

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-  
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Реферат на тему: «Цирроз печени»

Выполнила ординатор 1 года  
Кафедры терапии ИПО Серен-оол Саяна Васильевна  
На проверку: ДМН, профессор Грищенко Елена Георгиевна

Красноярск-2018

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-  
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Рецензия профессора ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны на реферат ординатора первого года обучения специальности терапия Серен-оол Саяна Васильевна по теме «Неспецифический язвенный колит».

Рецензия на реферат-это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументировано защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

| П/н | Оценочный критерий                                 | Положительный/<br>отрицательный |
|-----|----------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1.  | Структурированность                                | +                               |
| 2.  | Наличие орфографических ошибок                     | +                               |
| 3.  | Соответствие текста реферата                       | +                               |
| 4.  | Владение терминологией                             | +                               |
| 5.  | Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы  | +                               |
| 6.  | Логичность доказательной базы                      | +                               |
| 7.  | Умение аргументировать основные положения и выводы | +                               |
| 8.  | Круг использования известных научных источников    | +                               |
| 9.  | Умение сделать общий вывод                         | +                               |

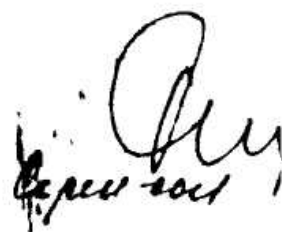
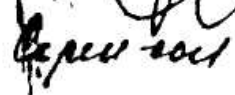
Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

## ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ.** Цирроз печени (ЦП) – это хроническое полиэтиологическое диффузное заболевание печени характеризующееся образованием узлов-регенератов, выраженного фиброза нарушающими дольковую структуру органа и его сосудистую архитектуру. Термин «Цирроз» происходит от греческого «Kirrhos» – оранжевый или цвет загара. Цирроз является исходом многих хронических диффузных заболеваний печени. Морфологическим признаком цирроза печени является формирование ложных долек или узлов-регенератов. Следует отметить, что при макронодулярном варианте узлы-регенераты построены из фрагментов нескольких долек, при микронодулярном из частей одной дольки.

В МКБ 10 пересмотра цирроз печени занимает следующие рубрики. К74- Фиброз и цирроз печени. К70.3 - Алкогольный цирроз печени, К71.7 - токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом, К74.3 - Первичный билиарный цирроз печени, - Вторичный билиарный цирроз печени. К74.5 - Билиарный цирроз неуточненный, К74.6. - Другой неуточненный цирроз печени. К72 - Хроническая печеночная недостаточность, К76.6 - Портальная гипертензия.

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения. Среди причин смерти в США он занимает 4 место, в Германии - 10.

В мире ежегодно умирают 40 млн. человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. В странах СНГ ЦП встречается у 1% населения. По данным патологоанатомических исследований цирроз печени обнаруживают в 1-3% всех аутопсий.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

1. Вирусы гепатитов В, С, Д. Этиологическая роль других вирусов (G, TTV) в развитии хронических заболеваний печени в настоящее время не доказана.
2. Алкоголь;
3. Генетически обусловленные метаболические нарушения (тезауризмозы) – болезнь Вильсона, гемохроматоз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, наследственная тирозинемия, галактоземия.
4. Первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит; вторичный билиарный цирроз печени;
5. Иммунологические факторы (аутоиммунный гепатит);
6. Заболевания сосудов (синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь, констриктивный перикардит);
7. Лекарственные гепатиты;
8. Неалкогольный стеатогепатит
9. Криптогенные циррозы

Ведущими являются 2 первые причины – вирусные гепатиты (особенно гепатит С) и алкогольная болезнь печени (алкогольный стеатоз печени с фиброзом, алкогольный стеатогепатит). На долю вирусной этиологии приходится от 40 до 80% случаев циррозов печени, на долю алкогольной болезни – 30-40%. Приблизительно у 10-35% больных этиологию цирроза установить не удастся. В последнее время довольно частой причиной ЦП является неалкогольный стеатогепатит, который в США и Канаде по частоте причин формирования заболевания обгоняет и вирусную и алкогольную этиологию. Нечастыми причинами циррозов печени являются первичный билиарный цирроз и хронический аутоиммунный гепатит. К очень редким причинам циррозов относят гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит  $\alpha_1$ -трипсина, вторичный билиарный цирроз, синдром и болезнь Бадда-Киари, лекарственный гепатит и неалкогольный стеатогепатит.

Хронический гепатит В относительно рано, по сравнению с вирусом С, приводит к развитию цирроза печени. Так за 5 летний срок у 8-20% больных уже формируется ЦП. При инфицировании вирусом С за 20 летний срок цирроз печени формируется в 25-30% случаев, чаще у лиц старше 50 лет. Среди причин формирования цирроза печени HCV-инфекция лишь незначительно уступает хроническому алкоголизму. При инфицировании вирусом Д цирроз печени формируется в 70-80% случаев.

**Морфология.** Морфологическая картина при ЦП не зависит от этиологии заболевания, при гистологическом исследовании выявляется фиброз, некрозы и формирование ложных долек – узлов регенерации. В зависимости от размеров узлов – регенератов выделяют мелкоузловой, крупноузловой и смешанный циррозы печени. Ключевым моментом при постановке диагноза истинно цирротической стадии является находка васкуляризированных септ – прямых анастомозов между афферентными сосудами (печеночная артерия и портальная вена) и эфферентными сосудами (центральная дольковая вена)

**ПАТОГЕНЕЗ.** Ведущие патогенетические механизмы универсальны и включают следующие стадии: 1) некроз гепатоцитов, приводящий к коллапсу печеночных долек; 2) следующее затем диффузное образование фиброзных септ; 3) и, наконец, формирование узлов регенерации. Независимо от этиологии гистологическая картина печени развившегося ЦП однотипна (за исключением ПБЦ).

Пусковым фактором в морфогенезе ЦП является гибель печеночной паренхимы. При ЦП возникают массивные или субмассивные некрозы гепатоцитов. Под воздействием внутрипеченочного давления из-за отсутствия интактного кольца паренхимы (в месте некроза) печеночная долька коллабируется, на ее месте образуется соединительнотканная септа, а из оставшихся участков паренхимы регенерирует псевдодолька. Псевдодолька – это хаотическое нагромождение гепатоцитов, в ней нет центральной долевой вены, по периферии нет триад. Сосуды, питающие псевдодольку, прорастают в соединительнотканной септе.

**Общая схема патогенеза ЦП:**

Некроз – регенерация – перестройка сосудистого русла – ишемия паренхимы – некроз

**Общая схема морфогенеза ЦП:**

Дистрофия (гидропическая, баллонная, жировая) и некроз гепатоцитов – усиленная регенерация – появление ложных долек – капилляризация синусоидов (т.к. появляется соединительно-тканная мембрана) в ложных дольках – открытие внутрипеченочных портокавальных шунтов (т.к. кровотока в ложных дольках затруднен) – ишемия в дольках – дистрофия, некроз гепатоцитов.

Вторым чрезвычайно важным звеном патогенеза формирования и прогрессирования ЦП является фиброгенез. Основным продуцентом компонентов соединительной ткани являются клетки Ито (синоним – звездчатые клетки, липоциты), которые располагаются в пространстве Диссе. В состоянии покоя в них накапливаются витамин А и жиры. При активации клеток Ито происходит исчезновение капель жира из цитоплазмы, в ней появляется  $\alpha$ -актин (белок гладкой мускулатуры), за счет этого увеличивается плотность рецепторов к цитокинам, которые стимулируют фиброгенез.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ ЦП**

Классификация цирроза печени Акапулько, Мексика (1974 г.), ВОЗ (1978 г.), Лос-Анджелес (1994)

#### **I. По морфологии:**

1. макронодулярный (крупноузловой) цирроз печени;
2. микронодулярный (мелкоузловой);
3. смешанный макро- и микронодулярный (неполный септальный);
4. первичный билиарный.

#### **II. По этиологии :**

1. вирусные (вирус гепатита В, С, D и др.);
2. алкогольные;
3. токсические (медикаменты и химические вещества);
4. связанные с врожденными нарушениями метаболизма:
  - 4.1. галактоземия;
  - 4.2. болезни накопления гликогена;
  - 4.3. тирозиноз;
  - 4.4. врожденная непереносимость фруктозы;
  - 4.5. дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина;

- 4.6. талассемия;
- 4.7. гиперметионинемия;
- 4.8. болезнь Вильсона;
- 4.9. перегрузка железом (гемохроматоз).
5. последствия обтурации желчных путей. - вторичный билиарный цирроз печени;
6. вторичный цирроз печени при пассивном венозном застое (кардиогенный);
7. криптогенный (не установленной этиологии)

### III. По выраженности печеночно-клеточной недостаточности:

1. компенсированный;
2. субкомпенсированный;
3. декомпенсированный.

### IV. Степень портальной гипертензии:

1. I-стадия (доклиническая);
2. II-стадия (умеренно выраженная);
3. III- стадия (резко выраженная);

### V. Активность процесса:

1. активный;
2. неактивный.

