполнения ОЦК и улучшения функции почек [2, 5, 24, 100, 119].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

• Рекомендовано избегать назначения гидроксипрохлорида пациентам с ЦП и варикозным кровотечением с целью восполнения ОЦК [2, 100, 119, 120].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

• Рекомендовано проводить трансфузии препаратов крови пациентам с ЦП и варикозным кровотечением для достижения целевого уровня гемоглобина 7–9 г/дл [2, 5, 23, 119, 120].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

• Рекомендовано назначать антибиотики пациентам с ЦП и варикозным кровотечением с целью снижения риска инфекционных осложнений и улучшения выживаемости [1, 2, 5, 7, 121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Антибиотикопрофилактику необходимо начинать незамедлительно при возникновении варикозного кровотечения и продолжать в течение семи дней. #Цефтриаксон**

в дозе 1 г в сутки является препаратом первой линии для пациентов с декомпенсированным ЦП, пациентов, уже получающих антибактериальные препараты, производные хинолона (фторхинолоны), а также в стационарах с высокой частотой фторхинолон-устойчивых бактериальных штаммов. В остальных случаях применяются фторхинолоны (#ноर्फлоксацин 400 мг дважды в день) [2, 5, 121–123].

• Рекомендовано назначение #терлипрессина**, #октреотида**, которые обладают вазоконстрикторным действием, при варикозном кровотечении пациентам с ЦП еще до проведения эндоскопии с целью уменьшения объема кровопотери при эндоскопии и снижения смертности [2, 5, 96].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Назначение #терлипрессина** и #октреотида** до проведения ЭГДС позволяет уменьшить активность кровопотери во время эндоскопического вмешательства и облегчить проведение эндоскопического лечения, тем самым улучшив прогноз этих пациентов. #Терлипрессин** и #октреотид** вызывают спланхическую вазоконстрикцию и, соответственно, уменьшают объем портальной крови, тем самым снижают риск раннего повторного кровотечения. #Терлипрессин** — синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина (антидиуретический гормон). Этот препарат непосредственно воздействует на гладкомышечные клетки сосудов. Механизм действия синтетического аналога соматостатина — #октреотида** связан с подавлением активности эндогенных вазодилататоров (в частности, глюкагона). Рекомендованная доза #терлипрессина** — внутривенно 2 мг каждые 4 часа в течение 48 часов, затем 1 мг каждые 4 часа. Рекомендованная доза #октреотида** — болюсно 50 мкг/час, затем путем длительной инфузии 50 мкг/час. Продолжительность терапии вазоактивными препаратами — 5 дней [2, 5, 96].

• Рекомендовано введение эритромицина в дозе 250 мг внутривенно за 30–120 минут до ЭГДС пациентам с варикозным кровотечением при отсутствии противопоказаний (удлинение QT) с целью облегчения эндоскопического лечения [124].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)

• При подтверждении у пациентов с ЦП продолжающегося кровотечения из изолированных ВВ пищевода и вен желудка 1-го типа (до 8–10 мм в диаметре) рекомендовано предпринять попытку лигирования источника кровотечения при условии его удовлетворительной визуализации с целью повышения выживаемости [1, 2, 5, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Проведение эндоскопического лигирования имеет ряд преимуществ

перед склеротерапией: считается более эффективным, имеет меньше осложнений и улучшает выживаемость.

- Рекомендована комбинация терлипрессина** или октреотида** и эндоскопического лигирования пациентам с ЦП и кровотечением из вен пищевода с целью его остановки [1, 2, 5, 96, 125].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Комбинация двух методов лечения наиболее эффективна, так как позволяет достичь местного гемостатического эффекта при эндоскопическом лечении и снизить портальное давление назначением терлипрессина** и октреотида**.

- При невозможности лигирования источника кровотечения рекомендована установка зонда-обтуратора и продолжение интенсивной консервативной терапии с возмещением кровопотери, применением терлипрессина** и октреотида** пациентам с ЦП и неконтролируемым массивным варикозным кровотечением из вен пищевода с целью его временной остановки [2, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Баллонная тампонада должна использоваться только при продолжающемся массивном кровотечении как временная мера в течение максимально 24 часов с периодическим распусканием пищеводной (через каждые 2–3 часа) и желудочной (через каждые 4–6 часов) манжеток для предотвращения образований пролежней на слизистой. Из-за высокого риска аспирационной пневмонии у пациентов в коме или с энцефалопатией баллонную тампонаду рекомендуется предварять оротрахеальной интубацией. Последующая повторная ЭГДС производится через 12–24 часа в условиях остановленного кровотечения. Выбор дальнейшей тактики в отношении окончательного гемостаза строится на основе оценки тяжести состояния пациента, течения заболевания и данных дополнительных лабораторного и инструментального методов исследований (ЭГДС, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) с доплерографией, компьютерная томография брюшной полости, эхокардиография и другие).

- Рекомендовано наложение TIPS с покрытием в течение первых 24–72 часов от начала пищеводного кровотечения определенным пациентам с высоким риском повторного кровотечения (например, декомпенсированный ЦП с количеством баллов >12 по шкале Child-Pugh) (Приложение Г) с целью его профилактики [2, 126].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

- При компенсированном течении заболевания и стабильном состоянии пациента рекомендовано рассмотреть альтернативные варианты окончательного гемостаза, кроме операции TIPS.

При отсутствии стент-графта возможна установка непокрытого стента Даниша (здесь и далее — стент для экстренной остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода) для профилактики кровотечения [2, 5, 116, 126].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Рандомизированные контролируемые исследования показали, что раннее наложение TIPS с покрытием пациентам с высоким риском повторного кровотечения в течение 72 часов (в идеале в течение менее 24 часов) позволяет лучше контролировать кровотечение и улучшает выживаемость. В настоящее время данный метод лечения может быть рекомендован пациентам с ЦП класса С по шкале Child-Pugh с количеством баллов <14. Однако критерии отбора пациентов остаются неоднозначными, требуются дополнительные исследования. В России TIPS применяется при упорных рецидивирующих кровотечениях и невозможности проведения эффективного эндоскопического гемостаза и оперативного лечения.

- Рекомендовано наложение TIPS как резервного метода лечения пациентам с ЦП и некупируемым варикозным кровотечением или рецидивом кровотечения, несмотря на применение всех других методов лечения, для остановки кровотечения [2, 5, 126, 127].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Почти у 10–15 % варикозное кровотечение продолжается или возникает повторно, несмотря на применение вазоактивных препаратов, эндоскопического лигирования и назначение профилактических антибиотиков [1–3, 5, 7]. В таком случае рекомендуется наложение TIPS [2, 5].

При рецидивном кровотечении из ВВ пищевода и невозможности выполнения операции TIPS по различным причинам с целью временной остановки рекомендуется проведение баллонной тампонады или выполнение гемостаза путем установки стента Даниша [2, 3, 5, 7].

- Пациентам с ЦП при рецидиве кровотечения из вен желудка и отсутствии анатомических возможностей выполнения операции TIPS (тромбоз воротной вены и ее внутривенных разветвлений) рекомендована полостная операция. При сохранной печеночной функции и стабильном состоянии больного (ЦП класс А по Child-Pugh) рекомендовано выполнение шунтирующей операции для остановки кровотечения [2, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- При отсутствии топографо-анатомических условий для наложения портокавального сосудистого анастомоза в группах больных с субкомпенсированным течением заболевания (ЦП класс В по Child-Pugh) рекомендовано выполнение

прямых вмешательств на варикозных венах желудка (операция Пациора) для остановки кровотечения [2, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано использование стента Даниша пациентам с ЦП при рецидивах кровотечения из изолированных ВВ пищевода после неэффективного эндоскопического гемостаза или в связи с высокими рисками эндоскопического лигирования с целью временной остановки кровотечения при декомпенсации заболевания для последующей подготовки к выполнению операции TIPS [2, 5, 128, 129].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

- Рекомендовано использование стента Даниша с покрытием пациентам с массивным кровотечением из вен пищевода как альтернатива баллонной тампонаде с целью снижения частоты осложнений [3, 5, 128, 129].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

- Рекомендовано назначение невсасываемых дисахаридов, а именно осмотических слабительных средств (лактолоза**) пациентам с ЦП и варикозным кровотечением с целью профилактики развития энцефалопатии [1–3, 5, 7, 96].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

*Комментарии: Водный раствор осмотических слабительных средств вводится через установленный с целью гемостаза зонд Блекмора после промывания желудка до «чистых вод». При остановленном кровотечении рекомендуется продолжить пероральное введение осмотических слабительных средств**.*

- Рекомендовано избегать назначения бета-адреноблокаторов в комбинации с вазодилаторами для лечения заболеваний сердца (органические нитраты) пациентам с ЦП и варикозным кровотечением с целью его остановки [1–5].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

- Применение органических нитратов может быть рекомендовано пациентам с ЦП при стабильной гемодинамике и наличии угрозы рецидива кровотечения при условии введения их через инфузomat с обязательным титрованием темпа введения под контролем центрального венозного давления и артериального давления с целью его остановки [3, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендовано пациентам с ЦП с острым кровотечением из вен желудка проводить аналогичное лечение, как при кровотечении из вен пищевода, с целью его остановки [1–3, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Варикозные вены желудка обнаруживают примерно у 20 % пациентов с ЦП. Варикозные вены I типа (распространяются с кардиального отдела на малую кривизну) встречаются чаще всего. Ведение пациентов с ЦП с кровотечением из этих вен аналогично ведению пациентов с кровотечением из вен пищевода. Кровотечение из варикозных вен II типа встречается реже, однако кровотечение из них, как правило, массивнее, тяжелее контролируется, чаще рецидивирует и ассоциировано с высокой смертностью (до 45 %) [1, 2, 5]. Эти вены чаще обнаруживают у пациентов с абдоминальным тромбозом. В целом доказательная база по ведению пациентов с ЦП с кровотечением из вен желудка выглядит менее убедительно, чем по ведению пациентов с ЦП с пищеводным кровотечением.

- При умеренной выраженности варикозных вен желудка I типа (ориентировочно до 8–10 мм) возможно выполнение комбинированного лигирования нейлоновыми петлями [3, 5]. Недопустимо для лигирования вен желудка использование латексных колец [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- При компенсированном течении заболевания, осложненном кровотечением из варикозных гастроэзофагеальных вен II типа, рекомендована шунтирующая операция [3, 5]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Алгоритм лечения пациентов с ЦП с острым варикозным кровотечением представлен на рисунке 2 в приложении Б.

3.1.3. Лечение печеночной энцефалопатии

- Рекомендовано пациентам с ЦП с признаками ПЭ выявление и устранение факторов, ее провоцирующих, с целью более быстрого купирования ПЭ [1, 2, 59, 130, 131].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии: Устранение провоцирующих факторов ПЭ (остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т.д.) является основной задачей, поскольку позволяет в 90 % случаев ее купировать [1, 2, 103, 130–133].

Медикаментозная терапия включает применение лактулозы**, орнитина (способствуют связыванию аммиака) и антибактериальных препаратов (для подавления аммониепродуцирующей флоры).

- Рекомендовано применение лактулозы** пациентам с явной ПЭ для уменьшения уровня аммиака в системном кровотоке и коррекции кишечного дисбиоза [1, 2, 7, 134].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 1.

Комментарии: Сироп #лактолозы** принимают в индивидуальной дозе (как правило, это 15–30 мл каждые 12 ч) до появления по крайней мере 2–3 дефекаций мягким или неоформленным стулом на протяжении суток. В дальнейшем доза препарата подбирается индивидуально для поддержания 2- или 3-кратного опорожнения кишечника в течение суток. Затем дозировка препарата должна постепенно снижаться. Прием чрезмерно высоких доз лактулозы** может привести к таким осложнениям, как аспирация, дегидратация, гипернатриемия, раздражение перианальных кожных покровов, а в некоторых случаях – даже к усугублению ПЭ [1, 2, 7, 103].

• Рекомендовано применение #рифаксимины в суточной дозе 1200 мг в качестве терапии ПЭ любой стадии у пациентов с компенсированным и декомпенсированным ЦП для снижения уровня аммиака в крови, улучшения психического статуса, уменьшения выраженности астериксиса, снижения стадии энцефалопатии [2, 132–135].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1.

Комментарии: #Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий. Препарат практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (при пероральном приеме натощак в крови обнаруживается не более 0,4 % от принятой дозы). Доказано положительное действие #рифаксимины как на уровень аммония в крови, так и динамику клинических проявлений ПЭ в условиях монотерапии, в комбинации с лактулозой**, при непереносимости лактулозы**, а также для профилактики ПЭ после портосистемного шунтирования. Международное исследование в группе пациентов с двумя рецидивами явной ПЭ, направленное на изучение возможности по поддержанию ремиссии, показало превосходство #рифаксимины в сравнении с плацебо (на фоне приема лактулозы** в 91 % случаев) [1, 2, 132–136].

• Рекомендовано применение орнитина пациентам с компенсированным и декомпенсированным ЦП с ПЭ любой стадии с целью снижения уровня аммиака и улучшения психического статуса [133, 136–138].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1.

Комментарии: Принимая во внимание патогенез развития ПЭ, обосновано применение орнитина для ее лечения. Орнитин и аспарат играют основную роль в превращении аммиака в мочевины. Орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата и служит стимулятором для одного из основных ферментов в цикле мочевины; аспарат также включается в цикл превращения аммиака и служит субстратом для синтеза глутамина. Таким образом,

прием орнитина усиливает метаболизм аммиака, что способствует уменьшению клинических проявлений ПЭ. В течение последних 10 лет проведено несколько рандомизированных исследований, показавших высокую эффективность и безопасность применения орнитина в лечении ПЭ [1, 2, 136–138].

Орнитин выпускается как в виде раствора для внутривенной инфузии, так и в форме гранулята для перорального приема. Стандартная схема применения предусматривает внутривенное капельное введение до 40 г (обычно достаточно 20–30 г) препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г в сутки [1, 138–142]. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способа применения. Комбинированная терапия орнитина с лактулозой** способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммиацию лечебных эффектов [136]. Следует помнить, что применение данного препарата должно быть ограничено при наличии патологии почек, протекающей с явлениями почечной недостаточности с повышенным уровнем креатинина.

