

На правах рукописи



Левина Оксана Николаевна

**Обоснование персонифицированного мультидисциплинарного подхода
в лечении декомпенсированного цирроза печени**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Павлов Чавдар Савов

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Шабунин Алексей Васильевич

Официальные оппоненты:

Ильченко Людмила Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, профессор кафедры

Успенский Юрий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана, заведующий кафедрой

Павлов Александр Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, заместитель начальника (по медицинской части)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» февраля 2026г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Распространенность хронических заболеваний печени в мире растет: по данным Всемирной организации здравоохранения смертность от цирроза печени (ЦП) в мире в 2016 г. составила 40,3 человек на 100 000 населения. В России патология печени занимает ведущее место в структуре причин гастроэнтерологической смертности. Показатели летальности от ЦП различной этиологии составили в Москве в 2015–2017 гг. 12,1–19,5 человека на 100 000 населения, абсолютное значение умерших в 2017 г. составило 4 893 человека, а внутрибольничная летальность от ЦП превышает общегоспитальную в 7,2 раза. В настоящее время трансплантация печени является единственным методом лечения терминальной стадии заболеваний печени, однако она ограничена дефицитом донорских органов, количество которых не соответствует растущему числу пациентов, нуждающихся в трансплантации печени. С 2011 по 2017 гг. потребность в трансплантации печени во Франции возросла на 24%, то есть 2,4 новых потенциальных реципиентов на один трансплантат. В 2018 г. в США в листе ожидания состояли 11 844 человека, выполнено было 8 250 вмешательств. По данным Национального регистра, в Российской Федерации в 2019 г. было зарегистрировано 1 830 пациентов, требующих трансплантации печени, против 505 выполненных операций. Более того, трансплантация печени требует предоперационной подготовки и долгосрочного планирования, а смертность на этапе листа ожидания достигает 71,3%.

Существует очевидная потребность в разработке новых методов и подходов к лечению хронических заболеваний печени, которые либо станут эффективной альтернативой трансплантации печени и уменьшат долю пациентов, нуждающихся в трансплантации, либо позволят улучшить качество жизни на этапе листа ожидания донорского органа.

Степень разработанности темы исследования

В течение последних десятилетий основной акцент в лечении ЦП был направлен на поиск и внедрение в клиническую практику этиотропной и/или противовирусной терапии, которая в первую очередь способна предотвратить процесс фиброза, снизить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и в ряде случаев привести к рекомпенсации ЦП. Однако при наличии сформированного ЦП подходы к лечению сводятся преимущественно к проведению симптоматической терапии: остановке кровотечения из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода или желудка, проведению диуретической терапии и/или дренированию резистентного

асцита, использованию экстракорпоральных методов лечения гепатоцеллюлярной недостаточности (ГЦН). Широкое применение получили консенсус по лечению портальной гипертензии (ПГ) Baveno VII, обновленный в 2021 г., клиническое руководство по коррекции асцита, спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома (ГРС) European Association for the Study of the Liver (EASL) 2010 г., однако отсутствуют комплексные алгоритмы ведения пациентов, определяющие приоритетные цели и позволяющие не только купировать текущее осложнение, но и предотвратить дальнейшую декомпенсацию ЦП.

Совершенствование методов коррекции ГЦН началось с 70-х годов прошлого столетия, когда в широкую практику вошли эфферентные методы терапии – диализно-фильтрационные методы (гемодиализ, ультрафильтрация, гемодиофильтрация, каскадный диализ) и молекулярные абсорбирующие рециркулирующие системы (molecular adsorbent recirculating system), позволяющие эффективно удалять из крови или плазмы эндотоксины, однако не приводящие к регенерации ткани печени. В течение 30 лет ведется поиск методов, позволяющих увеличить массу действующей печеночной ткани с применением клеточных технологий, которые на первых этапах включали «би искусственную печень» – с введением взвеси здоровых донорских гепатоцитов при сеансах экстракорпоральной перфузии; в последующем был предложен способ культивирования гепатоцитов на микроносителях, при изучении которого было установлено, что применение экстракорпоральных методов сопряжено с потерей эффективности клеточного компонента. Активный поиск технологий, позволяющих применять для регенерации печени стволовые клетки, ведется с 2007 г., когда С. Kordes et al. впервые продемонстрировали, что резидентной клеткой печени может являться популяция стеллатных клеток. Несмотря на противоречивые результаты доклинических этапов, было проведено множество клинических исследований терапии стволовыми клетками костного мозга, которые в настоящий момент были ориентированы преимущественно на оценку осуществимости и безопасности, однако практически не оценивали эффективность методик в отсроченном периоде.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать концепцию персонифицированного мультидисциплинарного подхода к лечению больных с осложненным течением цирроза печени с применением гастроэнтерологических, хирургических и клеточных технологий.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ лечения пациентов с осложненным течением цирроза печени с оценкой непосредственных и отдаленных результатов.

2. Провести оценку клинико-инструментальных и лабораторных данных и определить значимые факторы неблагоприятного исхода (сокращение периода компенсации и летальности).

3. Разработать комплексный мультидисциплинарный подход при лечении пациентов с преобладанием симптомов портальной гипертензии.

4. Разработать комплексный мультидисциплинарный подход при лечении пациентов с преобладанием асцитического синдрома.

5. Разработать методику стимуляции костного мозга для выделения моноклеарных стволовых клеток из периферической крови у больных с циррозом печени.

6. Обосновать показания и провести оценку эффективности и безопасности метода интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга для коррекции гепатоцеллюлярной недостаточности у пациентов с циррозом печени.