В настоящее время в связи с достаточно хорошей разработкой проблемы этиологии циррозов, преимущество отдается этиологическим классификациям (Лос-Анджелес, 1994). Циррозы различают по этиологии, степени активности, определяемой биохимическими тестами (активность АЛТ), морфологическими изменениями печени.

В зависимости от этиологии различают: вирусный, алкогольный, лекарственный и т.д. цирроз печени.

Признается целесообразным разделять цирроз печени в зависимости от выраженности печеночно-клеточной недостаточности (компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный), степени портальной гипертензии и активности процесса. В зависимости от активности процесса, под которой подразумевают выраженность воспалительных реакций, все циррозы делятся на: активные и неактивные.

Для оценки степени компенсации заболевания используется индекс тяжести цирроза печени по системе Чайльд-Пью (табл. 1).

В последние годы для определения прогноза у больных ЦП в момент развития таких осложнений, как желудочно-кишечное кровотечение, кома, сепсис и др., используется система критериев SAPS (Simplified Acute Physiology Score), включающая основные физиологические параметры, в большинстве своем прямо не связанные с состоянием печени. Сюда входят: возраст, частота сердечных сокращений и дыхания, систолическое АД, температура тела, диурез, гематокрит, число лейкоцитов крови, концентрация в сыворотке крови мочевины, калия, натрия, и бикарбонатов, стадия печеночной комы.

Таблица 1

### Индекс тяжести цирроза печени по системе Чайльд-Пью

| ПОКАЗАТЕЛИ                         | БАЛЛЫ    |            |             |
|------------------------------------|----------|------------|-------------|
|                                    | 1        | 2          | 3           |
| Протромбиновое время, увелич., сек | 1-4      | Более 4-6  | Более 6     |
| Билирубин, моль/л                  | Более 34 | 34-51      | Более 51    |
| Альбумин, г/л                      | Менее 35 | 35-28      | Менее 28    |
| Асцит                              | нет      | мягкий     | напряженный |
| Энцефалопатия                      | нет      | Стадия 1-2 | Стадия 3-4  |

Класс А - до 6 баллов включительно, класс В - 7-9 баллов, класс С - 10-15 баллов

## КЛИНИКА

Основными признаками и синдромами хронического поражения печени являются

- Гепатомегалия
- Желтуха
- Цитолитический синдром
- Синдром холестаза
- «малые» печеночные знаки
- синдром портальной гипертензии
- печеночно-клеточная недостаточность
- Мезенхимально-воспалительный синдром
- синдром опухолевого роста и регенерации

Клиническая картина ЦП определяется двумя кардинальными синдромами – портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью, а так же малыми печеночными знаками, синдромом холестаза, синдромом цитолиза, мезенхимально-воспалительным синдромом и многообразными внепеченочными проявлениями, при которых вовлекаются практически все органы и системы.

**Портальная гипертензия.**

- Варикозное расширение вен нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка, передней поверхности живота
- - Спленомегалия, гиперспленизм
- - Асцит и его осложнения:
- - Портальная гастро-, энтеро-, колопатия
- - Спонтанный перитонит
- - Портальная энцефалопатия
- - Гепаторенальный синдром
- - Печеночно-легочный синдром

В патогенезе ПГ основное место принадлежит нарушению сосудистой архитектуры на фоне узловой регенерации печени. В развитии ПГ имеет значение механический компонент, составляющий 70%, сопротивления кровотоку в печени и функциональный (30%). Механический компонент - это сдавление терминальных отделов печеночных, синусоидальных вен узлами регенерации. ПГ реализуется в развитии осложнений. Так, в результате застоя в портальной системе развивается нарушение процессов всасывания в тонкой кишке, происходят расстройства микроциркуляции и увеличение кровотока в слизистой оболочке желудка и кишечника с возникновением портальной гастро-, энтеро- и колопатии.

**Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)**

В норме отток крови из пищевода осуществляется в систему нижней полую вены по пищеводным венам и в систему воротной вены по левым желудочным венам. При ПГ происходит обратный ток крови из воротной вены через венечные вены желудка в вены пищевода в верхнюю полую вену. Повышенное давление из портальной системы передается на вены желудка и пищевода, возникает ВРВП этих областей. У каждого 5-го пациента с ВРВП возникают кровотечения. Самый большой процент кровотечений – более 69% в год, возникает у пациентов с ЦП класса С по Чайлд-Пью с наличием средних и больших (более 4-5 мм в диаметре) варикозных узлов и красных пятен на СО пищевода. В стадии А по Чайлд-Пью риск кровотечений составляет 25-40%, в стадии В – 50-65%, в стадии С – 76-85%. Летальность от кровотечений из ВРВП при ЦП приблизительно равняется 40% при каждом эпизоде. У 60% больных рецидивы кровотечений наблюдаются еще до выписки из стационара.

Кровотечение из ВРВП развивается остро. Иногда как первое профузное и часто фатальное проявление заболевания, оно обычно начинается с обильной рвоты кровью со сгустками, а позже – меленой. После остановки кровотечения у больных с ЦП часто развивается печеночно-

клеточная недостаточность (ПНП) с гиперинфекцией, характеризуется желтухой, нарастают асцит и выпот из плевральных полостей ПН выпот в асцит

Асцит (от греческого слова "аккос" - сумка или мешок) представляет собой скопление жидкости в полости перитонеума. В зависимости от количества жидкости в брюшной полости выделяют минимальный (обнаруживается только при ультразвуковом исследовании), умеренный (легко выявляется при физическом обследовании) и выраженный (значительное увеличение объема и объема) асцит. Кроме того выделяют рефрактерный асцит, устойчивый к медикаментозной терапии.

К вторичным причинам асцита относятся портальный выпот (портальная гипертензия) и выпот через дефекты диафрагмы, уменьшение сердца вперку, атрофия нижних отделов легких (из-за высокого стояния диафрагмы), варикозное расширение геморроидальных вен.

Основной причиной асцита является цирроз печени (74-84% случаев), острый и хронический гепатит, реже злокачественные опухоли (10%), хроническая сердечная недостаточность (1%) и туберкулез (2%) и др. Более редкими причинами асцита являются нефротический синдром, острый панкреатит.

Появление асцита обусловлено повышенной лимфопродукцией в печени в связи с блокадой оттока венозной крови из печени, падением онкотического давления плазмы на фоне нарушения белково-синтетической функции печени, увеличением выработки ренина ангиотензин-альдостероидной системы, повышением содержания в крови аргинина, обладающего антидиуретическим действием, нарушением функции почек вследствие нарушения венозного оттока из них или снижения притока крови к ним, уменьшением секреции натрийуретического гормона в печени.

Спленомегалия при ПН обусловлена истончением капсулы селезенки, разрастанием соединительной ткани и гиперплазией клеток ретикуло-эндотелиальной системы. Спленомегалия может сочетаться с синдромом гиперспленизма. Гиперспленизм при циррозе обусловлен поражением всей ретикуло-эндотелиальной системы, спленомегалией торможением костномозгового кроветворения, образованием антител к форменным элементам крови, повышенным разрушением эритроцитов в селезенке. Торможение гемопоэза приводит к тромбоцитопении. Тромбоцитопения и низкая активность тромбоцитов являются причиной развития геморрагического синдрома. Диагностический парентерал является основным методом уточнения этиологии асцита и проводится:

- при впервые возникшем асците,
- у всех госпитализированных в стационар больных с асцитом,
- а также при необъяснимом ухудшении состояния у больных циррозом печени и асцитом.

У 8-12% больных с асцитом развивается спонтанный бактериальный перитонит, который характеризуется высокой летальностью в течение года. Общая смертность достигает 61-78%. Спонтанный перитонит (СП) или спонтанное инфицирование асцитической жидкости в отсутствие перфорации полых органов или очагов интраабдоминального воспаления (острый панкреатит, холангит, аппендицит) относится к наиболее чистым и характерным инфекционным осложнениям ПН с асцитом. Вероятность развития первого эпизода СП в течение года наблюдения за больными ПН с асцитом составляет 10%.

Выживаемость больных СП в прошлом составляла 0-20%. Использование диагностического лапароскопического с целью распознавания инфекции на ранних этапах и применения адекватной антибактериальной терапии способствовало повышению выживаемости больных СП до 50-70% и улучшению прогноза больных ПН.

*Escherichia coli* - самая частая причина СП. Заражение происходит транслокационно. Бактерия путем пассажа через кишечную стенку попадает в мезентериальные лимфоузлы, затем колонизирует асцитическую жидкость.