• Рекомендовано пациентам с ЦП и ПЭ ежедневное потребление пищи калорийностью 35–40 ккал/кг идеальной массы тела (около 1800–2500 ккал/сут) для обеспечения достаточной энергетической ценности пищи [1, 2, 7, 58].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии: Белок в рационе больного ПЭ должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. Калорийность пищи обеспечивается адекватным поступлением жиров и углеводов. Углеводы способствуют уменьшению концентрации аммиака и триптофана в плазме, однако следует помнить, что пациентам с циррозом свойственно развитие нарушения толерантности к глюкозе, что иногда требует назначения инсулина. Применение фруктозы, сорбитола и ксилитола нецелесообразно вследствие повышенного риска лактат-ацидоза. Учитывая способность пищевых волокон стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, снизить проницаемость кишечной стенки, адсорбировать токсические субстанции, возможно их использование для уменьшения степени бактериальной транслокации у пациентов с ЦП, осложненным асцитом и, соответственно, профилактики СБП. Пища пациента с ЦП должна также содержать адекватные количества витаминов и микроэлементов. При нарушении всасывания витаминов показано их парентеральное введение.

• Рекомендовано пациентам с ЦП и ПЭ ежедневное потребление белка от 1,2 до 1,5 г/кг с целью снижения выраженности гипераммониемии и профилактики ПЭ [1, 2, 7, 58].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии: для предотвращения процессов катаболизма количество поступающего белка должно быть не менее 60 г/сут (на 2–3 стадиях ПЭ). После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка должно быть увеличено до 80–100 г/сут (1,2–1,5 г/кг). Необходимо учитывать, что у каждого пациента с циррозом свой порог переносимости пищевого белка, и при белковой интолерантности его дефицит нужно восполнять парентеральными инфузиями.

- Рекомендовано пациентам с ЦП и ПЭ равномерно распределять в течение дня прием небольших порций пищи или жидких пищевых добавок, делать перекус перед сном для профилактики ночного катаболизма эндогенных белков и повышения азотсодержащих соединений в крови [2, 7, 58].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5.

- Рекомендовано пациентом с ЦП и ПЭ лечебное питание (аминокислоты, включая комбинации с полипептидами, аминокислоты для парентерального питания (аминокислоты с разветвленной боковой цепью)) для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге, нормализации аминокислотного состава крови [7, 68, 143].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2.

Комментарии: Рекомендуемая дозировка — 0,3 г/кг/сут [1, 7].

3.1.4. Лечение цирроза печени с гипонатриемией разведения

- Пациентам с ЦП и гиповолемической гипонатриемией рекомендовано устранение причины гипонатриемии и введение растворов электролитов (0,9 % изотонический раствор натрия хлорида**) для исключения преренальной азотемии и установления диагноза ГРС [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с ЦП и гиперводемической гипонатриемией рекомендовано ограничение объема жидкости до 1 литра в день и отмена диуретиков для предотвращения дальнейшего падения уровня натрия [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с ЦП и гиперводемической гипонатриемией во избежание перегрузки объемом и усугубления отеочно-асцитического синдрома применение растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (электролиты, гипертонические растворы) рекомендовано только при развитии жизнеугрожающих осложнений [2, 7, 31].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Введение растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (гипертонический раствор), пациентам с декомпенсированным ЦП показано только в случаях тяжелой гипонатриемии, сопровождающейся сердечно-легочными осложнениями, судорогами, угнетением сознания [1, 2, 68]. Назначение альбумина человека** не показало достаточной эффективности у пациентов с ЦП и гипонатриемией [1, 2, 7, 31, 68].

3.1.5. Лечение цирроза печени, осложненного спонтанным бактериальным перитонитом

- Рекомендовано назначать эмпирическую внутривенную антибиотикотерапию незамедлительно после диагностики инфицирования асцитической жидкости (СБП) [1, 2, 6, 7, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано у пациентов с ЦП и признаками инфицирования асцитической жидкости / СБП оценивать условия возникновения инфекции, профиль бактериальной резистентности в данном ЛПУ и тяжесть инфекционного осложнения с целью выбора эмпирической антибиотикотерапии [1, 2, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Пациенты с декомпенсированным ЦП крайне восприимчивы к развитию инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, так как эти пациенты нуждаются в повторных госпитализациях, часто подвергаются инвазивным процедурам, принимают разные группы антибиотиков в качестве профилактики и с терапевтической целью [1, 2, 6, 7]. Развитие бактериальной резистентности увеличивает риск смертности от инфицированного асцита в 4 раза [6, 59].

- Рекомендовано применение антибактериальных препаратов системного действия из группы других бета-лактамов антибактериальных препаратов (цефалоспорины 3-го поколения) в качестве препарата первой линии лечения пациентов с ЦП с внебольничной инфекцией асцитической жидкости при низком риске бактериальной резистентности [1, 2, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: препаратом выбора служит цефотаксим** (другие бета-лактамы антибактериальные препараты: цефалоспорины 3-го поколения), который назначается в суточной дозе 4 г в течение 5–7 дней (эффективен в 77–98 % случаев). В зависимости от эпидемических данных возможен подбор эмпирической терапии [1, 2, 6, 144].

- Рекомендовано применение пиперациллин + тазобактама или антибиотика из группы других

бета-лактамов антибактериальных препаратов (карбапенемы) в качестве препарата первой линии лечения пациентов с внебольничным инфицированием асцитической жидкости при высоком риске бактериальной резистентности [1, 2, 6].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5)

Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи, и нозокомиальные инфекции часто связаны с развитием бактериальной резистентности.

• Пациентам с циррозом печени и СБП, связанным с оказанием медицинской помощи, и нозокомиальной инфекцией рекомендовано назначение пиперациллин + тазобактама, если имеются данные о низкой частоте мультирезистентных штаммов; рекомендовано назначение других бета-лактамов антибактериальных препаратов — карбапенемов, если имеются данные о высокой распространенности энтеробактерий — продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL). Рекомендовано применение других бета-лактамов антибактериальных препаратов (карбапенемов) в комбинации с антибиотиками гликопептидной структуры или даптомицином** или #линезолидом** в стандартных дозах согласно инструкции в случае высокой распространенности грамположительных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [1, 2, 33, 59, 145]. #Линезолид** вводится в дозе 600 мг внутривенно каждые 12 часов [146].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 4)

• Пациентам со спонтанной бактериальной эмпиемой рекомендовано применение аналогичного алгоритма подбора антибактериальной терапии [6, 63].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5)

Алгоритм подбора эмпирической антибактериальной терапии при инфицировании асцитической жидкости / СБП, при спонтанной бактериальной эмпиеме представлен на рисунке 3 в Приложении Б.

• Рекомендовано у пациентов с ЦП и СБП оценивать эффективность антибиотикотерапии посредством повторного лапароцентеза с исследованием асцитической жидкости через два дня от начала лечения с целью оценки ее эффективности и коррекции терапии. [1, 2, 6, 7, 50].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Эффективность антибиотикотерапии определяют по исчезновению клинической симптоматики и уменьшению количества нейтрофилов асцитической жидкости более чем на 25 % через 48 часов от начала лечения. Если

уменьшения количества нейтрофилов не наблюдается, то высока вероятность развития инфекции, вызванной бактериями, устойчивыми к антибактериальной терапии [1, 2, 6, 145]. Заменять антибиотик следует с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. Также в случае неэффективности лечения необходимо помнить о возможности развития вторичного перитонита. Наиболее важным негативным предиктором выживаемости при СБП служит развитие почечной недостаточности во время инфекции. Международный клуб по изучению асцита рекомендует повторить исследование асцитической жидкости через 2 дня.

• Рекомендовано выполнение трансфузий #альбумина человека** пациентам с СБП и ЦП с целью профилактики развития ГРС и снижения смертности [2, 6, 15, 142, 145, 147].

Уровень убедительности рекомендаций A (Уровень достоверности доказательств 2)

*Комментарии: СБП может провоцировать усугубление дисциркуляторных нарушений с развитием тяжелого нарушения функции печени, печеночной энцефалопатии и ГРС 1-го типа, что, несмотря на разрешение инфекции, сопряжено с повышением смертности до 20 % за период госпитализации [6, 147]. Добавление к антибактериальной терапии #альбумина человека** в дозе 1,5 г/кг массы тела (но не более 100 г сухого вещества) в день постановки диагноза инфицированного асцита и 1 г/кг на 3-й день позволяет снизить развитие ГРС 1-го типа (с 30 до 10 %) и смертность (с 29 до 10 %) по сравнению с антибактериальной терапией без введения альбумина человека**. Наиболее эффективной данная схема лечения СБП показала себя в группах пациентов с уровнем сывороточного креатинина более 1 мг/дл и билирубина более 4 мг/дл [1, 2, 6, 7, 142, 147].*

3.1.6. Лечение цирроза печени с другими инфекционными осложнениями

• Рекомендовано незамедлительное назначение эмпирической антибактериальной терапии пациентам с ЦП с подозрением на любое инфекционное осложнение с целью снижения внутрибольничной смертности [1, 6, 148].

Уровень убедительности рекомендаций A (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Самые частые инфекционные осложнения у пациентов с ЦП: мочевиная инфекция, инфицированный асцит, пневмония, клостридиальная инфекция (Clostridium difficile-ассоциированная болезнь), бактериемия. Быстрое начало эмпирической антибактериальной терапии снижает внутрибольничную смертность этих пациентов до 6 % по сравнению со стандартной терапией (25 %) [1, 2, 6, 148].

• Рекомендовано с целью подбора эмпирической антибиотикотерапии пациентам с ЦП основываться

на условиях возникновения инфекции (внебольничная, или связанная с оказанием медицинской помощи, или нозокомиальная), профиле бактериальной резистентности в данном ЛПУ, типе инфекционного осложнения и его тяжести [1, 2, 6, 148, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: С целью оптимизации эмпирической антибиотикотерапии крайне важно определять время и условия возникновения инфекционного осложнения. Показано, что смертность при развитии нозокомиальной инфекции намного выше (25–48 %), чем при развитии внебольничной инфекции (7–21 %).

Рекомендации по подбору эмпирической антибактериальной терапии и инфекционным осложнениям представлены в соответствующих рекомендациях [1, 2, 6, 149]. Резюме по подбору эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями представлено в таблице 7.

«Классические» схемы антибактериальной терапии не всегда возможно применять при ЦП, поскольку ряд антибактериальных препаратов обладают или гепатотоксическим потенциалом (например, Амоксициллин + Клавулановая кислота**), или не так эффективны по сравнению с общей популяцией, особенно в случае нозокомиальной инфекции. В основе этого лежит общий сниженный иммунный статус у пациентов с ЦП, лейкопения (в рамках гиперспленического синдрома), гиперпродукция провоспалительных цитокинов, дефектные свойства молекулы альбумина, системное воспаление и др.

3.1.7. Лечение цирроза печени с гепаторенальным синдромом с критериями острого повреждения почек (ОПП-ГРС)

• Рекомендован поиск и устранение этиологического фактора ОПП-ГРС у пациентов с ЦП с целью улучшения функции почек [1, 2, 6–8, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Необходима отмена нефротоксических препаратов, диуретиков, нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов [1, 2, 6–8, 27], бета-адреноблокаторов [1, 2, 4], лечение бактериальной инфекции.

• Рекомендовано восполнение ОЦК при гиповолемии пациентам с ЦП и ОПП-ГРС с целью улучшения функции почек [6, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Пациентам с диареей или интенсивным диурезом показана терапия растворами, влияющими на водно-электролитный баланс (кристаллоидные растворы). Пациентам с острым желудочно-кишечным кровотечением необходимы трансфузии эритроцитарной массы для поддержания гемоглобина на уровне 70–90 г/л [119].

• Рекомендовано выполнение лечебного лапароскопического вмешательства в сочетании с введением #альбумина человека** пациентам с ЦП, осложненным ОПП-ГРС и напряженным асцитом, с целью улучшения функции почек [1, 2, 6, 7, 150].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

• Рекомендовано назначение 20 % раствора альбумина человека** из расчета 1 г/кг массы

Таблица 7. Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями [1, 2, 6, 32]

Table 7. Recommendations on empirical antibiotic therapy in infection-complicated cirrhosis [1, 2, 6, 32]

Тип инфекции	Внебольничная инфекция	Нозокомиальная инфекция
Мочевая инфекция - без осложнений - SIRS/сепсис	Фторхинолоны (Ципрофлоксацин**) или ко-тримоксазол** (Сульфаметоксазол + Триметоприм) Другие бета-лактамы антибактериальные препараты (Цефалоспорины III поколения) или пиперциллин + тазобактам	Нитрофуран или фосфомицин** Карбапенем +/- антибиотики гликопептидной структуры (ванкомицин**)
Пневмония	Пиперциллин + тазобактам или цефтриаксон** + макролиды, линкозамиды и стрептограминны (макролиды), или левофлоксацин**, или моксифлоксацин**	Цефтазидим** или меропенем** + левофлоксацин** ± антибиотики гликопептидной структуры или линезолид
Инфекции мягких тканей	Пиперциллин + тазобактам или другие бета-лактамы антибактериальные препараты (цефалоспорины III поколения) + оксациллин**	Другие бета-лактамы антибактериальные препараты (Цефалоспорины III поколения), или меропенем** + оксациллин**, или антибиотики гликопептидной структуры, или даптомицин, или линезолид

Примечание: Алгоритм подбора антибактериальной терапии у пациентов с инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи, в условиях высокой распространенности штаммов с множественной лекарственной устойчивостью или при развитии сепсиса аналогичен алгоритму ведения пациента с нозокомиальной инфекцией.

тела в сутки (не более 100 г альбумина человека** в день) в течение двух дней пациентам с ОПП >1А стадии при наличии инфекции или без очевидной причины ОПП-ГРС [1, 2, 6, 7, 151].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

• Рекомендовано введение терлипессина** и альбумина человека** всем пациентам с ЦП, осложненным ОПП-ГРС, с целью уменьшения спланхической артериальной вазодилатации и улучшения почечной перфузии [1, 2, 6–8, 152–154].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

• Рекомендовано пациентам с ЦП, осложненным ОПП-ГРС, с целью повышения краткосрочной выживаемости вводить терлипессин** внутривенно болюсно или внутривенно непрерывно в комбинации с альбумином человека** [1, 2, 6, 7, 115, 155–159].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Терлипессин**, аналог вазопрессина, — самый частый вазоконстриктор, действие которого изучалось у пациентов с ОПП-ГРС. Клинический ответ (полный или частичный) на введение терлипессина** составляет 45–76 % по данным различных исследователей [2, 4, 156–160]. В двух метаанализах было показано, что комбинация терлипессина** и альбумина человека** не только улучшает почечную функцию, но и повышает краткосрочную выживаемость этих пациентов [2, 155, 156, 158, 160]. #Терлипессин** можно вводить внутривенно болюсно начиная с дозы 0,5–1 мг каждые 4–6 часов с увеличением дозы до 2 мг каждые 4–6 часов в случае неадекватного снижения уровня сывороточного креатинина (<25 %) [2, 156, 157, 160, 161]. Предпочтительнее введение препарата через инфузомат непрерывно начиная с дозы 2 мг в день. По эффективности такой путь введения препарата аналогичен болюсному введению, а по профилю безопасности лучше, учитывая необходимость введения меньшей дозы [121]. Добавление к терапии терлипессином** #альбумина человека** считается более эффективным, чем монотерапия вазоконстрикторами. Это можно объяснить тем, что, увеличивая эффективный объем кровообращения, #альбумин человека** препятствует снижению сердечного выброса, связанного с ГРС, а также с действием терлипессина** [2, 27, 162]. Кроме того, #альбумин человека** оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие [2, 150].

• Рекомендовано пациентам с ЦП, осложненным ОПП-ГРС, введение 20 % раствора #альбумина человека** в дозе 20–40 г/день под контролем центрального венозного давления с целью предотвращения гиперволемии [1, 2, 4, 23, 156, 163].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Лечение альбумином человека** необходимо продолжать до достижения полного клинического ответа (уровень сывороточного креатинина <1,5 мг/дл), или максимально в течение 14 дней в случае частичного ответа (снижение сывороточного креатинина ≥ 50 %, но сохранение его на уровне более 1,5 мг/дл), или в случае отсутствия эффективности [1, 2, 6].

• #Норэпинефрин** в комбинации с #альбумином человека** рекомендуется применять как терапию второй линии в качестве альтернативы терлипессину** у пациентов с ЦП, осложненным ОПП-ГРС. Тем не менее к данной терапии следует относиться с осторожностью — данных исследований на эту тему недостаточно [4, 23, 164–167].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Показано, что влияние внутривенного болюсного введения #норэпинефрина** в дозе 0,5–3 мг/час [166, 176] на снижение среднего артериального давления, уменьшение повреждения почек и повышение выживаемости пациентов с ЦП с ОПП-ГРС в течение месяца аналогично введению терлипессина**. Однако число пациентов, леченных #норэпинефрином**, недостаточно, чтобы убедительно рекомендовать его данной группе пациентов. Кроме того, в отличие от терлипессина**, для введения #норэпинефрина** необходим центральный венозный доступ, а в некоторых странах — перевод пациента в отделение интенсивной терапии.

• Рекомендован тщательный мониторинг состояния, включая оценку электрокардиограммы, пациентам, получающим терлипессин** или #норэпинефрин**, во избежание сердечно-сосудистых осложнений, таких как гиперволемия и ишемия миокарда [4, 23, 164–167].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Самые частые побочные эффекты при внутривенном болюсном введении терлипессина** (45–46 %) — гиперволемия, ишемия миокарда, а также диарея, боль в животе. Частота отмены препарата из-за осложнений, преимущественно сердечно-сосудистых, составляет около 20 % [4, 23].

• Рекомендован повторный курс лечения пациентам с ЦП с рецидивом ОПП-ГРС [6, 168].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Рецидив ОПП-ГРС после успешной предшествующей терапии может достигать 20 %. Обычно повторный курс терлипессина** и #альбумина человека** приводит к полному разрешению ОПП-ГРС, однако в некоторых случаях может потребоваться длительное применение данных препаратов.

• Пациентам с ЦП, осложненным ГРС, не соответствующим критериям ОПП (известный ранее

как ГРС 2-го типа), также рекомендовано введение #терлипрессина** и #альбумина человека** в большинстве случаев. #Терлипрессин** можно вводить внутривенно болюсно в дозе 1 мг каждые 4 часа с увеличением дозы до 2 мг каждые 4 часа в случае неадекватного снижения уровня сывороточного креатинина (<25 %) Однако, принимая во внимание высокую частоту рецидива повреждения почек у этих пациентов, данные о влиянии этой комбинации на долгосрочную выживаемость, особенно среди пациентов, ожидающих трансплантации печени, противоречивы. По этой причине не рекомендовано назначать #терлипрессин** и #альбумин человека** пациентам с рецидивирующим ГРС без критериев ОПП, находящимся в листе ожидания пересадки печени [2, 6, 169, 170].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

3.1.8. Лечение цирроза печени с легочными осложнениями

- Рекомендовано назначение диуретиков пациентам с ЦП с печеночным гидротораксом с целью уменьшения объема плевральной жидкости [1, 2, 7, 171].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано проведение лечебного торакоцентеза пациентам с ЦП с печеночным гидротораксом, не отвечающим на диуретики, с целью уменьшения дыхательной недостаточности [1, 2, 35, 171].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Лечебный торакоцентез необходим для облегчения одышки. Однако его эффективность при рефрактерном печеночном гидротораксе ограничена, требуется проведение неоднократного торакоцентеза, что увеличивает риск осложнений, таких как пневмоторакс, инфицирование плевральной жидкости и мягких тканей, кровотечение.

- Рекомендована длительная кислородотерапия пациентам с ЦП и ГПС с тяжелой гипоксемией с целью уменьшения дыхательной недостаточности [2, 7, 37, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В настоящее время нет убедительных данных об эффективности применения того или иного средства в лечении ГПС, что во многом обусловлено отсутствием больших рандомизированных исследований. Результаты некоторых неконтролируемых исследований показали неэффективность таких препаратов, как бета-адреноблокаторы, ненаркотические анальгетики, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства (ингибиторы циклооксигеназы), системные глюкокортикостероиды, циклофосфамид [1, 2, 35, 37,

172]. Предполагалось, что наложение TIPS должно уменьшить портальное давление у пациентов с ГПС, однако полученные данные не продемонстрировали достоверно значимую эффективность этого метода лечения [173, 174]. Кроме того, TIPS может усугубить легочную вазодилатацию посредством усиления гиперкинетического типа кровообращения. Поэтому длительная оксигенотерапия остается единственным консервативным методом лечения, который может быть рекомендован пациентам с тяжелой дыхательной недостаточностью, обусловленной ГПС. Необходимо, однако, оценить такие аспекты этого лечения, как эффективность, стоимость, приверженность терапии.

3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендовано проведение TIPS пациентам с резистентным асцитом в случае частых и неэффективных большеобъемных лапароцентезов с целью улучшения выживаемости и контроля над асцитом. [2, 4, 6, 23, 115–118].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) – малоинвазивная хирургическая операция, проводимая под контролем рентгеноскопии. TIPS включает в себя ряд эндоваскулярных процедур в определенной последовательности: после пункции яремной вены с помощью сосудистых стентов (золоталлических или стент-графтов) формируется внутрипеченочное соустье между крупными печеночными венами и ветвями воротной вены. В результате использования TIPS сохраняется гепатопетальный кровоток и осуществляется отчетливая портальная декомпрессия. Успех процедуры во многом зависит от квалификации оперирующего врача-хирурга и учета индивидуальных анатомических особенностей пациента [1, 2, 4, 23].

- Рекомендовано проведение TIPS пациентам с рецидивирующим клинически выраженным печеночным гидротораксом с целью предотвращения накопления жидкости в плевральных полостях и с целью подготовки к проведению трансплантации печени [4, 24, 174].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

- Рекомендовано использование для TIPS стент-графтов, покрытых политетрафторэтиленом, размером 8 мм с целью снижения частоты развития ПЭ (до 18 %) [5, 23, 174–176].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Основным осложнением после наложения TIPS является развитие печеночной энцефалопатии (до 50 % пациентов) [139]. Существенно снизить частоту развития ПЭ (до 18 %) позволяет использование для TIPS

стенг-графтов, покрытых политетрафторэтиленом, размером 8 мм [3, 176].

- Не рекомендовано проводить TIPS пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, сопутствующей инфекцией, нарастающей почечной недостаточностью, тяжелой сопутствующей патологией других органов и систем [5, 177, 178].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: тяжелая печеночная недостаточность характеризуется повышением уровня общего билирубина более 3 мг/дл, МНО более 2, нарастанием печеночной энцефалопатии выше 2 стадии.

- Не рекомендуется проводить TIPS пациентам с ЦП и тромбоцитопенией ниже $75 \times 10^9/\text{л}$, с тяжелой систолической или диастолической дисфункцией, с легочной гипертензией [177, 178].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 4)

- Рекомендовано проведение TIPS пациентам с риском кровотечения из ВВПиЖ в случае наличия противопоказаний к назначению неселективных бета-адреноблокаторов или резистентности к ним [3, 5, 24].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано проведение TIPS пациентам с ЦП и продолжающимся кровотечением из ВВПиЖ, которые не отвечают на терапию терлипрессином** и октреотидом** и эндоскопическое лигирование [3, 5, 24].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: У 10–15 % пациентов невозможно остановить кровотечение из ВВПиЖ назначением вазоактивных препаратов и эндоскопическим лигированием или у них развивается повторное кровотечение, несмотря на применение вышеуказанных средств. TIPS может применяться у этих пациентов как резервный метод лечения [3, 5].

3.2.1. Трансплантация печени

На современном этапе отмечается тенденция к более раннему определению показаний к операции, так как, учитывая нехватку доноров и длинные листы ожидания, раннее и вместе с тем обоснованное включение пациента с ЦП в лист ожидания дает ему возможность дольше находиться в поле зрения трансплантолога, что увеличивает шансы больного на операцию. Вместе с тем, суммируя данные нескольких исследований, проведенных американским обществом трансплантологов и американским обществом по изучению болезней печени, было достигнуто соглашение о том, что только больные с имеющимися на данный момент показаниями для трансплантации должны включаться в лист ожидания. Больные с расчетом на необходимость такой терапии в будущем включаться в лист

ожидания не должны. Наличие необратимого заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 мес., отсутствие других методов лечения или наличие хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность пациента, а также прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации печени, являются показаниями для ее пересадки.

Данный радикальный метод лечения показан практически всем больным с терминальной стадией заболеваний печени, осложненных кровотечением из ВВПиЖ, развитием асцита, ГРС, энцефалопатией, СБП. Дополнительными показаниями к пересадке печени являются выраженная утомляемость, невозможность вести нормальный образ жизни, выраженное похудание и упорный кожный зуд. Больные с циррозом, которые перенесли пищеводное или желудочное кровотечение как следствие портальной гипертензии и/или хотя бы один эпизод СБП, соответствуют минимальным критериям включения в лист ожидания независимо от класса ЦП по Чайлд-Пью. Следует подчеркнуть, что наличие у пациентов с ЦП ВВПиЖ и имеющееся в анамнезе кровотечение из них рассматривается большинством авторов как настоятельное показание к выполнению трансплантации печени, несмотря на удовлетворительную ее функцию. Таким образом, основным принципом определения показаний для ортотопической трансплантации печени является прогнозирование того, что выживаемость больного после трансплантации превысит его продолжительность жизни без нее [1, 2, 6, 7, 149].

Основные противопоказания для трансплантации печени:

- внепеченочные злокачественные заболевания;
- метастатические поражения;
- активная ВИЧ инфекция;
- тяжелые сопутствующие заболевания, не корригирующиеся трансплантацией;
- активный алкоголизм, наркомания;
- внепеченочный сепсис;
- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы;
- психологическая и социальная несостоятельность больного.

- Рекомендовано рассмотреть вопрос о возможности трансплантации печени пациентам с ЦП и рефрактерным асцитом [113, 149, 179].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Рефрактерный асцит ассоциирован с плохим жизненным прогнозом (средняя выживаемость около 6 месяцев), поэтому необходимо направить пациента в центр трансплантации печени.

- Рекомендовано проведение трансплантации печени пациентам с ГРС независимо от ответа на медикаментозное лечение с целью улучшения их выживаемости [1, 2, 6, 7, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

• Рекомендовано проведение трансплантации печени пациентам с рефрактерным печеночным гидротораксом с целью улучшения их выживаемости [2, 180, 181].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: При отсутствии противопоказаний трансплантация печени представляет собой лучший способ лечения пациентов с рефрактерным печеночным гидротораксом. Само по себе наличие гидроторакса не сказывается на исходе операции.

• Рекомендовано рассмотрение вопроса о трансплантации печени пациентам с ГПС с $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. с целью улучшения их выживаемости [182, 183].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Единственным на сегодняшний день рекомендованным методом лечения ГПС является пересадка печени. Трансплантация печени приводит к полному разрешению ГПС или значительному улучшению дыхательной недостаточности у более чем 85 % пациентов с тяжелой гипоксемией.

• Рекомендовано регулярное (каждые 6 месяцев) исследование газов артериальной крови пациентам с ЦП с целью установления очередности к трансплантации печени [183, 184].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: В связи с тем что тяжелая гипоксемия ($PaO_2 < 45-50$ мм рт. ст.) ассоциирована с повышением смертности после трансплантации печени, необходимо регулярно оценивать газовый состав крови пациентам с ЦП, чтобы определить очередность выполнения данного метода лечения [183].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Медицинская реабилитация больных циррозом в стадии компенсации подразумевает под собой раннее выявление признаков начинающейся декомпенсации цирроза печени, присоединения новых осложнений, определение показателей нутритивной недостаточности.

• Рекомендовано пациентам с ЦП проводить восстановительное лечение в амбулаторных условиях, и оно должно включать прекращение приема

алкоголя, исключение воздействия гепатотоксичных веществ, исключения приема лекарственных средств без назначения врача, умеренную физическую активность с ограничением выраженных физических нагрузок, прогулки на свежем воздухе, энтеральное и парентеральное питание растворами белков при снижении синтетической функции печени, коррекцию билиарной и первичной/вторичной панкреатической недостаточности, ограничение приема натрия с пищей (включая минеральные воды с высоким содержанием натрия) у пациентов с асцитом [185, 186].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)

Общие принципы питания больных циррозом печени без ее недостаточности: полноценное, сбалансированное, ограничение тугоплавких жиров (30 % жиров должны быть растительного происхождения), азотистых экстрактивных веществ и холестерина [1, 2, 7, 68].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Очень важен амбулаторный этап ведения пациента, именно от него зависит частота осложнений ЦП, риск его быстрой декомпенсации и повторных госпитализаций [163]. Альбумин человека** играет принципиальную роль в этом процессе.