Среди факторов, предрасполагающих к развитию СП, наиболее важной является степень печеночно-клеточной недостаточности по классификации Child-Pugh. Риск инфицирования асцитической жидкостью особенно высок при снижении уровня альбумина сыворотки крови < 27 г/л, удлинении протромбинового времени > 12 с, повышении билирубина > 42,7 ммоль/л, а также

при наличии печеночной энцефалопатии. Другими факторами риска развития СП при ЦП с асцитом являются указание на СП в анамнезе, а также тромбоцитопения ( $<98 \times 10^9/\text{л}$ )

Основными симптомами являются разлитая абдоминальная боль различной интенсивности, лихорадка, рвота, диарея, признаки пареза кишечника, в ряде случаев отмечают быстро нарастающую печеночную энцефалопатию и гепаторенальный синдром. У многих больных заболевание проявляется синдромом системной воспалительной реакции, который диагностируется при наличии по крайней мере 2 из 4 клинико-лабораторных параметров:

1. температура  $> 38^\circ\text{C}$  или  $< 36^\circ\text{C}$ ;
2. частота сердечных сокращений  $> 90$  уд/мин;
3. частота дыхательных движений  $> 20$  дыхательных движений в минуту или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт. ст.;
4. лейкоциты периферической крови  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$  или число палочкоядерных форм  $> 1$ .

Разработаны диагностические критерии, включение которых в алгоритм обследования позволяет значительно чаще выявлять спонтанный бактериальный перитонит. Частота выявления спонтанного бактериального перитонита с помощью данных критериев составила 21% по сравнению с 10%, когда учитывались только классические признаки проявления спонтанного бактериального перитонита. **Основным методом верификации диагноза, наряду с клиническими данными, является подсчет количества нейтрофильных лейкоцитов в литре асцитической жидкости.** СП определяется как лейкоцитарный асцит с содержанием сегментоядерных лейкоцитов не менее 250/мл куб. Диагностика СП без исследования асцитической жидкости может быть затруднена, так как описано бессимптомное течение заболевания в отдельных случаях.

В прошлом из-за необоснованного страха осложнений у больных ЦП отказывались от диагностического лапароцентеза. В настоящее время диагностический лапароцентез рекомендуется выполнять во всех случаях выявления асцита при ЦП независимо от наличия или отсутствия симптомов СП, что способствует раннему выявлению и лечению последнего.

Наиболее тяжелым осложнением СП является **гепаторенальный синдром (ГРС)**. ГРС встречается у 10% больных с циррозом печени и асцитом, включает в себя почечную недостаточность гемодинамической природы. Это функциональная почечная недостаточность, которая вызвана внутрипочечной вазоконстрикцией и вазодилатацией большинства паренхиматозных органов. Морфологически почки почти не изменены, за исключением сокращения мезангиальных клеток.

ГРС может протекать по 2 вариантам. Первый тип почечной недостаточности развивается быстро, менее чем за 2 недели. Сывороточный креатинин увеличивается в 2 раза и более, превышая  $2,5 \text{ мг/дл}$  ( $0,226 \text{ ммоль/л}$ ), или клубочковая фильтрация уменьшается на 50% от исходной до суточного уровня менее  $20 \text{ мл/мин}$ . Имеется артериальная гипотензия. В некоторых случаях ГРС развивается спонтанно, в других - вслед за осложнениями, такими как СП, кровотечение, хирургическое вмешательство или удаление большого количества асцитической жидкости при парацентезе без введения альбумина. При 1 варианте прогрессирует олигурия на фоне быстрого роста концентрации в сыворотке крови креатинина. Второй вариант ГРС отличается стабильно умеренным повышением концентрации креатинина. Развивается обычно на фоне рефрактерного асцита. Сывороточный креатинин составляет  $0,133\text{--}0,226 \text{ ммоль/л}$ . Имеются признаки печеночной недостаточности и умеренной артериальной гипотензии. Прогноз плохой особенно при 1 варианте течения ГРС, при котором медиана выживаемости составляет менее месяца.

После появления асцита ГРС 1 типа развивается у 18% больных циррозом печени в течение 1 года и 2 типа - у 39% больных за 5 лет. При острой печеночной недостаточности без предшествующей патологии ГРС возникает почти у 50% больных.

Таблица 2

**Новые диагностические критерии ГРС (по F. Salerno с соавт., 2007)**

|    |                                                                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Цирроз печени                                                                                                                                                                       |
| 2. | Сывороточный креатинин более 0,133 ммоль/л                                                                                                                                          |
| 3. | Нет снижения сывороточного креатинина до уровня 0,133 ммоль/л после 2 дней прекращения диуретической терапии и в в введения альбумина (1 мг/кг массы тела в сутки)                  |
| 4. | Отсутствие шока                                                                                                                                                                     |
| 5. | Отсутствует текущий или недавний прием нефротоксических препаратов                                                                                                                  |
| 6. | Отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протениурией более 500 мг/сут. микрогематурией (более 50 эритроцитов в поле зрения) и или изменений почек по данным УЗИ |

### Синдром печеночно-клеточной недостаточности

Вторым наиболее значимым синдромом ЦП является печеночно-клеточная недостаточность (ПКН), характеризующаяся нарушением множества функций печени, из которых для клинициста важны, прежде всего, детоксикационная и синтетическая. Нарушение этих функций и лежит в основе данного синдрома.

Нарушение детоксикационной функции реализуется печеночной энцефалопатией (ПЭ) – синдрома, объединяющего комплекс потенциально обратимых неврологических и психоэмоциональных нарушений.

Наиболее полно объясняет механизмы ПЭ теория «глии», согласно которой эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате ПКН и портосистемного шунтирования, вызывают отек и функциональные нарушения астроглии. Вслед за этим развивается повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера, изменение активности ионных каналов, нарушения процессов нейротрансмиссии и обеспечение нейронов макроэргическими соединениями, что приводит к клиническим симптомам ПЭ. Среди эндогенных нейротоксинов ведущее место отводится аммиаку. Клинические проявления ПЭ варьируют от субклинических, выявляемых лишь специальными психометрическими тестами, до глубокой печеночной комы, являющейся наиболее частой причиной смерти при ЦП. Большинство клинических проявлений ПЭ обратимы при лечении, однако у некоторых больных она прогрессирует с развитием деменции, спастического парализа, церебральной дегенерации и экстрапирамидальных двигательных нарушений, обусловленных органическими нарушениями центральной нервной системы. Такая необратимая ПЭ может частично регрессировать после трансплантации печени.

#### Стадии ПЭ:

- 1 стадия: Спутанность сознания. Нарушения настроения и поведения. Инверсия сна (сонливость днем и бессонница ночью);
- 2 стадия: Круглосуточная летаргия. Неадекватное поведение;
- 3 стадия: Ступор, дизартрия;
- 4 стадия: Кома.

К ранним признакам изменения сознания относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, заторможенность и апатия, краткость ответов.

Клиническое подозрение на наличие ПЭ может быть объективизировано определением концентрации аммиака в сыворотке крови, однако нужно помнить, что отсутствует четкая зависимость между концентрацией аммиака и степенью ПЭ, хотя гипераммонемия выявляется у большинства больных ЦП.

Нарушение синтетической функции печени проявляется, в первую очередь, гипоальбуминемией (табл.3).

Таблица 3

### Синдром печеночно-клеточной недостаточности (по Э.З.Бурневичу, 2004)

| 1. Клинические признаки  | 2. Лабораторные признаки |
|--------------------------|--------------------------|
| Печеночная энцефалопатия | гипераммонемия           |

|                             |                                                                                           |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Отечно-асцитический синдром | Гипопротеинемия за счет гипоальбуминемии                                                  |
| Геморрагический синдром     | Снижение протромбинового индекса, увеличение протромбинового времени                      |
| Прогрессирующая желтуха     | Гипербилирубинемия<br>Снижение уровня холинэстеразы<br>Гипохолестеринемия<br>гипогликемия |

Это вызывает формирование гипонкотических отеков, что на фоне, как правило, присутствующего синдрома портальной гипертензии, приводит к формированию отечно-асцитического синдрома. Другим признаком нарушения белково-синтетической функции печени и в частности, синтеза факторов свертываемости крови (II, V, VII, IX, X) является геморрагический синдром (кровоточивость десен, носовые, маточные кровотечения, спонтанные подкожные кровоизлияния). Лабораторным подтверждением нарушения белково-синтетической функции печени будут снижение уровня общего белка за счет альбуминов, изменения ряда показателей свертывающей системы крови - протромбинового времени и индекса, фермента холинэстеразы, который синтезируется только в печени. Данные изменения характеризуют тяжелое поражение печени. При дальнейшем прогрессировании печеночно-клеточной недостаточности страдает метаболизм билирубина, отражением чего случит нарастающая желтуха, отмечается снижение синтеза холестерина и глюкозы. Крайним проявлением синдрома печеночно-клеточной недостаточности является печеночная кома - синдром гепатоцеребральной недостаточности, возникающий вследствие выраженных нарушений функции печени и/или массивного портосистемного сброса крови. Клинически этот синдром представляет собой портокавальную, экзогенную (вследствие портокавальных анастомозов), либо смешанную с эндогенной (печеночно-клеточной недостаточностью) - на фоне массивных некрозов паренхимы печени, печеночную кому. Причина развития печеночной комы выглядит следующим образом:

- В крови больных накапливаются церебротоксические вещества, не обезвреженные функционально-неполноценной печенью
- Возникают нарушения кислотно-щелочного и водно-электролитного обменов, приводящих к расстройству гемодинамики. В крови и тканях увеличивается содержание аминокислот и продуктов их окисления (фенола, индола, метилмеркантанов, особенно b-фенилэтиламина, октоамина и других, являющихся нейромедиаторами). Также накапливаются пировиноградная, молочная, низкомолекулярные жирные кислоты, развиваются гипогликемия, дефицит коэнзима-A, K, Na, стимулированной АТФ-азы, повышается транспортная проницаемость.