• Рекомендовано длительное применение 20 % раствора альбумина человека** в амбулаторных условиях пациентам с декомпенсированным ЦП для контроля над асцитом, снижающее частоту инфекционных осложнений, эпизодов энцефалопатии у пациентов с ЦП. Режим введения 20 % раствора #альбумина человека**: 20 % раствор #альбумина человека** в дозе 40 г 2 раза в неделю в течение первых 2 недель после выписки пациента из стационара или компенсации функции печени/портальной гипертензии в амбулаторных условиях, затем 40 г 1 раз в неделю продолжительностью до 18 месяцев [91, 187].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

*Комментарии: В 2018 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного открытого в параллельных группах исследования ANSWER (human Albumin for the treatment of aScites in patients With hEpatic cirrhosis — Применение альбумина человека** для лечения асцита у пациентов с циррозом печени), организованного в Италии в условиях реальной клинической практики. Пациенты, получавшие терапию антагонистами альдостерона (≥ 200 мг/сут) и фуросемидом** (≥ 25 мг/сут), были рандомизированы в две группы: те, кто получал стандартную медикаментозную терапию и стандартную*

терапию в комбинации с раствором #альбумина человека** в дозе 40 г 2 раза в неделю в течение 2 недель, затем 40 г 1 раз в неделю продолжительностью в общей сложности до 18 месяцев. Авторы показали, что такая комбинация способствовала контролю над асцитом, приводила к уменьшению частоты повторных госпитализаций, уменьшению летальности, улучшению качества жизни, увеличению периода общей выживаемости [187].

5.1. Профилактика инфицирования асцитической жидкости

Ввиду того, что большинство эпизодов инфицирования асцитической жидкости / СБП возникают в результате транслокации грамотрицательных бактерий из кишечника, идеальным препаратом выбора для профилактики СБП должен стать безопасный, доступный антибиотик, эффективный в отношении этих микроорганизмов и сохраняющий полезную анаэробную флору (селективная кишечная деконтаминация) [6, 91, 188]. Учитывая высокую стоимость и неизбежный риск развития резистентных штаммов, профилактика антибактериальными препаратами должна проводиться только пациентам, относящимся к группам риска: пациенты с желудочно-кишечным кровотечением, пациенты с низким содержанием белка в асцитической жидкости без предшествующего эпизода СБП (первичная профилактика) и пациенты с повторными эпизодами СБП (вторичная профилактика) [1, 2, 4, 68, 91, 188–191].

- Рекомендовано назначение невсасывающегося кишечного антибактериального препарата #рифаксими́на в соответствии с инструкцией пациентам с ЦП для первичной и вторичной профилактики СБП [91, 192].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: Согласно метаанализу имеющихся исследований назначение рифаксими́на в суточной дозе 1200 или 1100 мг в течение 6–12 месяцев показало эффективность рифаксими́на для профилактики инфицированного асцита при ЦП [91, 192]. Помимо снижения риска инфицирования асцитической жидкости у пациентов с ЦП применение #рифаксими́на сопровождалось увеличением общей выживаемости, при этом частота развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи не превышает таковую для пациентов, получающих лактулозу**.

- Рекомендовано назначение антибактериальных препаратов, производных хинолона (фторхинолоны: #норфлоксацин, #ципрофлоксацин**) в качестве альтернативной терапии пациентам с ЦП с прогрессирующей печеночной недостаточностью и низким содержанием белка в асцитической жидкости с целью первичной профилактики СБП [6, 189, 190].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: Назначение #норфлоксацина (400 мг/день) или #ципрофлоксацина (500 мг/день) в течение 3–12 месяцев (в зависимости от клинического состояния пациента и разрешения асцита) значительно улучшает трехмесячную выживаемость пациентов с низким содержанием белка в асцитической жидкости (<15 г/л) с прогрессирующей печеночной недостаточностью (сумма баллов по шкале Child-Pugh ≥ 9 и уровень сывороточного билирубина ≥ 3 мг/дл) или с нарушением функции почек (уровень сывороточного креатинина $\geq 1,2$ мг/дл, азота мочевины ≥ 25 мг/дл или сывороточная концентрация натрия ≤ 130 ммоль/л) по сравнению с пациентами, получающими плацебо (94 % vs. 62 %; $p = 0,03$) [2, 6, 196]. Согласно данным метаанализа всех исследований эффективности антибактериальных препаратов, производных хинолона (фторхинолонов) в качестве профилактики СБП у пациентов с ЦП преимущество длительного их применения в отношении выживаемости особенно заметно в первые три месяца (94 % vs. 62 %, $p = 0,003$), но снижается со временем и не прослеживается после 12 месяцев наблюдения (RR 0,65; 95 % CI; 0,41–1,02) [1, 2, 6, 7, 189].

- Рекомендовано отменить терапию норфлоксацином пациентам с ЦП при улучшении функции печени и разрешении асцита с целью профилактики развития резистентных к терапии штаммов [1, 2, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано назначение #норфлоксацина (400 мг/день перорально) пациентам с ЦП с разрешившимся эпизодом СБП с целью вторичной профилактики СБП [1, 2, 6, 194].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: После эпизода СБП вероятность возврата инфекции в течение года составляет около 70 % [6, 32]. Назначение норфлоксацина снижает вероятность развития повторного эпизода СБП с 68 до 20 % [6, 190, 191, 194]. До сих пор неясно, нужно ли продолжать профилактику норфлоксацином пожизненно, или до проведения операции трансплантации печени, или до стойкого улучшения функции печени.

- Рекомендована постановка в лист ожидания трансплантации печени пациентам с ЦП, перенесшим эпизод СБП, с целью повышения их выживаемости [2, 6, 149, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Данная рекомендация основывается на данных о низкой выживаемости пациентов с ЦП, перенесших эпизод СБП (30–50 % в течение года и 25–30 % в течение двух лет) [2, 6, 91, 149].

- Рекомендовано ограничивать применение ингибиторов протонного насоса пациентам с ЦП с целью профилактики развития СБП [195, 196].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Очень часто ингибиторы протонного насоса применяются необоснованно у пациентов с ЦП. Показано, что их длительное применение существенно повышает риск развития СБП и ПЭ, особенно у пациентов с асцитом. Портальная гастропатия не служит показанием для назначения ингибиторов протонного насоса, препараты выбора — неселективные бета-адреноблокаторы [2–5].

5.2. Профилактика варикозных кровотечений

- Рекомендовано всем пациентам с ЦП с «симптомами угрозы» (наличие пятен васкулопатии, ЦП класса С по шкале Child-Pugh, ВРВП и желудка II и III степени независимо от тяжести ЦП по шкале Child-Pugh) проводить первичную профилактику кровотечения из вен пищевода и желудка [3–5].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано пациентам с ЦП и ВРВП и желудка I степени с пятнами васкулопатии и пациентам с декомпенсированным ЦП (класс С по шкале Child-Pugh) назначение бета-адреноблокаторов с целью профилактики кровотечения [3–5].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Влияние бета-адреноблокаторов (#пропранолол**) и альфа- и бета-адреноблокатора #карведилола** на портальную гипертензию опосредуется за счет двух механизмов: а) снижение сердечного выброса и спланхического кровотока через блокаду бета-рецепторов и б) спланхическая вазоконстрикция, приводящая к снижению портального давления за счет блокады альфа1-адренорецепторов. Препараты целесообразно назначать в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25 %, либо, при исходно низком пульсе, до 55 ударов в минуту. Дозы #пропранолола** могут варьировать от 20 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная) и подбираются индивидуально. При достижении целевых дозировок неселективных бета-адреноблокаторов градиент портального давления снижается <10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения. Тем не менее целевые гемодинамические изменения отмечаются только у 46 % пациентов, получающих неселективные бета-адреноблокаторы [3–5, 197–199].

Перспективной альтернативой неселективным адреноблокаторам становится #карведилол** (неселективный бета-адреноблокатор с существенной анти-альфа1-адренергической активностью). Дозу карведилола необходимо титровать. Начинать необходимо с суточной дозы 6,25 мг, максимальная доза — 25 мг в день. Назначение #карведилола** ассоциировано с более существенным снижением

портального давления по сравнению с традиционными неселективными бета-адреноблокаторами [2, 198, 200].

- Рекомендовано пациентам с ЦП и ВРВП и желудка II и III степени назначать неселективные бета-адреноблокаторы или эндоскопическое лигирование ВВ с целью профилактики кровотечения [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано пациентам с ЦП и ВРВП и желудка II и III степени с целью выбора метода профилактики кровотечения (неселективные бета-адреноблокаторы или эндоскопическое лигирование ВВ) ориентироваться на локальный опыт и ресурсы, выбор пациента и ожидаемые побочные эффекты [1, 2, 4, 5, 198, 201].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: При выборе метода профилактики предпочтение обычно отдается неселективным бета-адреноблокаторам по той причине, что помимо снижения давления в портальной системе они также обладают другими благоприятными эффектами, такими как снижение кишечной проницаемости, бактериальной транслокации и системного воспаления [3, 5, 202–204].

- Рекомендовано избегать высоких доз неселективных бета-адреноблокаторов при лечении пациентов с ЦП и напряженным или рефрактерным асцитом [1, 2, 5, 204].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Неселективные бета-адреноблокаторы с осторожностью применяются у пациентов с ЦП и напряженным или рефрактерным асцитом. В основе этого положения лежат данные, полученные при изучении прогноза пациентов с рефрактерным асцитом, получавших неселективные бета-адреноблокаторы [78]. Было выявлено снижение их выживаемости и повышение риска дисциркуляторной дисфункции после проведения лапароцентеза. Считается, что неселективные бета-адреноблокаторы усугубляют системную артериальную гипотензию и истощение резервов сердечной мышцы на фоне прогрессирующего гипердинамического типа кровообращения, которое свойственно пациентам с терминальной стадией заболевания печени. В результате развиваются многочисленные осложнения, такие как ГРС.

- Не рекомендовано назначать карведилол** пациентам с ЦП и напряженным или рефрактерным асцитом с повышенным риском кровотечения из ВРВП и желудка [5, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано временно отменить неселективные бета-адреноблокаторы пациентам с ЦП и прогрессирующей гипотонией (систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.), а также при развитии

интеркуррентного события (например, кровотечение, сепсис, СБП или ОПП) [2, 5, 23].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5)

• Рекомендовано проведение эндоскопического лигирования вен пищевода пациентам с ЦП и непереносимостью неселективных бета-адреноблокаторов или при наличии противопоказаний к их назначению с целью профилактики кровотечения из ВРВП и желудка [2, 3, 5].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Несмотря на то что эндоскопическое лигирование ВРВП и желудка сопряжено с меньшим числом системных побочных эффектов, оно чаще, чем применение неселективных бета-адреноблокаторов, приводит к потенциально жизнеугрожающим осложнениям, таким как образование язв и кровотечение из них [3, 5, 205]. Кроме того, эндоскопическое лигирование не влияет на портальную гипертензию. Поэтому эндоскопическое лигирование применяют обычно при непереносимости неселективных бета-адреноблокаторов и при наличии противопоказаний к их назначению.

• Рекомендовано назначение неселективных бета-адреноблокаторов в комбинации с эндоскопическим лигированием пациентам с ЦП и состоявшимся кровотечением из ВРВП и желудка с целью снижения риска повторного кровотечения [3, 5, 205].

Уровень убедительности рекомендаций A (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Вторичная профилактика варикозных кровотечений должна начинаться как можно скорее, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у больных ЦП в 60 % случаев сопровождается его рецидивом. Рекомендуется комбинация двух методов профилактики повторного кровотечения: неселективные бета-адреноблокаторы и эндоскопическое лигирование, так как данная тактика лучше влияет на выживаемость этих пациентов по сравнению с монотерапией [5, 205].

• Рекомендовано проведение TIPS пациентам с ЦП, не отвечающим на терапию неселективными бета-адреноблокаторами, при отсутствии абсолютных противопоказаний, с целью профилактики кровотечения из ВРВП и желудка [3, 5, 206].

Уровень убедительности рекомендаций A (Уровень достоверности доказательств 2)

• Рекомендовано пациентам с ЦП с целью первичной профилактики кровотечения из гастроэзофагеальных вен типа II или изолированных вен желудка типа I назначать неселективные бета-адреноблокаторы с целью профилактики кровотечения из ВРВП и желудка [3, 5].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Последний BAVENO Консенсус решил, что общепринятой считается

рекомендация по применению неселективных бета-адреноблокаторов для профилактики кровотечения из кардиофундальных вен [5].

• Рекомендовано при ведении пациентов с ЦП и гастроэзофагеальными венами типа I применять аналогичный алгоритм первичной профилактики кровотечения, как при наличии ВВ пищевода [2, 3, 5, 23].

Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5)

5.3. Профилактика печеночной энцефалопатии

• Пациентам со скрытой (минимальной или 1-й стадии) или явной печеночной энцефалопатией рекомендован прием #рифаксимины для поддержания ремиссии и снижения риска госпитализации, связанной с ПЭ [91, 105, 114].

Уровень убедительности рекомендаций B, уровень достоверности доказательств 3

Комментарии: Применение #рифаксимины в дозе 1100 или 1200 мг/сут в течение 6 месяцев снижает риск рецидива ПЭ на 58 % ($p < 0,0001$) и риск госпитализации, связанной с рецидивом ПЭ, на 50 % ($p < 0,013$) по сравнению с плацебо. Применение рифаксимины сопровождается снижением риска осложнений цирроза печени и увеличением общей выживаемости у пациентов с печеночной энцефалопатией [91].

• Для профилактики ПЭ рекомендован прием орнитина в дозе 18 г в сутки [193].

Уровень убедительности рекомендаций A, уровень достоверности доказательств 2

Комментарии: В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 150 пациентов с циррозом печени показан положительный эффект орнитина для профилактики вторичной ПЭ. На фоне назначения орнитина на 6 месяцев по сравнению с плацебо в достоверно меньшем числе случаев развивалась ПЭ; также было отмечено, что временной интервал до развития симптомов ПЭ был значительно длиннее, улучшались параметры психометрических тестов и снижался уровень аммиака в крови [193].

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания к госпитализации: желтуха, клинически выраженная энцефалопатия (2 стадии и выше), впервые возникший или медикаментозно неконтролируемый/напряженный асцит, отечный синдром, подозрение на кровотечение, появление/усиление астенического синдрома, олигурия/анурия, подозрение на развитие инфекционного осложнения, появление/усиление одышки, клинические признаки поражения почек (олиго-/анурия). Госпитализация при ЦП может быть плановой и экстренной, в терапевтический или хирургический блок, в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Показания к выписке пациента: Уменьшение выраженности клинических симптомов и улучшение качества жизни, отсутствие необходимости хирургического лечения, необходимости проведения интенсивной терапии, стабилизация функции жизненно важных органов: сердечно-сосудистая (гемодинамика) и дыхательная система, почки, ЦНС.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Medical aid quality assessment criteria

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Проведены общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтранспептидаза, глюкоза), коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (МНО, протромбиновый индекс %, фибриноген, протромбин, протромбиновое время), общий (клинический) анализ мочи	Да/нет
2	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
3	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия	Да/нет
4	Проведена компьютерная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием (в отсутствие противопоказаний для введения контраста) пациентам с ЦП с подозрением на тромбоз в венах портальной системы или с очаговыми изменениями печени на ультразвуковом исследовании	Да/нет
5	Проведен диагностический лапароцентез с последующим исследованием асцитической жидкости пациентам с ЦП с впервые возникшим, прогрессирующим или напряженным асцитом	Да/нет
6	Выполнен лечебный объемный парацентез больным с ЦП и напряженным асцитом с удалением не более 15 литров асцитической жидкости одномоментно	Да/нет
7	После проведения парацентеза назначен альбумин человека** из расчета 8 г на каждый удаленный литр асцитической жидкости	Да/нет
8	Назначены диуретики пациентам с ЦП с асцитом в сочетании с бессолевой диетой под контролем уровня электролитов крови при отсутствии противопоказаний	Да/нет
9	Назначены осмотические слабительные средства (лактuloза**) пациентам с ЦП с явной ПЭ	Да/нет
10	Назначены невсасываемые кишечные антибактериальные препараты (рифаксимин) или орнитин пациентам с ЦП с ПЭ любой стадии	Да/нет
11	Назначена адекватная эмпирическая антибиотикотерапия незамедлительно после диагностики инфицирования асцитической жидкости / СБП или при подозрении на любое другое инфекционное осложнение ЦП с учетом условий возникновения инфекции (внебольничная или связанная с оказанием медицинской помощи или нозокомиальная), профилем бактериальной резистентности в данном ЛПУ и тяжести инфекционного осложнения	Да/нет
12	Выполнены трансфузии альбумина человека** пациентам с ЦП и СБП	Да/нет
13	Выполнен лечебный лапароцентез с последующим введением альбумина человека** пациентам с ОПП-ГРС и напряженным асцитом	Да/нет
14	Пациент с ЦП с признаками острого кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта госпитализирован или переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации для мониторингирования витальных функций	Да/нет
15	Выполнена попытка лигирования источника кровотечения пациентам с ЦП с продолжающимся кровотечением из изолированных ВВ пищевода и вен желудка 1-го типа (до 8–10 мм в диаметре) при условии удовлетворительной визуализации источника кровотечения, в многопрофильном стационаре	Да/нет
16	Назначены антибактериальные препараты пациентам с ЦП и варикозным кровотечением	Да/нет
17	При невозможности лигирования источника кровотечения установлен зонд-обтуратор и продолжена интенсивная консервативная терапия с возмещением кровопотери, применением терлипессина** или октреотида** пациентам с ЦП и неконтролируемым массивным варикозным кровотечением из вен пищевода	Да/нет

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосыгина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(4):71–102 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Y.A., Bessonova Y.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(4):71–102 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102
- EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
- Затевахин И.И., Ивашкин В.Т., Куценко Е.А., Павлов Ч.С., Шерцингер А.Г., Чжао А.В. и др. Национальные клинические рекомендации Минздрава России по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Медицинская газета. 2015;71–4. [Zatevakhin I.I., Ivashkin V.T., Kitsenko E.A., Pavlov Ch.S., Scherzinger A.G., Zhao A.V. et al. National clinical recommendations by the Ministry of Health of Russia on treatment of esophageal and gastric variceal bleeding. Meditsinskaya Gazeta. 2015;71–4 (In Russ.)]
- Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M.K., Parikh R.C. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. J Hepatol. 2019;71(4):811–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
- De Franchis R. Baveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015;63:743–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010;53:397–417. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004
- Федосыгина Е.А., Маевская М.В., Галимова С.Ф.; под ред. Ивашкина В.Т. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей. Российская гастроэнтеролог. Ассоц., РОПНП. М.: 4ТЕ Арт, 2009. 60 с. [Fedosyina E.A., Maevskaya M.V., Galimova S.F.; ed. by Ivashkin V.T. Treatment of complicated liver cirrhosis: a physician's guide. Russian Gastroenterological Association, RSLs. M.: 4TE Art, 2009. 60 pp. (In Russ.)].
- Chen C.H., Shih C.M., Chou J.W., Liu Y.H., Hang L.W., Hsia T.C., et al. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. Liver Int. 2011;31(3):417–24. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02447.x
- Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G., Zolla E., Mazza E., et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. Hepatology 2007;45:223–9. DOI: 10.1002/hep.21443
- Guo J., Friedman S.L. Hepatic fibrogenesis. Semin Liver Dis. 2007;27:413–26. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003
- Das S.K., Vasudevan D.M. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68:260–9. DOI: 10.1080/00365510701668516
- Ramachandran P., Iredale J.P. Reversibility of liver fibrosis. Ann Hepatol. 2009;8:283–91. DOI: 10.1080/00365510701668516
- Hernandez-Gea V., Friedman S.L. Pathogenesis of liver fibrosis. Annu Rev Pathol. 2011;6:425–56. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246
- Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. J Hepatol. 2015;63:1272–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.004
- Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P., et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference. J Hepatol. 2013;60:1310–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024
- Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):52–61. [Maslennikov R.V., Tatarkina M.A., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(4):52–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-52-61
- Claria J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M., et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. Hepatology 2016;64:1249–64. DOI: 10.1002/hep.28740
- Жаркова М.С. Бактериальная транслокация в патогенезе инфекционных осложнений у больных циррозом печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, 2012. [Zharkova M.S. Bacterial translocation in pathogenesis of infection-complicated liver cirrhosis: Cand. Sci. (Med.) Dissertation Thesis. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 2012 (In Russ.)]
- Масленников Р.В., Друза А.А., Ивашкин К.В., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(3):45–56. [Maslennikov R.V., Driga A.A., Ivashkin K.V., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation in pathogenesis of hemodynamic changes at liver cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(3):45–56 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56
- Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. Болезни органов пищеварения. 2001;1:25–7. [Ivashkin V.T., Nadinskaya M.Yu., Bueverov A.O. Hepatic encephalopathy and methods for its metabolic correction. Bolezni Organov Pishchevareniya. 2001;1:25–7 (In Russ.)]
- Juan A.O., Elizabeth C.V. Afferent mechanisms of sodium retention in cirrhosis and hepatorenal syndrome. Kidn Intern. 2010;77(8):669–80. DOI: 10.1038/ki.2010.4
- Ripoll C., Groszmann R., Garcia-Tsao G., Grace N., Burroughs A., Planas R., et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. Gastroenterology. 2007;133:481–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.01.014
- Bosch J., Groszmann R.J., Shah V.H. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. J Hepatol. 2015;62:S121–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.003
- D'Amico G., De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology. 2003;38:599–612. DOI: 10.1053/jhep.2003.50385
- Trawale J.M., Paradis V., Rautou P.E., Francoz C., Escolano S., Sallee M., et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. LiverInt. 2010;30:725–32. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02182.x

26. *Angeli P., Gines P., Wong F., Bernardi M., Boyer T.D., Gerbes A., et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62:968–74.
27. *Krag A., Bendtsen F., Henriksen J.H., Moller S.* Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2010;59:105–10. DOI: 10.1136/gut.2009.180570
28. *Wiest R., Lawson M., Geuking M.* Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60:197–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044
29. *Van Slambrouck C.M., Salem F., Meehan S.M., Chang A.* Bile cast nephropathy is a common pathologic finding of kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int.* 2013;84:192–7. DOI: 10.1038/ki.2013.78
30. *Biggins S.W., Rodriguez H.J., Bacchetti P., Bass N.M., Roberts J.P., Terrault N.A.* Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:32–9. DOI: 10.1002/hep.20517
31. *Porcel A., Diaz F., Rendon P., Macias M., Martin-Herrera L., Giron-Gonzalez J.A.* Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med.* 2002;162:323–28. DOI: 10.1001/archinte.162.3.323
32. *Piano S., Fasolato S., Salinas F., Romano A., Tonon M., Morando F., et al.* The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology.* 2016;63:1299–309. DOI: 10.1002/hep.27941
33. *Piano S., Brocca A., Mareso S., Angeli P.* Infections complicating cirrhosis. *Liver Int.* 2018;38:126–33. DOI: 10.1111/liv.13645
34. *Appenrodt B., Grunhage F., Gentemann M.G., Thyssen L., Sauerbruch T., Lammert F.* Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51(4):1327–33. DOI: 10.1002/hep.23440
35. *Badillo R., Rockett D.C.* Hepatic hydrothorax. Clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine.* 2014;93:135–42. DOI: 10.1097/MD.0000000000000025
36. *Garbuzenko D.V., Arefyev N.O.* Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol.* 2017; 9(31):1197–204. DOI: 10.4254/wjh.v9.i31.1197
37. *Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B.* ERS task force pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD) scientific committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24:861–80. DOI: 10.1183/09031936.04.00010904
38. *Machicao V.L., Balakrishnan M., Fallon M.B.* Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology.* 2014;59:1627–37. DOI: 10.1002/hep.26745
39. *Saleemi S.* Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med.* 2010;5(1):5–9. DOI: 10.4103/1817-1737.58953
40. *Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H., Demir K., Cakaloglu Y., Adalet I., et al.* Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci.* 2003;48:556–60. DOI: 10.1023/a:1022549018807
41. *Mukomolov S., Trifonova G., Levakova I., Bolsun D., Krivanogova E.* Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions. *Hepat med evid research.* 2016;8:51–60. DOI: 10.2147/HMER.S50172
42. *Bajaj J.S., Schubert C.M., Heuman D.M., Wade J.B., Gibson D.P., Topaz A., et al.* Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;138:2332–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.015
43. *Riggio O., Ridola L., Pasquale C., Nardelli S., Pentassuglio I., Moscucci F., et al.* Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:181–3. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.002
44. *Zipprich A., Garcia-Tsao G., Rogowski S., Fleig W.E., Seufferlein T., Dollinger M.M.* Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32(9):1407–14. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
45. *Romero-Gomez M., Boza F., Garcia-Valdecasas M.S., et al.* Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2718–23.
46. *Simonetti R.G., Perricone G., Robbins H.L., Battula N.R., Weickert M.O., Sutton R., Khan S.* Portosystemic shunts versus endoscopic intervention with or without medical treatment for prevention of rebleeding in people with cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;10:CD000553. DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub3
47. *Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K.* Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2007;47(1):67–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.022
48. *Bajaj J.S.* Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785–90 DOI: 10.1586/17474124.2.6.785
49. *Evans L.T., Kim W.R., Poterucha J.J., Kamath P.S.* Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology.* 2003;37(4):897–901. DOI: 10.1053/jhep.2003.50119
50. *Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M., Piddock L.J., Planas R., Bernard B., et al.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol.* 2000;32(1):142–53. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80201-9
51. *Arvaniti V., D'Amico G., Fede G., Manousou P., Tsochatzis E., Pleguezuelo M., et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality fourfold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1246–56. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.019
52. *Шерцзингер А.Г.* Патогенез, диагностика, профилактика и лечение кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1986. 310 с. [Scherzinger A.G. Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of oesophageal and gastric variceal bleeding in patients with portal hypertension: Dr. Sci. (Med.) Dissertation Thesis. M., 1986. 310 pp. (In Russ.)]
53. *Жигалова С.Б.* Эндоскопические технологии в лечении и профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 46 с. [Zhigalova S.B. Endoscopic treatment and prevention of oesophageal and gastric variceal bleeding in patients with portal hypertension: Dr. Sci. (Med.) Dissertation Thesis. M., 2011. 46 pp. (In Russ.)]
54. *Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W.* Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(3):922–38. DOI: 10.1002/hep.21907
55. *Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т.* Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(1):44–53. [Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(1):44–53. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-44-53
56. *Patidar K.R., Bajaj J.S.* Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov.;13(12):2048–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.039. Epub 2015 Jul 9.
57. *Луньков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., Мендес А.Г., Жаркова М.С., Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т.* Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):47–61. [Lunkov V.D., Maevskaya M.V.,