В результате вышеперечисленных биохимических нарушений:

- угнетаются процессы биологического окисления в мозге;
- уменьшается продукция энергии в мозговой ткани;
- падает мембранный потенциал мозговых клеток;
- происходит повреждение передачи возбуждения в синапсах;
- наступает угнетение деятельности ЦНС.

Что приводит к появлению неспецифических психических и неврологических расстройств.

**Степени печеночной комы:**

- I степень (прекома) - немотивированное ухудшение настроения или эйфория, кратковременные легкие затемнения сознания, сонливость днем, бессонница ночью. Проявления повышенной кровоточивости.
- II степень (состояние угрожающее развитию комы) - сознание спутанное. Нарушение ориентировки в окружающем. Периодические делириозные состояния. Тремор и изменения тонуса мышц. Рефлексы повышены. Начальные нарушения дыхания.

- III степень (кома) - сознание отсутствует. Рефлексы снижены или отсутствуют.

Дыхание глубокое, шумное. Нередко "печеночный" запах изо рта.

**Гепатомегалия**, так же, как и желтуха относится к «большим» печеночным признакам.

**Гепатомегалия** - важный и порой единственный признак заболевания печени, указывающий на поражения данного органа в рамках различных диффузных заболеваний печени. Но только изменений размеров печени не отражает стадию процесса (в частности цирроза печени, в пользу наличия которого свидетельствует уплотнение ткани органа, острый фестончатый край).

**Гепатомегалия** кроме цирроза печени может быть результатом следующих патологических процессов:

- Болезни печени (острый, хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома)
- Венозное полнокровие (правожелудочковая недостаточность, констриктивный перикардит, тромбоз верхней полой вены, синдром Бадда-Киари)
- Опухолевое поражение печени (первичные опухоли печени, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, метастатические опухоли печени, включая гематологические)
- Обструкция внепеченочных желчевыводящих путей (механическая желтуха)
- Паразитарные заболевания (эхинококкоз, альвеококкоз)
- Амилоидоз, болезни накопления
- Поликистозная болезнь
- Системные инфекции (сепсис, инфекционный эндокардит).

Не следует забывать о возможности опущения печени у больных с низким стоянием диафрагмы (эмфизема легких, правосторонний экссудативный плеврит, поддиафрагмальный абсцесс), в связи с чем, всегда при обследовании необходимо определять границы печени по Курлову. Быстрое изменение размеров печени как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения является важным признаком, и наблюдается при застойной печени на фоне сердечной недостаточности (дополнительным признаком служит болезненность органа вследствие растяжения глассоновой капсулы), в случаях развития синдрома Бадда-Киари, при механической закупорке магистральных желчных путей, при остром вирусном гепатите.

**Синдром малых печеночных признаков** (синдром малой печеночно-клеточной недостаточности)

- телеангиэктазии (сосудистые "звездочки")
- пальмарная и/или плантарная эритема
- гинекомастия, атрофия яичек, феминизация облика, импотенция, выпадение волос у мужчин
- нарушение менструального цикла у женщин
- гипертрофия околоушных слюнных желез (симптом "хомячка")
- расширенная капиллярная сеть на лице (симптом "долларовой" купюры)
- контрактура Дюпюитрена
- ринофима
- симптом "барабанных палочек" и "часовых стекол"

## ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Обязательные исследования:

Этиотропная диагностика:

1. Маркеры вирусных гепатитов (см «Хронические гепатиты»)
2. определение уровня церулоплазмينا (маркер болезни Коновалова-Вильсона),
3. определение Ig M и AMA-2 (маркеры ПБЦ),
4. определение антитела к печеночному мембранному блоку (анти-LMP), антигену специфического печеночного протеина (анти-LSP), ядерным (анти-ANA) и гладкомышечным (анти-SMA) антигенам, в том числе к актину (анти-F-актин) - маркеры АИГ I типа.

Биохимическое исследование крови:

1. активность АСТ и АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (увеличены при синдроме цитолиза, кроме этого ГГТП может быть единственным лабораторным маркером алкогольной и неалкогольной жировой печени, а также токсического лекарственного ее поражения, повышается при синдроме холестаза); 2. концентрация билирубина, холестерина, бета-липопротеидов, щелочной фосфатазы (маркеры синдрома холестаза); 3. концентрация общего белка и протеинограмма (белково-синтетическая функция печени), 4. Коагулограмма: определение протромбинового времени, протромбинового индекса, К-зависимых факторов свертывания, фибриногена, 5. концентрация мочевины в плазме крови, 6. содержание в крови иммуноглобулинов А (повышается при алкогольном повреждении печени), М (повышается при остром процессе, обострении хронического процесса в печени, при ПБЦ), G (повышается при хроническом процессе), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК),
2. кроме того, определяется содержание глюкозы, креатинина (креатинин повышается при развитии ГРС), натрия, калия в сыворотке крови,
3. развернутый анализ крови с подсчетом эритроцитов, цветного показателя, тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ (тромбоцитопения выступает одним из проявлений гиперспленизма, ретикулоцитоз – как признак постгеморрагического синдрома или гемолиза, увеличенное СОЭ вместе с лейкоцитозом, иммуноглобулинами, ЦИК, тимоловой пробой – как проявления иммуновоспалительного синдрома, количество лимфоцитов в крови отражает степень истощения пациента).

#### Дополнительные исследования

1. концентрация гормонов щитовидной железы – свободные Т-3, Т-4, ТТГ АТ к тиреоидной пероксидазе – для выявления аутоиммунных поражений (чаще изменяются при поражении печени вирусом С, необходимы перед назначением комбинированной противовирусной терапии),
2. содержание криоглобулинов – для выявления криоглобулинемии - наиболее частой внепеченочной патологии при вирусной С-инфекции,
3. определение альфа-фетопroteина (его содержание часто повышено при гепатоцеллюлярной карциноме, повышение более 500 нг/мл с высокой степенью достоверности свидетельствует о наличии карциномы),
4. концентрация сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина, концентрация ферритина (исключение гемохроматоза).

#### Инструментальные методы исследования

##### Обязательные методы исследования:

1. УЗИ органов брюшной полости: печени, селезенки, системы воротной вены, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек (повышение эхогенности печени указывает на наличие жировой дистрофии или фиброза, увеличение селезенки более 12,5 см, увеличение воротной вены более 1,4 см, селезеночной вены – более 0,6-0,7 см, видимые коллатерали, свободная жидкость в брюшной полости указывают на наличие портальной гипертензии)
2. Фиброгастроскопия: при установлении диагноза цирроза печени ее проведение обязательно для определения наличия варикозно-расширенных вен пищевода, определения степени их расширения, обнаружения факторов риска возможного кровотечения - 2-3 степень увеличения, красные «пятна» и полосы на варикозах.
3. Биопсия печени с гистологическим исследованием в сомнительных случаях проводят при приемлемых коагуляционных показателях (МНО менее 1,3 или протромбиновый индекс более 60%, количество тромбоцитов – более  $60 \times 10^9$  в 9 степени и т.)
4. Исследование асцитической жидкости проводят при впервые выявленном асците, в случаях дифференциальной диагностики с асцитами другой этиологии, при подозрении на развитие спонтанного перитонита. Определяют клеточный состав асцитической жидкости, содержание белка и проводят микробиологическое исследование. Наличие как

минимум 250 полиморфноядерных клеток в 1 кубическом мл свидетельствует в пользу спонтанного бактериального перитонита, наличие экссудата (концентрация белка более 30 г/л) может быть проявление опухоли, туберкулеза, панкреатита; геморрагический транссудат (количество эритроцитов более  $1,3 \cdot 10^6$  в 12 степени/л) встречается при мезентериальном тромбозе, опухолях, туберкулезе.

#### 5. Дополнительные инструментальные методы исследования

КТ, МРТ органов брюшной полости.