- Tsvetaeva E.K., Mendez A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., Ivashkin V.T.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):47–61 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61
58. *Moss O.* Nutrition priorities: Diet recommendations in liver cirrhosis. Clin Liver Dis. 2019;14(4):146–8. DOI: 10.1002/cld.831
 59. *Fernandez J., Acevedo J., Castro M., Garcia O., de Lope C.R., Roca D., et al.* Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. Hepatology. 2012;55(5):1551–61. DOI: 10.1002/hep.25532
 60. *Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268–81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
 61. *Gines P., Arroyo V., Rodes J., Schrier R.W.* Ascites and renal dysfunction in liver disease. Blackwell publishing, 2005.
 62. *Soriano G., Castellote J., Alvarez C., Girbau A., Gordillo J., Baliellas C., et al.* Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. J Hepatol. 2010; 52(1):39–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.10.012
 63. *Ninan J., Fakhran S.* Mayo Clinic Proceedings. 2016;91(4):537–8. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.01.011
 64. *Moreau R., Lebrec D.* Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(1):111–23. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.10.004
 65. *Moreau R., Lebrec D.* Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. Hepatology. 2003;37(2):233–43. DOI: 10.1053/jhep.2003.50084
 66. *Cordoba J., Garcia-Martinez R., Simon-Talero M.* Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. Metab Brain Dis. 2010;25(1):73–80. DOI: 10.1007/s11011-010-9172-3
 67. *Bloom S., Kemp W., Lubel J.* Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Intern Med J. 2015;45(1):16–26. DOI: 10.1111/imj.12590
 68. *Болезни печени и желчевыводящих путей.* Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005. 536 с. [Liver and Biliary Diseases. Ed. by Ivashkin V.T. M.: M-Vesti, 2005. 536 pp. (In Russ.).]
 69. *Singh S., Manrai M., Paravathi V.S., Dharmendra K., Srivastava S., Pathak B.* Association of liver cirrhosis severity with anemia: does it matter? Ann gastroenterol. 2020;33(3):272. DOI: 10.20524/aog.2020.0478. Epub 2020 Apr 13.
 70. *Abd-El salam S., Habba E., Elkhawany W., Tawfeek S., Elbatae H., El-kalla F., et al.* Correlation of platelets count with endoscopic findings in a cohort of Egyptian patients with liver cirrhosis. Medic. 2016;95:23. DOI: 10.1097/MD.0000000000003853
 71. *Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J., et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterol. 2013;144(7):1426–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042. Epub 2013 Mar 6.
 72. *Rios R., Sangro B., Herrero I., Quiroga J., Prieto J.* The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. Offic J Amer Coll Gastroenterol. 2005;100(6):1311–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41543.x
 73. *Sharma S. K., Aggarwal R.* Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. J gastroenterol hepatol. 2007;22(11):1909–15. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04501.x
 74. *Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., Janssen H. L.A., Invernizzi P., et al.* Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. Gastroenterol. 2014;147(6):1338–49. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029. Epub 2014 Aug 23.
 75. *Lee H.A., Jung J.Y., Lee Y.S., Jung K.Y., Kim J.H., An H., et al.* Direct bilirubin is more valuable than total bilirubin for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis. Gut Liv. 2021;15(4):599 DOI: 10.5009/gnl20171
 76. *Poynard T., Zourabichvili O., Hilpert G., Naveau S., Poitrine A., Benatar C., et al.* Prognostic value of total serum bilirubin/ γ -glutamyl transpeptidase ratio in cirrhotic patients. Hepatol. 1984;4(2):324–7. DOI: 10.1002/hep.1840040224
 77. *Agustanti N., Djumhana A., Abdurachaman S.A., Soetodjo N.M.N.* Correlation between Serum Albumin and Fasting Blood Glucose Level in Patients with Liver Cirrhosis. Indones J Gastroenterol, Hepatol, Digest Endoscop. 2014;15(3):143–6. DOI: 10.24871/1532014143-146
 78. *Harrison M.F.* The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. West J Emerg Med. 2018;19(5):863–71. DOI: 10.5811/westjem.2018.7.37893. Epub 2018 Aug 8.
 79. *Castera L., Pauwels A., Levy V.G.* Prognostic indicators in patients with liver cirrhosis admitted to an intensive care unit. Gastroenterol clin biolog. 1996;20(3):263–8.
 80. *Northup P.* A history of coagulopathy in liver cirrhosis: legends and myths. Clin Liver Dis. 2020;16(S1):56–72. DOI: 10.1002/cld.954
 81. *Ariza X., Sola E., Elia C., Barreto R., Moreira R., Morales-Ruiz M., et al.* Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. PloS one. 2015;10(6):e0128145. DOI: 10.1371/journal.pone.0128145. eCollection 2015.
 82. *Lin K.H., Wang F.L., Wu V.S., Jiang B.Y., Kao W.L., Chao H.Y., et al.* Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;80(1):72–8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.029. Epub 2014 May 21.
 83. *Kuo C.H., Changchien C.S., Yang C.Y., Sheen I.S., Liaw Y.F.* Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. Liver. 1991;11(6):334–9. DOI: 10.1111/j.1600-0676.1991.tb00539.x
 84. *Han D., Wang R., Yu Y., Yang S.S., Mueller S., Gomes F., et al.* Impact of elevated urine leukocyte and bacteria count per high-power field on the in-hospital outcome of patients with liver cirrhosis. J Publ Health Emerg. 2017;1(8):73. DOI: 10.21037/jphe.2017.08.02
 85. *Trifan A., Stoica O., Cojocariu C., Singeap A.M., Girleanu I., Miftode E.* Clostridium difficile infection in patients with liver disease: a review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(12):2313–24. DOI: 10.1007/s10096-015-2501-z. Epub 2015 Oct 6.
 86. *Lin-Lin H., Harry H.X., Sen-Lin Z.* Ascitic Fluid Analysis in the Differential Diagnosis of Ascites: Focus on Cirrhotic Ascites. J Clin Transl Hepatol. 2014;2:58–64. DOI: 10.14218/JCTH.2013.00010. Epub 2014 Mar 15.
 87. *Moore K.P., Wong F., Gines P., Bernardi M., Ochs A., Salerno F., et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology. 2003;38(1):258–66. DOI: 10.1053/jhep.2003.50315
 88. *Bruns T., Lutz P., Stallmach A., Nischalke H.D.* Low ascitic fluid protein does not indicate an increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in current cohorts. J Hepatol. 2015;63:527–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.040
 89. *Gerbes A.L., Jünger D., Xie Y.N., Permanetter W., Paumgartner G.* Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites. Proposal of a diagnostic sequence. Cancer. 1991;68(8):1808–14. DOI: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1808::aid-cnrc2820680827>3.0.co;2-6
 90. *McGibbon A., Chen G.I., Peltekian K.M., van Zanten S.V.* An evidence-based manual for abdominal paracentesis. Dig Dis Sci. 2007 Dec;52(12):3307–15. DOI: 10.1007/s10620-007-9805-5. Epub 2007 Mar 28.

91. *Kimer N., Gluud L.L., Morris R.W., Morgan M.Y.* Rifaximin for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy: A systematic review with meta-analyses of randomised controlled trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7:S78–9. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.01.105
92. *Jain A.P., Chandra L.S., Gupta S., Gupta O.S., Jajoo U.N., Kalantri S.P.* Spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascites //The Journal of the Association of Physicians of India. 1999;47(6):619–21.
93. *Mostafa M.S., El-Seidi E.A., Kassem A.M., Shemis M.A., Saber M., Michael M.N.* Detection of ascitic fluid infections in patients with liver cirrhosis and ascites. *Arab J Gastroenterol.* 2011;12(1):20–4. DOI: 10.1016/j.ajg.2011.01.004
94. *Titó L., Rimola A., Gines P., Llach J., Arroyo V., Rodes J.* Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology.* 1988;8(1):27–31. DOI: 10.1002/hep.1840080107
95. *Kudo M., Zheng R.Q., Kim S.R., Okabe Y., Osaka Y., Iijima H., et al.* Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. *Intervirol.* 2008;51(S1):17–26. DOI: 10.1159/000122595. Epub 2008 Jun 10.
96. *Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W.* Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(3):922–38. DOI: 10.1002/hep.21907
97. *Merli M., Nicolini G., Angeloni S., Rinaldi V., De Santis A., Merkel C., et al.* Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003;38:266–72. DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00420-8
98. *Kibrit J., Khan R., Jung B.H., Koppe S.* Clinical Assessment and Management of Portal Hypertension. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(3):153–9. DOI: 10.1055/s-0038-1660793
99. *Люцина Е.О.* Клиническое применение эластометрии в оценке жизненного прогноза и риска развития осложнений у больных с циррозом печени вирусной (HCV) и алкогольной этиологии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2017. 25 с. [*Lyusina E.O.* Clinical application of elastometry for assessment of life prognosis and complications risk in viral (HCV) and alcoholic liver cirrhosis: Cand. Sci. (Med.) Dissertation Thesis. M., 2017. 25 pp. (In Russ.)].
100. *Villanueva C., Escorsell A.* Optimizing general management of acute variceal bleeding in cirrhosis. *Curr Hepatol Rep.* 2014;13(3):198–207. DOI: 10.1007/s11901-014-0241-7
101. *Primignani M., Carpinelli L., Preatoni P., Battaglia G., Carta A., Prada A., et al.* Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 2000;119(1):181–7. DOI: 10.1053/gast.2000.8555
102. *Weissenborn K., Ennen J.C., Schomerus H., Ruckert N., Hecker H.* Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–73. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00026-5
103. *Надинская М.Ю.* Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2001;1:10–17. [*Nadinskaya M.Yu.* Latent hepatic encephalopathy: how to aid the patient. *Klin. Perspektivy Gastroenterol., Gepatol.* 2001;1:10–17 (In Russ.)].
104. *Jeong J.H., Park I.S., Kim D.H., Kim S.C., Kang C., Lee S.H., et al.* CLIF–SOFA score and SIRS are independent prognostic factors in patients with hepatic encephalopathy due to alcoholic liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(26):e3935. DOI: 10.1097/MD.0000000000003935
105. *Kang S.H., Lee Y.B., Lee J.H., Nam J.Y., Chang Y., Cho H., et al.* Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Nov;46(9):845–55. DOI: 10.1111/apt.14275. Epub 2017 Aug 24.
106. *Bernardi M., Laffi G., Salvagnini M., Azzena G., Bonato S., Marra F., et al.* Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver.* 1993;13(3):156–62. DOI: 10.1111/j.1600-0676.1993.tb00624.x
107. *Bernardi M., Trevisani F., Gasbarrini A., Gasbarrini G.* Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis.* 1994;14:23–34.
108. *Santos J., Planas R., Pardo A., Durandez R., Cabre E., Morillas R.S., et al.* Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol.* 2003;39(2):187–92. DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00188-0
109. *Fiaccadori F., Pedretti G., Pasetti G., Pizzaferrri P., Elia G.* Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. *Clin Invest.* 1993;71(7):579–84. DOI: 10.1007/BF00208486
110. *Abecasis R., Guevara M., Miguez C., Terg R.* Long-term efficacy of torsemide compared with frusemide in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(3):309–13. DOI: 10.1080/003655201750074672
111. *Elsabaawy M.M., Abdelhamid S.R., Alsebaey A., Abdelsamee E., Obada M.A., Salman T.A., et al.* The impact of paracentesis flow rate in patients with liver cirrhosis on the development of paracentesis-induced circulatory dysfunction. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(4):365–71. DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.365. Epub 2015 Dec 24.
112. *Salerno F., Maerli M., Riggio O., Cazzaniga M., Valeriano V., Pozzi M., et al.* Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology.* 2004;40(3):629–35.
113. *Guardiola J., Baliellas C., Xiol X., Fernandez Esparach G., Gines P., Ventura P., et al.* External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(9):2374–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05928.x
114. *Lu X.Y., Ding H.G., Zheng J.F., Fan C.L., Li L.* Rifaximin improves survival in cirrhotic patients with refractory ascites: A real-world study. *World J Gastroenterol.* 2020 Jan 14;26(2):199–218. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.199. PMID: 31988585; PMCID: PMC6962437
115. *Durand F., Graupera I., Gines P., Olson J.C., Nadim M.K.* Pathogenesis of hepatorenal syndrome: implications for therapy. *Am J Kidney Dis* 2016;67:318–28. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.09.013. Epub 2015 Oct 21.
116. *Albillos A., Banares R., Gonzalez M., Catalina M.V., Molinero L.M.* A metaanalysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol.* 2005;43(6):990–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.005
117. *Bai M., Qi X.S., Yang Z.P., Yang M., Fan D.M., Han G.H.* TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2704–14. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2704
118. *Chen R.P., Zhu Ge X.J., Huang Z.M., Ye X.H., Hu C.Y., Lu G.R., et al.* Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(3):290–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a115e9
119. *Villanueva C., Colomo A., Bosch A., Concepcion M., Hernandez-Gea V., Aracil C., et al.* Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11–21.
120. *Christidis C., Mal F., Senejoux A., Callard P., Navarro R., Trinchet J.C., et al.* Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol.* 2001;35(6):726–32. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00200-8
121. *Fernandez J., Ruiz del Arbol L., Gomez C., Durandez R., Serradilla R., Guarner C., et al.* Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients

- with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1049–56. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.010
122. *Tandon P., Abraides J.G., Keough A., Bastiampillai R., Jayakumar S., Carbonneau M., et al.* Risk of bacterial infection in patients with cirrhosis and acute variceal hemorrhage, based on child-pugh class, and effects of antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1189–96. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.019
 123. *Altraif I., Handoo F.A., Aljumah A., Alalwan A., Daffalla M., Saeed A.M., et al.* Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(2):245–50. DOI: 10.1016/j.gie.2010.09.043
 124. *Bai Y., Guo J.F., Li Z.S.* Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(2):166–71. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04708.x. Epub 2011 May 25.
 125. *Banares R., Albillos A., Rincon D., Alonso S., Gonzalez M., Ruiz-del-Arbol L., et al.* Endoscopic treatment vs. endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002;35(3):609–15. DOI: 10.1053/jhep.2002.31354
 126. *García-Pagán J.C., Caca K., Bureau C., Laleman W., Appenrodt B., Luca A., et al.* Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2370–9. DOI: 10.1056/NEJMoa0910102
 127. *Maimone S., Saffiotti F., Filomia R., Alibrandi A., Isgro G., Calvaruso V., et al.* Predictors of re-bleeding and mortality among patients with refractory variceal bleeding undergoing salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Dig Dis Sci*. 2019;64(5):1335–45. DOI: 10.1007/s10620-018-5412-x. Epub 2018 Dec 17.
 128. *Escorsell A., Pavel O., Cardenas A., Morillas R., Llop E., Villanueva C., et al.* Esophageal balloon tamponade vs. esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63:1957–96. DOI: 10.1002/hep.28360
 129. *Chau T.N., Patch D., Chan Y.W., Nagral A., Dick R., Burroughs A.K.* “Salvage” transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1998;114(5):981–98. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)00640-4
 130. *Patidar K.R., Bajaj J.S.* Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):307–12. DOI: 10.1007/s11011-013-9383-5
 131. *Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A., Poordad F., Neff G., Leevy C.B., et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1071–81. DOI: 10.1056/NEJMoa0907893
 132. *Zullo A., Hassan L., Lorenzetti R., Campo M.P.S., Riggio O.* Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012 Aug 6;3(4):62–7. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.62
 133. *Hudson M., Schuchmann M.* Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;31(4):434–50. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001311
 134. *Wu D., Wu S.-M., Lu J., Zhou Y.-Q., Xu L., Guo C.-Y.* Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013. DOI: 10.1155/2013/236963
 135. *Kimer N., Krag A., Møller S., Bendtsen F., Gluud L.L.* Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):123–32. DOI: 10.1111/apt.12803
 136. *Cardenas A., Gines P., Marotta P., Czerwiec F., Ouyang J., Guevara M., et al.* Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56(3):571–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.020
 137. *Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W.* Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2018;8(3):301–13. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.05.004
 138. *Butterworth R.F., McPhail M.J.W.* L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs*. 2019 Feb;79(Suppl 1):31–7. DOI: 10.1007/s40265-018-1024-1
 139. *Canbay A., Sowa J.-P.* L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs*. 2019 Feb;79(Suppl 1):39–44. DOI: 10.1007/s40265-018-1020-5
 140. *Butterworth R.F.* L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Canad J Gastroenterol Hepatol*. 2019;8182195:1–6. DOI: 10.1155/2019/8182195
 141. *Vela C.I.B., Ramirez J.L.P.* Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2011;10(2):S55–9. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31608-4
 142. *Garioud A., Cadranet J.F., Pauwels A., Nousbaum J.B., Thévenot T., Dao T., et al.* Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux de France, Association Française pour l’Etude du Foie, Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d’Hépatogastroentérologie. Albumin Use in Patients With Cirrhosis in France: Results of the “ALBULIVE” Survey: A Case for Better EASL Guidelines Diffusion and/or Revision. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):831–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000735
 143. *Les I., Doval E., Garcia-Martinez R., Planas M., Cardenas G., Gomez P., et al.* Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1081–8. DOI: 10.1038/ajg.2011.9. Epub 2011 Feb 15.
 144. *Rimola A., Salmeron J.M., Clemente G., Rodrigo L., Obrador A., Miranda M.L., et al.* Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology*. 1995;21:674–9.
 145. *Lutz P., Nischalke H.D., Kramer B., Goeser F., Kaczmarek D.J., Schlabe S., et al.* Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Invest*. 2017;47:44–52. DOI: 10.1111/eci.12701
 146. *Zhang S.H., Zhu Z.Y., Chen Z., Li Y., Zou Y., Yan M., et al.* Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid inpatients with liver dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):e00133-20. DOI: 10.1128/AAC.00133-20
 147. *Sort P., Navasa M., Arroyo V., Aldeguer X., Planas R., Ruiz-del-Arbol L., et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341:403–9. DOI: 10.1056/NEJM199908053410603
 148. *Merli M., Lucidi C., Di Gregorio V., Lattanzi B., Giannelli V., Giusto M., et al.* An empirical broad spectrum antibiotic therapy in health-care-associated infections improves survival in patients with cirrhosis: A randomized trial. *Hepatology*. 2016;63(5):1632–9. DOI: 10.1002/hep.28332
 149. *Nadim M.K., Durand F., Kellum J.A., Levitsky J., O’Leary J.G., Karvellas C.J., et al.* Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016;64(3):717–35. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.019
 150. *Garcia-Martinez R., Caraceni P., Bernardi M., Gines P., Arroyo V., Jalan R.* Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013;58(5):1836–46. DOI: 10.1002/hep.26338
 151. *Umgeleiter A., Reindl W., Wagner K.S., Franzen M., Stock K., Schmid R.M., et al.* Effects of plasma expansion