#### Примеры клинических диагнозов:

1. Декомпенсированный цирроз печени этаноловой этиологии, активное печение, класс С по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 3 ст., спленомегалия, асцит. ПЖН: печеночная энцефалопатия 2 ст.
2. Субкомпенсированный цирроз печени в исходе хронического гепатита С (генотип 2а, концентрация вируса  $3,3 \cdot 10^6$  в 6 степени копий/мл), класс В по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия: спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода 1-2 степени. ПЖН: печеночная энцефалопатия 1 ст.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Показания к госпитализации

Стационарному лечению подлежат больные с циррозом печени с наличием признаков суб- и декомпенсации (классы В и С по Чайлду-Пью). Продолжительность стационарного лечения в зависимости от степени тяжести составляет 28-35 дней. Госпитализация показана также в следующих ситуациях:

- При подозрении на кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (смертельно опасное осложнение) – наличие кровавой рвоты или мелены, а так же гемодинамические признаки внутреннего кровотечения: снижение систолического давления менее 100 мм рт.ст. со снижением его на 20 мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение, ЧСС более 100 уд. в минуту)
- При наличии печеночной энцефалопатии 3-4 стадии, а также 2 стадии при невозможности осуществить адекватное наблюдение и лечение в амбулаторных условиях
- При развитии осложнений асцита: затруднении дыхания, требующих проведения лапароцентеза и наблюдения за больными после удаления асцитической жидкости; появления выраженного дискомфорта в животе, требующего проведения лапароцентеза и исключения спонтанного перитонита; разрыва пупка вследствие чрезмерного внутрибрюшного давления, при которых необходимо хирургическая коррекция
- При развитии на фоне цирроза печени почечной недостаточности (ГРС), диагностируемой в первую очередь при повышении концентрации сывороточного креатинина более 132 мкмоль/л ( $1,5 \text{ мг}\%$ ).

### Режим

Ограничение физической активности зависит от тяжести состояния больного. При компенсированном циррозе физические нагрузки средней интенсивности не противопоказаны. При каждом посещении больного необходимо взвешивать и измерять окружность живота (мониторинг нутритивного статуса, а при наличии асцита – увеличения объема асцитической жидкости).

### Диета

Необходимо оценить нутритивный статус пациента: у 35-80% больных с циррозом печени обнаруживается недостаточное питание с дефицитом поступления белка и калорий.

- Рекомендуется энергетическая ценность рациона при неосложненном циррозе печени – 30-40 ккал/кг при количестве белка 1-1,5 г/кг массы тела. Углеводы должны покрывать 70-80% суточной энергетической потребности, жиры – 20-30%. Подобный рацион необходим для предупреждения кахексии.
- При осложненном циррозе печени в сочетании с недостаточным питанием энергетическая ценность рациона увеличивается до 40-50 ккал/кг при поступлении белка в количестве 1-

1,8 г\кг массы тела. Рацион направлен на восстановление нормального нутритивного статуса.

- При развитии асцита ограничивается поступление натрия до 2 г\сут и жидкости
- При развитии тяжелой печеночной энцефалопатии ограничивается поступление белка до 20-30 г\сут. После улучшения состояния содержание белка увеличивается каждые 3 дня на 10 г до ежедневного употребления 1 г на 1 кг массы тела
- Нужно обеспечить поступление достаточного количества витаминов и минералов путем назначения мультивитаминных комплексов. Больным, страдающим алкоголизмом, обязательно дополнительное введение в рацион тиамина (10 мг\сут внутрь) и фолатов (1 мг\сут внутрь). Следует исключить применение больших доз витамина А и потребление продуктов, обогащенных железом
- Полный отказ от алкоголя при алкогольном циррозе улучшает прогноз. Если у больного, который прекратил употребление алкоголя, не было кровотечений из расширенных вен пищевода, желтухи или асцита, то цирроз печени не влияет на прогноз.

### Лекарственная терапия

#### Этиотропная противовирусная терапия

- Главная цель лечения цирроза печени в исходе хронического гепатита В или С - достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО), т.к. элиминация (удаление) вируса снижает риск декомпенсации и развития печеночноклеточного рака.
- Пациенты с декомпенсированным циррозом (класс В и С по шкале Чайлд-Пью, до 12 баллов), не ожидающие трансплантации печени и не имеющие сопутствующих заболеваний, угрожающих их жизни, могут получать лечение комбинацией софосбувира и рибавирина в течение 16-20 недель (2-й генотип), комбинацией софосбувира и ледипасвира в фиксированной дозе (1, 4, 5 и 6-й генотипы) или комбинацией софосбувира и даклатасвира (все генотипы) с рибавирином в дозе, зависящей от массы тела, в течение 12 недель<sup>1)</sup>
- Пациенты с декомпенсированным циррозом и противопоказаниями к применению рибавирина или плохой переносимостью лечения рибавирином, должны получать комбинацию софосбувира и ледипасвира (1, 4, 5 или 6-й генотипы) или комбинацию софосбувира и даклатасвира (все генотипы) в течение 24 недель без рибавирина (EASL.2015). Лечение компенсированного цирроза, особых групп пациентов, рецидивы после трансплантации и др. см. приложение 2.

**Противовирусная терапия хронической В – инфекции** представляет более трудную задачу, чем лечение ЦП в исходе ХГС. При наличии компенсированного ЦП независимо от статуса HBeAg лечение определяется вирусной нагрузкой — 2000 МЕ/мл и более. Основными препаратами в лечении компенсированного и декомпенсированного цирроза печени являются **энтекавир** (0,5-1,0 мг\сут), **телбивудин** (600 мг\сут). При декомпенсированном циррозе печени в исходе ХГВ при наличии вирусной нагрузки 2000 и более МЕ/мл проводится лечение энтекавиром сроком до года и более (см. приложение 1) У больных ЦП назначать ПВТ требуется при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АлАТ. У больных с уровнем виремии <2000 МЕ/мл и активностью печеночного процесса необходимо исключить другую возможную причину поражения печени. Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК ВГВ нуждаются в незамедлительном начале лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

#### Профилактика и лечение кровотечения из ВРВП

Известно, что ВРВП формируются у 40-60% больных циррозом печени (ЦП), однако только у трети из них развивается кровотечение. Для выделения группы больных, нуждающихся в профилактике кровотечения из ВРВП, большое значение имеет выделение прогностических

факторов риска (см. ниже) развития кровотечения, среди которых основное значение безусловно, имеют размеры ВРВП.

**Факторы риска кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода при циррозе печени**

- Большие размеры варикозно-расширенных вен пищевода (II-III степень)
- Красные "пятна" и "полоски" на стенках варикозных узлов
- Класс В и С цирроза печени по классификации Child-Pugh
- Злоупотребление алкоголем
- Наличие тромбоза воротной вены
- Градиент печеночного венозного давления  $> 12$  мм рт. ст.

**Степень увеличения варикозных вен пищевода по данным эзофагоскопии**

- 1 степень - Варикозные узлы спадают при инсuffляции воздуха в просвет пищевода
- 2 степень - Варикозные узлы не спадают при инсuffляции воздуха в просвет пищевода
- 3 Степень - Варикозные вены практически перекрывают просвет пищевода.

**Первичная профилактика**

Поскольку первое кровотечение из ВРВП сопровождается летальностью в 30-50% наблюдений, то при наличии ВРВП показано проведение мер первичной профилактики кровотечения. От степени варикозного расширения вен пищевода по классификации K.J. Raquet (табл.1) зависит дальнейшая тактика ведения больного.

- Так, при I и II степени в отсутствие «красных маркеров» рекомендуется постоянный прием неселективных бета-блокаторов и/или карведилола (альфа-1- и бета-блокатор), а также проведение диагностической эзофагогастроскопии 1 раз в 6 месяцев.
- При III и IV степени помимо консервативной терапии показана эндоскопическая (чаще всего эндоскопическое лигирование варикозного расширения вен пищевода), а в ряде случаев – трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование в связи с высоким риском развития кровотечения.
- Больные с начальной степенью ВРВП контролируются эндоскопически 1 раз в год.
- Больные со средней и выраженной степенями ВРВП без прогностических признаков кровотечения должны получать длительное профилактическое медикаментозное лечение неселективными бета-адреноблокаторами при отсутствии противопоказаний к их применению и при хорошей их переносимости с ежегодным эндоскопическим контролем.
- Больным с высоким риском кровотечения независимо от степени ВРВП, а также при наличии противопоказаний к назначению (бета-адреноблокаторов или плохой их переносимости необходимо выполнение эндоскопического лигирования варикозных венозных стволов пищевода с последующим ежегодным эндоскопическим контролем. Возможно использование бета-адреноблокаторов после эндоскопического лечения.

Разрабатывавшаяся ранее допервичная профилактика (профилактика развития ВРВП у больных ЦП без ВРВП) в настоящее время признана несостоятельной, поскольку в ходе клинических исследований было показано отсутствие влияния различных вариантов медикаментозного лечения на частоту регистрации новых случаев ВРВП и частоту кровотечения из ВРВП при начальных степенях варикозного изменения вен. В то время как не подлежит сомнению целесообразность различных методов профилактики кровотечения при средних и выраженных степенях ВРВП.