- with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Critical care*. 2008;12(1):R4. DOI: 10.1186/cc6765
152. Kulkarni A.V., Arab J.P., Premkumar M., Benitez C., Ravikumar S.T., Kumar P., Sharma M., et al. Terlipressin has stood the test of time: Clinical overview in 2020 and future perspectives. *Liv Int*. 2020;40(12):2888–905. DOI: 10.1111/liv.14703
 153. Wang H., Liu A., Bo W., Feng X., Hu Y. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0431. DOI: 10.1097/MD.00000000000010431
 154. Saxena R., Anand A., Deep A. Use of terlipressin in critically ill children with liver disease. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):360. DOI: 10.1186/s12882-020-01914-6
 155. Gluud L.L., Christensen K., Christensen E., Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(9):CD005162. DOI: 10.1002/14651858.CD005162.pub3
 156. Facciorusso A., Chandar A.K., Murad M.H., Prokop L.J., Muscatiello N., Kamath P.S., Singh S. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):94–102. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30157-1
 157. Rodriguez E., Elia C., Sola E., Barreto R., Graupera I., Andrealli A., et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol*. 2014;60(5):955–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.032
 158. Cavallin M., Kamath P.S., Merli M., Fasolato S., Tonitto P., Salerno F., et al. Terlipressin plus albumin vs. midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*. 2015;62(2):567–74. DOI: 10.1002/hep.27709
 159. Cavallin M., Piano S., Romano A., Fasolato S., Frigo A.C., Benetti G., et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion vs. intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63(3):983–92. DOI: 10.1002/hep.28396
 160. Moreau R., Durand F., Poynard T., Duhamel C., Ceroni J.P., Ichaï P., et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122(4):923–30. DOI: 10.1053/gast.2002.32364
 161. Uriz J., Gines P., Cardenas A., Sort P., Jimenez W., Salmeron J.M., et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *Journal Hepatol*. 2000;33(1):43–8. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80158-0
 162. Narahara Y., Kanazawa H., Taki Y., Kimura Y., Atsukawa M., Katakura T., et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(11):1791–7. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05873.x
 163. Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский Совет*. 2020;(5):62–9. [Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):62–69. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69
 164. Alessandria C., Ottobrelli A., Debernardi-Venon W., Todros L., Cerenzia M.T., Martini S., et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol*. 2007;47(4):499–505. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.010
 165. Duvoux C., Zanditenas D., Hezode C., Chauvat A., Monin J.L., Roudot-Thoraval F., et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36(2):374–80. DOI: 10.1053/jhep.2002.34343
 166. Singh V., Ghosh S., Singh B., Kumar P., Sharma N., Bhalla A., et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol*. 2012;56(6):1293–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.012
 167. Sharma P., Kumar A., Shrama B.C., Sarin S.K.. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1689–97. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01828.x
 168. Piano S., Morando F., Fasolato S., Cavallin M., Boscato N., Boccagni P., et al. Continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation? *J Hepatol*. 2011;55(5):491–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.002
 169. Restuccia T., Ortega R., Guevara M., Gines P., Alessandria C., Ozdogan O., et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on post-transplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40(1):140–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.09.019
 170. Rodriguez E., Henrique Pereira G., Sola E., Elia C., Barreto R., Pose E., et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl*. 2015;21(11):1347–54. DOI: 10.1002/lt.24210
 171. Alonso J.C. Pleural effusion in liver disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(6):698–705. DOI: 10.1055/s-0030-1269829
 172. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B. ERS task force pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD) scientific committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861–80. DOI: 10.1183/09031936.04.00010904
 173. Tsauo J., Weng N., Ma H., Jiang M., Zhao H., Li X. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the management of hepatopulmonary syndrome: a systemic literature review. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(9):1266–71. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.04.017
 174. Ditah I.C., Al Bawardy B.F., Saberi B., Ditah C., Kamath P.S. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. *World J Hepatol*. 2015;7(13):1797–806. DOI: 10.4254/wjh.v7.i13.1797
 175. Sauerbruch T., Mengel M., Dollinger M., Zipprich A., Rossle M., Panther E., et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents vs. hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology*. 2015;149(3):660–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.011
 176. Riggio O., Angeloni S., Salvatori F.M., De Santis A., Cerini F., Farcomeni A., et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2738–46. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02102.x
 177. Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D., Peine C.J., Rank J., ter Borg P.C. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864–71. DOI: 10.1053/he.2000.5852
 178. Bureau C., Metivier S., D'Amico M., Peron J.M., Otal P., Pagan J.C., et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol*. 2011;54(5):901–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.025
 179. Boyer T.D., Sanyal A.J., Garcia-Tsao G., Regenstein F., Rossaro L., Appenrodt B., et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl*. 2011;17(11):1328–32. DOI: 10.1002/lt.22395
 180. Xiol X., Tremosa G., Castellote J., Gornals J., Lama C., et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. *Transpl Int*. 2005;18(6):672–5. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2005.00116.x

181. *Sersté T., Moreno C., Francoz C., Razek W.A., Paugham C., et al.* The impact of preoperative hepatic hydrothorax on the outcome of adult liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(2):207–12. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283311140
182. *Krowka M.J., Mandell M.S., Ramsay M.A., Kawut S.M., Fallon M.B., Manzarbeitia C., et al.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl.* 2004;10(2):174–82. DOI: 10.1002/lt.20016
183. *Fallon M.B., Krowka M.J., Brown R.S., Trotter J.F., Zacks S., Roberts K.E., et al.* Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1168–75. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.038
184. *Kadry Z., Schaefer E., Krok K.* Excellent Outcomes With Liver Transplantation in Hepatopulmonary Syndrome Across Pre-Transplant PaO₂ Spectrum. *JHEP Reports.* 2021;3(8):100351. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100351
185. *Andersen M.M., Aunt S., Jensen N.M., Homann C., Manniche J., Svendsen S., et al.* Rehabilitation for cirrhotic patients discharged after hepatic encephalopathy improves survival. *Dan Med J.* 2013;60(8):A4683.
186. *Schmidt N.P., Fernandes S.A., Silveira A.T., Rayn R.G., Henz A.C., Rossi D., et al.* Nutritional and functional rehabilitation in cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol Res.* 2021;10(2):3470–7. DOI: 10.17554/j.issn.2224-3992.2021.10.991
187. *Caraceni P., Riggio O., Angeli P., Alessandria C., Neri S., Foschi F.G., et al.* Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial *The Lancet.* 2018;391(10138):2417–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7
188. *Fernandez J., Tandon P., Mensa J., Garcia-Tsao G.* Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology.* 2016;63(6):2019–31. DOI: 10.1002/hep.28330
189. *Soni H., Kumar-M P., Sharma V., Bellam B.L., Mishra S., Mahendru D., et al.* Antibiotics for prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: systematic review & Bayesian network meta-analysis. *Hepatology Int.* 2020;14(3):399–413. DOI: 10.1007/s12072-020-10025-1
190. *Loomba R., Wesley R., Bain A., Csako G., Pucino F.* Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(4):487–93. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.018
191. *Saab S., Hernandez J.C., Chi A.C., Tong M.J.* Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):993–1001. DOI: 10.1038/ajg.2009.3
192. *Goel A., Rahim U., Nguyen L.H., Stave C., Nguyen M.H.* Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(11–12):1029–36. DOI: 10.1111/apt.14361. Epub 2017 Oct 9.
193. *Varakanahalli S., Sharma B.C., Srivastava S., Sachdeva S., Dahale A.S.* Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(8):951–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001137
194. *Ginés P., Rimola A., Planas R., Vargas V., Marco F., Almela M., et al.* Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1990;12(4):716–24. DOI: 10.1002/hep.1840120416
195. *Min Y.W., Lim K.S., Min B.H., Gwak G.Y., Paik Y.H., Choi M.S., et al.* Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(6):695–704. DOI: 10.1111/apt.12875
196. *Dam G., Vilstrup H., Watson H., Jepsen P.* Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology.* 2016;64(4):1265–72. DOI: 10.1002/hep.28737
197. *Albillos A., Banares R., Gonzalez M., Ripoll C., Gonzalez R., Catalina M.V., et al.* Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1116–26. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01191.x
198. *Li T., Ke W., Sun P., Chen X., Belgaumkar A., Huang Y., et al.* Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(5):e010902. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010902
199. *González-Abraldes J., Albillos A., Banares R., Del Arbol L.R., Moitinho E., Rodriguez C., et al.* Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2001;121(2):382–8. DOI: 10.1053/gast.2001.26288
200. *Kim S.G., Kim T.Y., Sohn J.H., Um S.H., Seo Y.S., Baik S.K., et al.* A randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs. propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(11):1582–90. DOI: 10.1038/ajg.2016.327. Epub 2016 Aug 30.
201. *Garcia-Pagan J.C., De Gottardi A., Bosch J.* Review article: the modern management of portal hypertension—primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(2):178–86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03729.x
202. *Senzolo M., Cholongitas E., Burra P., Leandro G., Thalheimer U., Patch D., et al.* Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2009;29(8):1189–93. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02038.x
203. *Reiberger T., Ferlitsch A., Payer B.A., Mandorfer M., Heinisch B.B., Hayden H., et al.* Non-selective beta-blocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;58(5):911–21. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.011
204. *Serste T., Melot C., Francoz C., Durand F., Rautou P.E., Valla D., et al.* Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2010;52(3):1017–22. DOI: 10.1002/hep.23775
205. *Puente A., Hernandez-Gea V., Graupera I., Roque M., Colomo A., Poca M., et al.* Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int.* 2014;34(6):823–33. DOI: 10.1111/liv.12452
206. *Bureau C., Thabut D., Oberti F., Dharancy S., Carbonell N., Bouvier A., et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology.* 2017;152(1):157–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.016

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля».

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 мая 2006 года № 404 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с алкогольным, первичным, вторичным и неуточненным билиарным, другими неуточненными циррозами печени».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

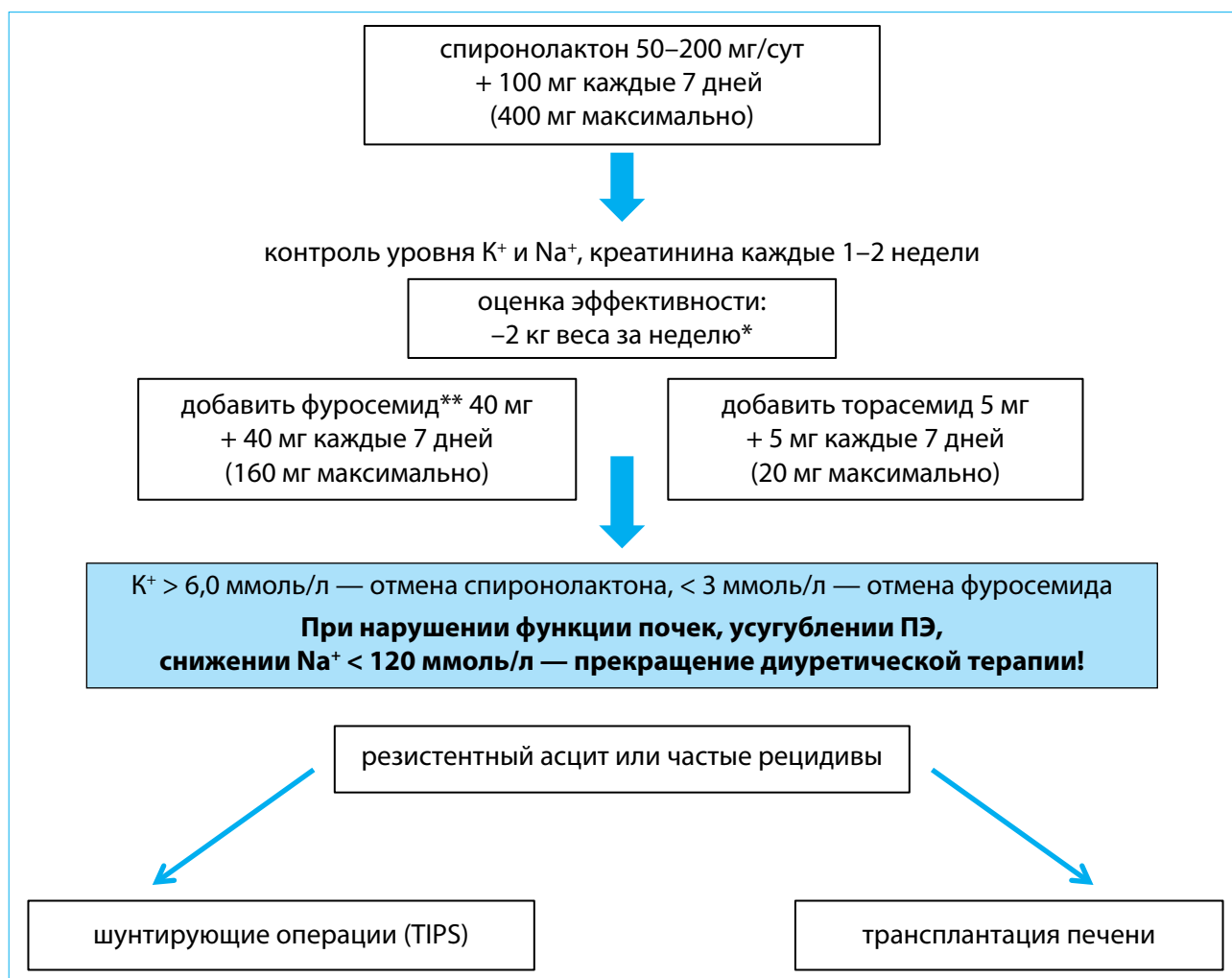


Рис. 1. Лечебный алгоритм при ЦП с асцитом

* Максимальное уменьшение массы тела для пациентов без периферических отеков — 0.5 кг в день, с периферическими отеками — 1 кг в день (риск почечной недостаточности и гипонатриемии!);

** Спинолактон и петлевые диуретики обладают функциональным антагонизмом — рекомендуется назначать препараты с разницей в 3 ч

Fig. 1. Treatment algorithm in cirrhotic ascites

* maximum weight loss in patients without peripheral oedema 0.5 kg/day, with peripheral oedema 1 kg/day (risk of renal failure and hyponatraemia!);

** spironolactone and loop diuretics are functionally antagonistic, 3 h-apart administration recommended

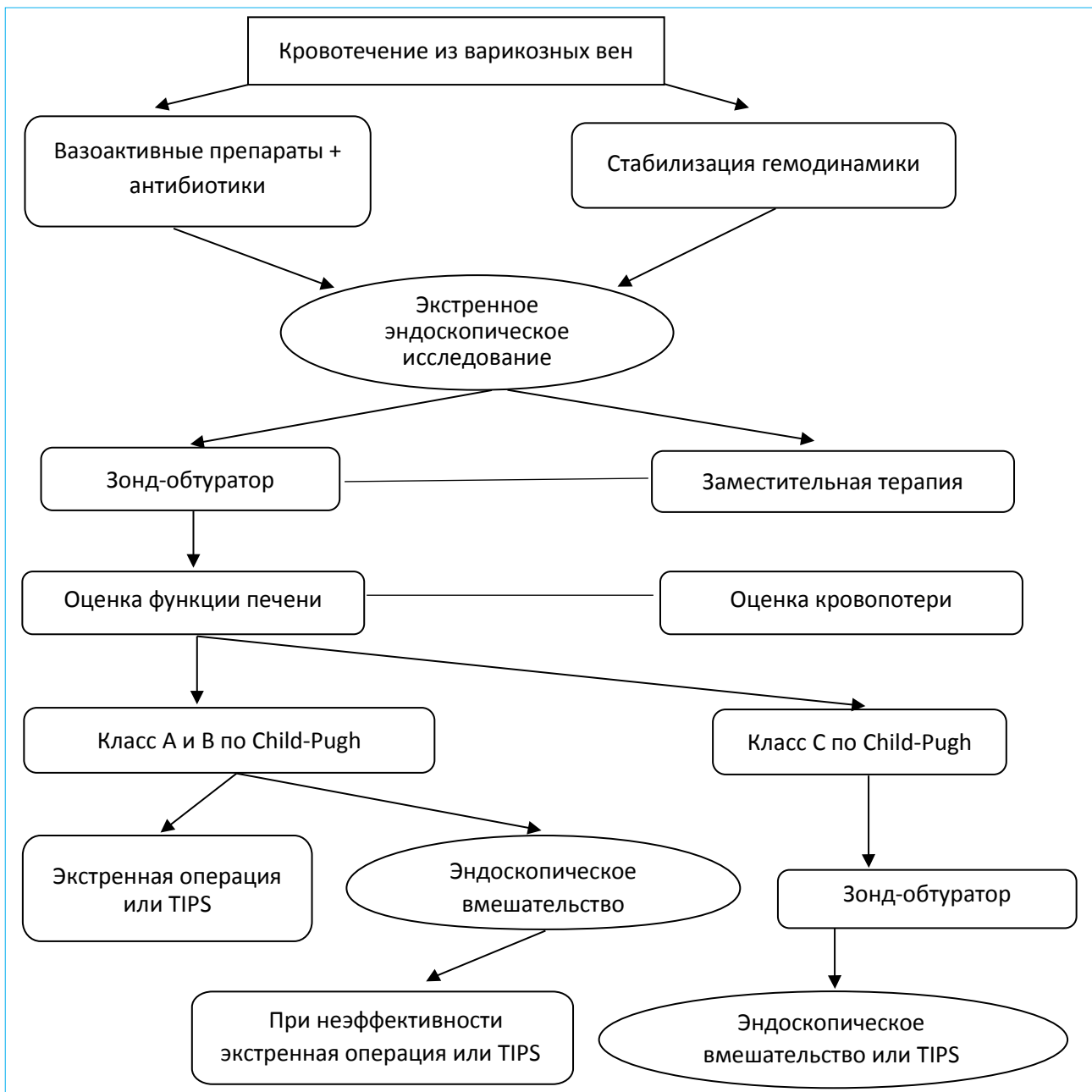


Рис. 2. Алгоритм лечения ЦП с острым кровотечением из варикозных вен пищевода и желудка

Fig. 2. Treatment algorithm in cirrhosis with acute oesophageal and gastric variceal bleeding

Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент! Цирроз печени развивается при формировании соединительной ткани в печени в результате различных хронических заболеваний, включая действие алкоголя, вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, более редкие наследственные заболевания печени. По мере прогрессирования заболевания печень с трудом выполняет основные свои функции, что приводит к развитию таких осложнений, как желтуха, асцит (накопление жидкости в брюшной полости) и отеки, печеночная энцефалопатия (нарушение ориентации, заторможенность, сонливость). При наличии

расширенных вен пищевода и желудка может развиться кровотечение, которое проявляется резкой слабостью, тошнотой, рвотой желудочным содержимым по типу «кофейной гущи». В случае своевременной диагностики цирроза печени и лечения основного фактора, который привел к циррозу, можно избежать этих жизнеугрожающих осложнений, а в некоторых случаях даже обратить процесс вспять. Вам необходимо находиться под постоянным контролем врача, который определит перечень необходимых исследований и их периодичность, назначит необходимую терапию.

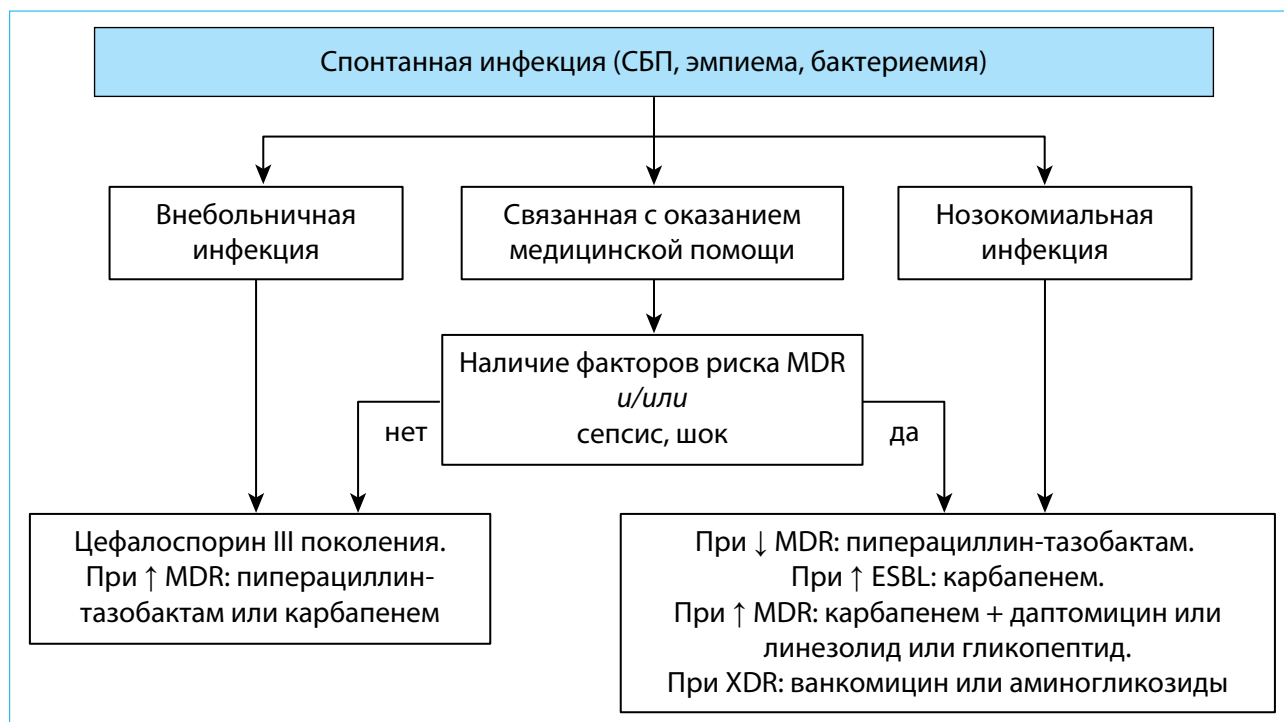


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с ЦП с инфекционными осложнениями

Fig. 3. Patient management algorithm in infection-complicated cirrhosis

Приложения Г1–Г4. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Классификация степени тяжести ЦП по Чайлд-Тюркотт-Пью (Child-Turcotte-Pugh) [191]

Название на русском языке: Классификация степени тяжести цирроза печени по Чайлд – Тюркотт – Пью (Child-Turcotte-Pugh)

Источник: Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus

MELD. Journal of hepatology. 2005;42(1): S100–7.

Тип: шкала оценки

Назначение: При выборе лечебной тактики у больных с ЦП необходимо оценить функциональное состояние печени. Шкала применяется для оценки тяжести состояния больных ЦП.

Содержание (шаблон):

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		

Ключ (интерпретация): 5–6 баллов: класс А (хорошо компенсированная функция печени); выживаемость в течение года – 100 %. 7–9 баллов: класс В (выраженные нарушения функции печени); выживаемость в течение года – 80 %. 10–15 баллов: класс С (декомпенсация заболевания и функции печени); выживаемость в течение года – 45 %.

При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме 12 и более – 2 месяца.

Приложение Г2. Индекс 1. Индекс MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

Название на русском языке: Модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени

Источник: Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of hepatology*. 2005;42(1):S100–7.

Тип: индекс.

Назначение: данная числовая шкала принята для определения очередности трансплантации печени в листе ожидания (в связи с ограниченным количеством донорских органов).

Содержание: $MELD = 9,57L_n$ (уровень креатинина) + $3,78L_n$ (уровень общего билирубина) + $11,2(MHO) + 6,43$.

MELD калькулятор (источник – <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/meld-model/itt-20434705>), где L_n – натуральный логарифм, МНО – международное нормализованное отношение.

Применяются следующие правила расчета: минимальное значение для любой из трех переменных – 1 мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина – 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD – 40. Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD > 18.

Ключ (интерпретация): Чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени. При использовании классификации MELD было выявлено, что она обладает большей достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение трех месяцев у пациентов с декомпенсированным ЦП. Так, при MELD > 35 баллов летальный исход прогнозируется в 80 % случаев, при MELD от 20 до 34 баллов – в 10–60 %, при MELD < 8 баллов – пациент является амбулаторным и требует активного наблюдения. Также используется для оценки тяжести алкогольного гепатита (>21 балла – тяжелый).

Приложение Г3. Шкала комы Глазго [192]

Название на русском языке: Шкала комы Глазго

Источник: Sternbach G.L. The Glasgow coma scale. *The Journal of emergency medicine*. 2000;19(1):67–71.

Назначение: для оценки состояния пациентов с тяжелыми нарушениями сознания, шкала позволяет получить картину неврологических нарушений.

Содержание (шаблон): Шкала состоит из трех тестов, оценивающих реакцию открывания глаз, речевые и двигательные реакции.

Показатель	Баллы
1. Открывание глаз:	
• спонтанное	4
• на звук	3
• на боль	2
• нет ответа	1
2. Речь:	
• связная	5
• отдельные фразы	4
• отдельные слова	3
• бормотание	2
• отсутствует	1
3. Движения:	
• по команде	6
• локализация боли	5
• отдергивание конечности на боль	4
• патологические сгибательные движения	3
• патологические разгибательные движения	2
• отсутствуют	1
Сумма	3–15

Ключ (интерпретация): Сумма баллов определяет сознание пациента от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

Приложение Г4. Тест связи чисел [80]

Название на русском языке: тест связи чисел

Источник: Моисеева Е.О. Современные клинические и инструментальные методы диагностики печеночной энцефалопатии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2010;1.

Содержание:

Ключ (интерпретация):

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

Тип: шкала оценки.

Назначение: для определения стадии ПЭ у пациентов с ЦП, в том числе латентной ПЭ, которая клинически не проявляется и характеризуется снижением быстроты познавательной деятельности и точности тонкой моторики; для оценки динамики психометрических тестов в процессе лечения.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Жаркова Мария Сергеевна* — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Жигалова Светлана Борисовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского.

Контактная информация: Zhigalova06@mail.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1006-3462>

Киценко Евгений Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского.

Контактная информация: Kitsenko-surgeon@mail.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Maria S. Zharkova* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Svetlana B. Zhigalova — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Petrovsky National Research Centre of Surgery.

Contact information: Zhigalova06@mail.ru; 119991, Moscow, Abrikosovskiy per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1006-3462>

Evgeniy A. Kitsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, Laboratory of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Petrovsky National Research Centre of Surgery.

Contact information: Kitsenko-surgeon@mail.ru; 119991, Moscow, Abrikosovskiy per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Манукьян Гарик Ваганович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского.
Контактная информация: drmanukyan@mail.ru;
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8064-1964>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Тихонов Игорь Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: antihbs@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
105043, Москва, ул. 5-я Парковая, д. 21, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Garik V. Manukyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
Contact information: drmanukyan@mail.ru;
119991, Moscow, Abrikosovskiy per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8064-1964>

Aleksandr S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Igor N. Tikhonov — Research Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Physician (gastroenterology), Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: antihbs@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
<https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Tatyana A. Deeva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Biological Chemistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
105043, Moscow, 5-ya Parkovaya str., 21, bld. 1.
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Поступила: 29.11.2021 Принята: 10.12.2021 Опубликовано: 29.12.2021
Submitted: 29.11.2021 Accepted: 10.12.2021 Published: 29.12.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author