**Неселективные бета-адреноблокаторы** составляют основу медикаментозной первичной профилактики кровотечения из ВРВП и являются единственным классом препаратов, рекомендованным международными согласительными комиссиями экспертов для первичной профилактики кровотечений из ВРВП у больных ЦП, поскольку их эффективность и безопасность доказана во многих проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и мета-анализах. При их использовании риск кровотечения из ВРВП в течение 2 лет наблюдения уменьшается на **40-50%**. Кроме того, использование неселективных бета-адреноблокаторов позволяет уменьшить на 20-30% общую смертность больных ЦП. Механизм действия бета-адреноблокаторов заключается в снижении сердечного выброса, сужении брыжеечных артерий и уменьшении кровотока в органах брюшной полости, снижении давления в портальной системе и венозных коллатералях.

В ряде исследований было показано, что добавление нитратов, в частности изосорбита 5-мононитрата, к бета-адреноблокаторам усиливает эффект последних. Однако последние исследования продемонстрировали, что **комбинированная терапия сопровождается большей частотой нежелательных явлений, и, поэтому не рекомендована международными согласительными комиссиями экспертов для первичной профилактики кровотечения из ВРВП.** Монотерапия нитратами, показавшая сопоставимую с пропранололом эффективность в первичной профилактике кровотечения из ВРВП, в то же время сопровождается большей частотой смертности у больных ЦП с асцитом старше 50 лет. Таким образом, оснований для использования нитратов в первичной профилактике кровотечения из ВРВП нет.

В настоящее время препаратом с доказанным эффектом и наименьшим количеством осложнений является неселективный бета-адреноблокатор с альфа-адреноблокирующей активностью — **Карведилол**, который назначается по 12,5 мг 1 раз в сутки.

У больных со средней и выраженной степенью ВРВП при отсутствии прогностических признаков кровотечения эффективность длительного приема неселективных бета-адреноблокаторов сопоставима с эндоскопическими методами лечения ВРВП. В то же время **медикаментозная первичная профилактика кровотечения из ВРВП признана лечением "первой" линии.**

Вместе с тем, у больных ЦП с ВРВП больших размеров риск развития кровотечения на фоне первичной медикаментозной профилактики в течение 2 лет достаточно высок и составляет 15-20%. Кроме того, 15% больных имеют противопоказания к назначению неселективных бета-адреноблокаторов (бронхиальная астма, сахарный диабет, атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей) или при их использовании наблюдаются нежелательные явления (слабость, одышка, артериальная гипотония). Поэтому при неэффективности (отсутствии достижения целевых показателей ГДПВ и/или пульса), выраженных нежелательных явлениях медикаментозного лечения (в частности, артериальной гипотонии), а также при высоком риске развития кровотечения из ВРВП независимо от их размеров в качестве мер "первого" ряда применяют **эндоскопические методы лечения**, среди которых наибольшее распространение в последние годы получило **лигирование варикозных узлов**, которое практически вытеснило применявшееся ранее склерозирование варикозных вен пищевода (последний метод лечения характеризуется большой частотой местных и общих осложнений). Эндоскопическое лигирование варикозных узлов — надежный и безопасный метод профилактики кровотечения из ВРВП, который, как показали многочисленные исследования, значительно снижает риск кровотечения и у данной категории больных превосходит по своей эффективности бета-адреноблокаторы.

**Принципы лечения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода**  
В одном из последних консенсусов по портальной гипертензии (2010) представлены основные подходы к диагностике, прогнозированию исходов, лечебно-профилактическим мероприятиям (терапевтические, эндоскопические, хирургические). За последние несколько лет указанные стандарты претерпели некоторые изменения, ряд положений получил подтверждение с позиции доказательной медицины.

- Фармакологическое снижение портального давления (терлипрессин, соматостатин, октреотид)

В настоящее время оказание помощи больным циррозом печени при остром кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода необходимо начинать с назначения вазоактивных препаратов. Препаратом выбора является терлипрессин (Реместип, Ферринг). При остром кровотечении рекомендуется внутривенное струйное введение препарата в дозе 1,0 мг (10 мл) с интервалом 4–6 часов до остановки кровотечения. В последующие 3–5 дней введение препарата продолжается, он отменяется при отсутствии кровотечения в течение 24–48 часов. Кроме того, необходимо отметить возможность внутривенного введения терлипрессина, что позволяет применять его на этапе догоспитальной медицинской помощи. Терлипрессин в таких случаях не только быстро останавливает кровотечение, но и, что более важно, снижает смертность. Так было показано, что уже через 5 минут после внутривенного струйного введения 2 мг терлипрессина достоверно (на 30%) снижаются градиент венозного давления в печени (hepatic venous pressure gradient, HVPG) и кровоток в воротной вене (portal venous flow, PVF). При этом указанный эффект терлипрессина сохраняется длительно в отличие от такового октреотида, который снижает HVPG уже через 1 минуту на 45%, однако через 5 минут показатели HVPG практически возвращаются к исходным значениям.

Кроме того, в плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что применение терлипрессина позволяет остановить кровотечение при варикозном расширении вен пищевода в течение 12 часов у 70% больных циррозом печени. Коэффициент выживаемости через 1 месяц после острого кровотечения при варикозном расширении вен пищевода по сравнению с группой плацебо был достоверно выше – 90 и 62% соответственно. Терлипрессин противопоказан при ишемической болезни сердца. Необходимо следить за состоянием пациентов, получающих терлипрессин, на предмет развития аритмий или признаков ишемии внутренних органов.

Сандостатин вводят одномоментно по 25–50 мг, затем путем непрерывной инфузии в/в до остановки кровотечения. Сандостатин взаимодействует с рецепторами соматостатина, снижает секрецию ряда гормонов, желудка, поджелудочной железы, суживает артерии брюшной полости, тем самым снижает возврат крови в портальную систему, уменьшая портальное давление на 15–30%. Сандостатин купирует кровотечения, не уступает по эффективности склеротерапии. Его значение при лечении кровотечения из ВРВП аналогично тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда. Октреотид, назначают по 0,1 мг подкожно 3 раза в сутки.

Преимущество сандостатина и октреотида заключается в отсутствии системного вазоконстрикторного эффекта, что лишает данные препараты серьезных нежелательных явлений. Кроме этого при лечении кровотечений из ВРВП используют следующие методы:

- Восстановление объема циркулирующей крови (раствор альбумина, свежезамороженная плазма)
- Механическая тампонада пищевода (зонд Блэкмора-Сентстакена)
- Эндоскопические методы остановки кровотечения
- (лигирование варикозных узлов в пищеводе)
- Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт
- Профилактика стрессовых язв желудочно-кишечного тракта (блокаторы протонной помпы)
- Профилактика печеночной энцефалопатии (лактолоза, сифонные клизмы, L-орнитин-L-аспартат, селективная деконтаминация кишечника)
- Профилактика спонтанного бактериального перитонита (антибиотики внутривенно)

## Терапия асцита

Препаратом первой линии является спиронолактон (верошпирон), в случае недостаточности эффекта которого назначаются петлевые диуретики. Подбор дозы диуретиков основывается на выраженности асцита и контролируется диурезом, уровнем электролитов.

Больной должен быть ориентирован на ежедневный подсчет диуреза и взвешивание, что позволяет контролировать достаточность диуретической терапии. Мочегонная терапия считается достаточной, если превышение выделяемой жидкости над потребляемой составляет 500 мл для больных без периферических отеков и 800–1000 мл – для больных с периферическими отеками.

При малом и умеренном асците (у пациентов с циррозом печени класс А и В по Чайлд-Пью) ограничивают потребление соли до 2 г/сут и суточное потребление жидкости до 1 л, если содержание натрия в сыворотке крови не превышает 130 мэкв/л. Базовой терапией является спиронолактон (верошпирон) 75–100 мг/сут. При необходимости дозу спиронолактона увеличивают по 100 мг каждые 4–5 дней до максимальной, которая составляет 300 мг/сут. Достаточно часто при умеренном асците (класс В) назначают комбинацию спиронолактона и фуросемида (примерное соотношение: на 100 мг спиронолактона – 40 мг фуросемида). При сохранении асцита целесообразна госпитализация.

При выраженном асците (у пациентов с циррозом печени класс С по Чайлд-Пью) больные должны лечиться стационарно. В первые дни назначают бессолевую диету. Комбинируется терапия спиронолактоном и фуросемидом. Сохранение небольшого количества асцитической жидкости оправдано, поскольку реже нарушается функция почек. Если появляются осложнения диуретической терапии, которые не позволяют увеличивать дозу диуретиков, то возможно проведение лечебного лапароцентеза.

Показаниями для лечебного лапароцентеза являются:

- напряженный асцит;
- рефрактерный асцит.

Иногда при большом асците терапию можно начинать с лапароцентеза с последующим назначением диуретиков.

В этом случае одновременно эвакуируют 4–6 л асцитической жидкости с последующим введением 20% раствора альбумина из расчета 25 мл на 1 л удаленной жидкости для поддержания эффективного внутрисосудистого объема. Введение альбумина является обязательным и предупреждает развитие гепаторенального синдрома и гиповолемии. Необходимо помнить, что удаление большого количества асцитической жидкости приводит к значительному усугублению печеночной энцефалопатии.

**Осложнения диуретической терапии:**

- энцефалопатия (в 25% случаев);
- электролитные нарушения (в 38–41% случаев);
- гепаторенальный синдром (ГРС).

Клинические исследования показывают, что развитие ГРС при спонтанном бактериальном перитоните может быть предотвращено антибактериальной терапией в сочетании с внутривенным введением альбумина (1,5 г/кг при установке диагноза, затем 1 г/кг на 3-й день). Положительное влияние альбумина объясняется восстановлением объема циркулирующей крови со снижением активации вазоконстрикторных систем, провоцируемых инфекцией.

**Рекомендации по лечению спонтанного бактериального перитонита**

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита (International Ascetic Club, IAC) 2000 г. до получения результатов посева асцитической жидкости всем больным при превышении числа нейтрофилов более 250 кл/мм<sup>3</sup> рекомендуется проводить эмпирическую антибактериальную терапию. С этой целью используются цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепим). Цефотаксим, наиболее изученный и часто применяемый препарат из этой группы, назначается каждые 12 часов в течение 5 дней внутривенно, минимальная разовая доза – 2 г. Вместе с тем, анализируя эффективность цефотаксима в группе больных спонтанным бактериальным перитонитом, в которой удалось получить рост бактериальной культуры, хороший результат получили только в 44% случаев. Такую низкую эффективность авторы связывают с резистентностью микроорганизмов к данному антибиотику. Больным

неосложненным спонтанным бактериальным перитонитом (при отсутствии шока, желудочно-кишечного кровотечения, выраженной печеночной энцефалопатии или повышении сывороточного креатинина), не получавшим ранее профилактически фторхинолоны, может быть рекомендован офлоксацин внутрь в дозе не менее 400 мг каждые 12 часов. Внутривенное введение в течение 2 дней каждые 12 часов по 200 мг офлоксацина с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки в течение еще 5 дней эффективнее внутривенного введения цефотаксима по 1,0 г каждые 12 часов в течение 7 дней. I. Tuncel и соавт. считают, что ципрофлоксацин по 500 мг каждые 12 часов перорально не уступает цефотаксиму и цефтриаксону и даже превосходит их по эффективности в лечении спонтанного бактериального перитонита. Аминогликозиды при спонтанном бактериальном перитоните применять не рекомендуется в связи с более низкой эффективностью и высокой нефротоксичностью

| Стадии СП                                                                      | лечение                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| При "неосложненном" СП (нет ЖК-кровотечения, ГРС, ПЭ)                          | возможно назначение пероральных антибиотиков из группы фторхинолонов (офлоксацин, левофлоксацин в стандартных дозах)                                                                                                                                                                                      |
| При СП в группах больных ЦП высокого риска                                     | внутривенно цефотаксим (2 г каждые 8 ч) или другой цефалоспориновый антибиотик III поколения (цефтриаксон, 1 г каждые 24 ч) в течение минимум 5-8 дней. В качестве альтернативного лечения – офлоксацин, амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам внутривенно                          |
| Больным, ранее получавшим первичную или вторичную профилактику норфлоксацином, | цефалоспорины или защищенные аминопенициллины внутривенно. При отсутствии эффекта показано назначение ванкомицина                                                                                                                                                                                         |
| У больных СП с ГРС                                                             | дополнительно показано назначение альбумина в дозе 1,5 г/кг веса внутривенно в первый день лечения и в дозе 1 г/кг веса на третий день<br>При улучшении состояния (с 3-х суток) возможна замена внутривенных антибиотиков (цефалоспоринов или защищенных аминопенициллинов) на пероральные (фторхинолоны) |

В соответствии с рекомендациями IAC эффективность проведения адекватной антибактериальной терапии достигает 90% и оценивается по снижению содержания нейтрофилов в асцитической жидкости менее 250 клеток/мл, исчезновению местных и системных проявлений инфекции. Оптимальным критерием эффективности считается снижение числа нейтрофилов в асцитической жидкости через двое суток от начала антибактериальной терапии по сравнению с исходными показателями. В этой связи в ходе терапии рекомендуется проводить хотя бы один повторный парацентез через 48 часов от начала терапии.

Критериями неэффективности считается ухудшение состояния в течение первых часов антибактериальной терапии, а также снижение числа нейтрофилов в асцитической жидкости менее чем на 25%. При отсутствии результата рекомендуется смена антибиотика с учетом чувствительности микрофлоры или эмпирически.

Первичная и вторичная профилактика СП основывается на приеме внутрь неабсорбируемых или малоабсорбируемых антибиотиков, которые подавляют или уменьшают уровень грамотрицательных бактерий кишечника без повреждения грамположительных микроорганизмов или анаэробов, что соответствует селективной деконтаминации кишечника. Указанным условиям удовлетворяет норфлоксацин.

Профилактика рецидива СП норфлоксацином внутрь (400 мг/сут) показана больным, перенесшим эпизод СБП, назначается сразу после окончания его лечения и проводится до купирования асцита или пожизненно (до проведения ортотопической трансплантации печени). В качестве альтернативы выступают ципрофлоксацин и, что более предпочтительно, левофлоксацин. Короткий курс (7 дней) норфлоксацина по 400 мг 2 р/сут показан при ЦП с или без асцита у больных с состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением. После кровотечения также возможно использование ампициллина/клавулановой кислоты или оксофлоксацина внутривенно или оксофлоксацина или ципрофлоксацина внутрь.

Первичная профилактика наименее разработана, поскольку диктует необходимость выделения групп больных, у которых польза длительного лечения норфлоксацином (400 мг/сут) превысит возможный риск формирования норфлоксацинрезистентных штаммов.

### Терапия и профилактика гепаторенального синдрома

В настоящее время подходы к ведению пациентов с гепаторенальным синдромом 1-го типа отработаны, что нашло отражение в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2010 г.:

1. Отмена диуретиков
2. Применение бета-блокаторов. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществах как в случае продолжения применения препаратов указанной группы для профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, так и при их отмене
3. Применение объемного парацентеза. Целесообразно только при напряженном асците для снижения дискомфорта
4. Медикаментозная терапия. Терлипрессин в комбинации с альбумином следует считать препаратами первой линии. Альтернативное направление – назначение комбинации октреотида и норадреналина (или мидодрина).
5. Трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование. Данные по применению трансъюгулярного внутрипеченочного шунтирования ограничены из-за частых противопоказаний у больных циррозом печени и гепаторенальным синдромом. При этом представлены данные об эффективности по улучшению функции почек и контролю за асцитом при гепаторенальном синдроме 2-го типа.
6. Заместительная терапия. При гепаторенальном синдроме 1-го типа могут использоваться гемодиализ или продленная гемофильтрация. Однако до настоящего времени не представлено данных о сравнительной эффективности медикаментозных и заместительных методов лечения.
7. Трансплантация печени. Считается методом выбора при гепаторенальном синдроме 1-го и 2-го типа (выживаемость составляет примерно 65%).

Что касается лекарственной терапии, в последние годы получена доказательная база достоверно лучшего долгосрочного прогноза выживаемости на фоне приема терлипрессина. Так, в 2013 г. был опубликован метаанализ, включавший 8 исследований (n = 377) влияния терлипрессина на выживаемость при гепаторенальном синдроме. Было показано, что применение терлипрессина достоверно снижает летальность у пациентов с гепаторенальным синдромом на 15%, а в долгосрочном периоде (в течение 3 месяцев) – на 9%. Кроме того, длительное использование низких доз терлипрессина (менее 4 мг/сут) в комбинации с альбумином приводит к увеличению показателя выживаемости у таких пациентов. Терлипрессин рекомендуется назначать в дозе 1–2 мг (каждые 4–6 часов) внутривенно струйно

При этом лечение должно продолжаться до тех пор, пока не нормализуется уровень креатинина в плазме (менее 130 мкмоль/л), на что в среднем требуется 10 дней. Если креатинин не снижается более чем на 25% в течение 3 дней, введение терлипессина прекращается.

Терлипессин противопоказан при ишемической болезни сердца. Необходимо следить за состоянием пациентов, получающих терлипессин, на предмет развития аритмий или признаков ишемии внутренних органов. Рецидивы гепаторенального синдрома 1-го типа после отмены терлипессина достаточно редки, в то же время его повторное назначение является эффективным.

Большой интерес представляет использование терлипессина в комбинации с альбумином. Как было показано в работе J. Uris и соавт. (2000), комбинированное применение терлипессина и альбумина в течение 9 суток при гепаторенальном синдроме 1-го типа улучшает почечную функцию (достоверно снижает уровень креатинина сыворотки крови в 3 раза,  $p < 0,0001$ ), улучшает гемодинамические показатели (достоверно повышает уровень артериального давления), приводит к разрешению гепаторенального синдрома у 78% пациентов, подавляет активность суживающих систем. Недавнее проспективное исследование с участием 18 больных с гепаторенальным синдромом подтвердило эффективность применения терлипессина в сочетании с альбумином у больных декомпенсированным циррозом печени, гепаторенальным синдромом и сепсисом.

#### Терапия печеночной энцефалопатии и печеночной комы

Базисные мероприятия – элиминация этиологического фактора заболевания печени, когда это возможно (например, в случаях алкогольного или вирусного цирроза печени); элиминация триггерных и отягощающих факторов – остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного равновесия, санация кишечника (очищение толстого кишечника с целью удаления азотосодержащих соединений – очистительные клизмы, пероральные слабительные, которые лучше вводить через назогастральный зонд (введение 1000 мл 10% маннитола в течение 60-90 минут обеспечивает практически полную элиминацию кишечного содержимого на протяжении 3-4 часов), диета.

Медикаментозная терапия и диетотерапия направлена на уменьшение гипераммонемии.

Диета. В начальных стадиях ПЭ (1-2) рекомендуется уменьшение содержания белка в ежедневном рационе до 40-60 г/сут, при стадиях 3-4, печеночной коме – строго до 20 г/сут. Ограничение употребления белка в пищевом рационе – также один из путей уменьшения образования аммиака в толстой кишке. 70% суточной энергетической потребности должно обеспечиваться за счет углеводов, 25% – за счет жиров. При улучшении состояния больного содержание белка увеличивается до обычных величин (1 г/кг в сутки, по 10 г каждые сутки). Если пациент находится в состоянии прекомы или комы требуемые для жизнедеятельности 1200 – 2000 ккал восполняются внутривенным введением 10 % раствора глюкозы.

Медикаментозная терапия. С целью уменьшения образования токсинов, в том числе и аммиака в толстой кишке, применяются антибактериальные препараты, лактулоза, L-орнитин-L-аспартат (Гепамерц).

Для терапии печеночной энцефалопатии могут использоваться антибиотики широкого спектра действия, подавляющие кишечную микрофлору, выделяющиеся желчью или накапливающиеся в просвете кишечника в необходимой концентрации. С этой целью в настоящее время применяются метронидазол (800 мг/сут), ципрофлоксацин (500-1000 мг/сут), норфлоксацин (500 мг/сут) курсом 5-7 дней. Используемые ранее аминогликозиды – неоминин и канамицин, в настоящее время не применяются из-за ото- и нефротоксичности. Антибактериальные препараты высокоэффективны, они быстрее, чем лактулоза купируют клинику печеночной энцефалопатии, но существенным недостатком антибактериальной терапии является ограниченная продолжительность курсов (5-7 дней).

Препаратом выбора при печеночной энцефалопатии является лактулоза – синтетический дисахарид. Слизистая оболочка кишечника не содержит ферменты, расщепляющие лактулозу, поэтому, принятая перорально, она достигает слепой кишки, в которой расщепляется бактериями с образованием преимущественно молочной кислоты. Лактулоза подавляет рост

При этом лечение должно продолжаться до тех пор, пока не нормализуется уровень креатинина в плазме (менее 130 мкмоль/л), на что в среднем требуется 10 дней. Если креатинин не снижается более чем на 25% в течение 3 дней, введение терлипессина прекращается.

Терлипессин противопоказан при ишемической болезни сердца. Необходимо следить за состоянием пациентов, получающих терлипессин, на предмет развития аритмий или признаков ишемии внутренних органов. Рецидивы гепаторенального синдрома 1-го типа после отмены терлипессина достаточно редки, в то же время его повторное назначение является эффективным.

Большой интерес представляет использование терлипессина в комбинации с альбумином. Как было показано в работе J. Uris и соавт. (2000), комбинированное применение терлипессина и альбумина в течение 9 суток при гепаторенальном синдроме 1-го типа улучшает почечную функцию (достоверно снижает уровень креатинина сыворотки крови в 3 раза,  $p < 0,0001$ ), улучшает гемодинамические показатели (достоверно повышает уровень артериального давления), приводит к разрешению гепаторенального синдрома у 78% пациентов, подавляет активность сосудосуживающих систем. Недавнее проспективное исследование с участием 18 больных с гепаторенальным синдромом подтвердило эффективность применения терлипессина в сочетании с альбумином у больных декомпенсированным циррозом печени, гепаторенальным синдромом и сепсисом.

#### **Терапия печеночной энцефалопатии и печеночной комы**

Базисные мероприятия – элиминация этиологического фактора заболевания печени, когда это возможно (например, в случаях алкогольного или вирусного цирроза печени); элиминация триггерных и отягощающих факторов – остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного равновесия, санация кишечника (очистление толстого кишечника с целью удаления азотсодержащих соединений – очистительные клизмы, пероральные слабительные, которые лучше вводить через назогастральный зонд (введение 1000 мл 10% маннитола в течение 60-90 минут обеспечивает практически полную элиминацию кишечного содержимого на протяжении 3-4 часов), диета.

Медикаментозная терапия и диетотерапия направлена на уменьшение гипераммонемии.

**Диета.** В начальных стадиях ПЭ (1-2) рекомендуется уменьшение содержания белка в ежедневном рационе до 40-60 г/сут, при стадиях 3-4, печеночной коме – строго до 20 г/сут. Ограничение употребления белка в пищевом рационе – также один из путей уменьшения образования аммиака в толстой кишке. 70% суточной энергетической потребности должно обеспечиваться за счет углеводов, 25% – за счет жиров. При улучшении состояния больного содержание белка увеличивается до обычных величин (1 г/кг в сутки, по 10 г каждые сутки). Если пациент находится в состоянии прекомы или комы требуемые для жизнедеятельности 1200 – 2000 ккал восполняются внутривенным введением 10 % раствора глюкозы.

**Медикаментозная терапия.** С целью уменьшения образования токсинов, в том числе и аммиака в толстой кишке, применяются антибактериальные препараты, лактулоза, L-орнитин-L-аспартат (Гепамерц).

Для терапии печеночной энцефалопатии могут использоваться антибиотики широкого спектра действия, подавляющие кишечную микрофлору, выделяющиеся желчью или накапливающиеся в просвете кишечника в необходимой концентрации. С этой целью в настоящее время применяются метронидазол (800 мг/сут), ципрофлоксацин (500-1000 мг/сут), норфлоксацин (500 мг/сут) курсом 5-7 дней. Используемые ранее аминогликозиды – неомицин и канамицин, в настоящее время не применяются из-за ото- и нефротоксичности. Антибактериальные препараты высокоэффективны, они быстрее, чем лактулоза купируют клинику печеночной энцефалопатии, но существенным недостатком антибактериальной терапии является ограниченная продолжительность курсов (5-7 дней).

Препаратом выбора при печеночной энцефалопатии является лактулоза – синтетический дисахарид. Слизистая оболочка кишечника не содержит ферменты, расщепляющие лактулозу, поэтому, принятая перорально, она достигает слепой кишки, в которой расщепляется бактериями с образованием преимущественно молочной кислоты. Лактулоза подавляет рост

механизма их действия могут усиливать симптоматику ПЭ. Еще одним характерным признаком всех исследований является их низкое методологическое качество. Применение подобных препаратов создает серьезную этическую проблему: лечение пациентов проводится медикаментозными средствами с недоказанным эффектом. Такие лечебные вмешательства так существенно затрудняют последующее лечение и ухудшают жизненный прогноз пациентов.

### **ПРОГНОЗ**

Длительность жизни свыше 5 лет с момента установления диагноза отмечается у 60% больных алкогольным циррозом печени, у больных вирусным циррозом - у 30%. При первичном билиарном циррозе печени длительность жизни составляет 5-15 лет. Весьма заметно влияет на прогноз степень компенсации заболевания. Примерно половина больных с компенсированным циррозом живет более 7 лет. При развитии асцита лишь четвертая часть больных переживает 1 год. Еще более неблагоприятное прогностическое значение имеет энцефалопатия, при которой больные в большинстве случаев умирают в течение ближайшего года. Основные причины смерти - печеночная кома (40-60%) и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (20-40%), прочие причины - рак печени, интеркуррентные инфекции, гепаторенальный синдром.

### Литература

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2018. - 754 с.
1. Ивашкин, В.Т., Маевская, М.В. Лечение осложненных цирроза печени/ Методические рекомендации для врачей. - М.: Литтерра, 2011.-216 с.
2. Бакулин, И.Г., Винницкая, Е.В. Профилактика и лечение некоторых осложнений цирроза печени // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. Спецвыпуск.- 2017.- № 7.- С.8-16
3. Винницкая, Е.В. Спонтанный бактериальный перитонит.-М.: Медпрактика, 2017.- 211 с.
4. Диагностика и лечение пациентов с вирусными гепатитами В и С (проект протокола)// Под ред. В.Т.Ивашкина.- М., 2010.- 56 с.
5. O Shea, R.S., Dasarathy, S. Alcohol liver diseases // Hepatology.- 2018.- vol. 51, 1.-P.307-328
6. EASL clinical practice guadelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis// Hepatology.- 2017.- vol. 53, 3.-P.397-417
7. Hiremath, S.B. Srinivas, L.D. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome a meta-analysis // Indian J.Pharmacol.- 2018.- vol.45, 1.- P. 54-60