7. Разработать мультидисциплинарный персонифицированный алгоритм ведения пациентов с осложненным течением цирроза печени на различных этапах оказания стационарной медицинской помощи.

Научная новизна

Впервые оценена прогностическая значимость различных клинико-инструментальных и лабораторных параметров манифестации ЦП с последующим определением факторов, требующих коррекции в приоритетном порядке.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности различных подходов коррекции тромбоцитопении у пациентов с ЦП.

Впервые разработана методика стимуляции клеток аутологичного костного мозга у пациентов с ЦП и гиперспленизмом.

Впервые продемонстрирована эффективность регенераторной терапии моноклеарными клетками аутологичного костного мозга при ЦП с применением моноклеаров периферической крови на различных этапах наблюдения.

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику эффективный комплексный персонифицированный алгоритм ведения пациентов с осложненным течением ЦП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформулирована новая научная идея персонифицированного подхода к лечению больных ЦП, обогащающая научную концепцию ведения данной группы пациентов. Исследование предлагает возможности применения алгоритмизированного подхода к лечению терминальных

стадий поражения печени, разработанного на основании проведенного математического анализа, позволившего определить вклад основных патологических синдромов в прогноз заболевания с последующим построением дерева решений. В работе подробно рассмотрены различные методы коррекции проявлений ЦП и проведен сравнительный анализ их эффективности. В основе предложенного алгоритма лежит научная идея персонифицированного выбора оптимальной методики коррекции состояния на основании определения ведущего патологического синдрома. И сама работа, и представленный в ней алгоритм представляют возможность без труда ориентироваться в различных способах коррекции ПГ, тромбоцитопении, отечно-асцитического синдрома и ГЦН, позволяют в короткие сроки выбрать оптимальный способ и сформировать план лечения. Разработанный алгоритм является достоверным и информативным инструментом, позволяющим сократить время принятия решения при максимально активном подходе к коррекции тяжелых осложнений ЦП и может быть рекомендован к внедрению в повседневную клиническую практику многопрофильных стационаров.

В работе впервые подробно обоснован метод коррекции ГЦН с использованием клеточной терапии, с применением олигопотентных стволовых клеток, разработана и внедрена в клиническую практику методика стимуляции гемопоэтических клеток у больных ЦП, интрапортального введения моноклеарных клеток (МНК) и дальнейшего ведения пациентов, продемонстрирован позитивный результат представленной терапии на различных этапах наблюдения.

Результаты диссертационной работы способствуют снижению летальности и увеличению длительности периода компенсации при циррозе печени и могут быть рекомендованы для создания клинических рекомендаций, практического применения в работе многопрофильных стационаров.

Практическая значимость диссертационной работы подтверждаются патентами «Способ трехэтапного мини-инвазивного лечения осложнений цирроза печени» (Патент на изобретение RU 2816786 C1, заявл. 18.08.2023; опубл. 05.04.2024), «Способ регенеративной клеточной терапии для лечения гепатоцеллюлярной недостаточности при циррозе печени» (Патент на изобретение RU 2822653 C1, заявл. 18.08.2023; опубл. 11.07.2024), «Способ комплексного лечения осложнений цирроза печени через один хирургический доступ» (Патент на изобретение RU 2838304 C1, заявл. 24.07.2024; опубл. 14.04.2025).

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках клинического исследования на базе отделений гепатопанкреатогастроэнтерологии № 57, отделения трансплантации органов и тканей человека № 20 ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ (ранее – ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ). До начала исследования пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В соответствии с критериями включения, невключения и исключения в научно-исследовательскую работу были включены пациенты (391 человек), проходившие стационарное лечение с 2018 по 2023 гг., разделенные на несколько протоколов, согласно ведущему клиническому признаку декомпенсации ЦП. Протоколы наблюдения включали клиническую, лабораторную, морфологическую и статистическую части исследования. Согласно дизайну исследования, пациентам были выполнены стандартные лабораторные, инструментальные, а также специфические лабораторные и функциональные методы исследования

в установленные сроки. После завершения сбора информации была сформирована база данных и проведен статистический анализ, соответствующий поставленным цели и задачам исследования.

Протокол проведения научного исследования был одобрен независимым этическим комитетом при ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ № 4 от 27 января 2025 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми прогностическими факторами, влияющими на длительность компенсации и летальность у больных с циррозом печени, являются рецидивирующее расширение варикозных вен пищевода и желудка, кровотечения из них и повторяющиеся эпизоды резистентного асцита. Эти состояния требуют применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования с целью избежать последующей декомпенсации состояния.

2. Разработанная, научно обоснованная и внедренная в клиническую практику методика интрапортального введения культуры CD34+ клеток позволяет достоверно снизить клинические проявления печеночной недостаточности на протяжении года последующего наблюдения, уменьшить признаки воспаления и фиброза в ткани печени.

3. Комплексный персонифицированный подход к лечению цирроза печени, заключающийся в применении поэтапного алгоритма ведения пациентов с осложненным течением цирроза печени, позволяет достоверно снизить летальность и увеличить длительность периода компенсации у больных с терминальными стадиями поражения печени.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, пунктам 7 «Лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения» и 11 «Заболевания печени и билиарной системы» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа решает проблему персонифицированного лечения больных ЦП посредством применения методики клеточной терапии и определения оптимальной траектории ведения больных с терминальным поражением печени путем использования комплексного мультидисциплинарного лечебно-диагностического алгоритма. Значимость результатов исследования обеспечивается репрезентативным и достаточным объемом выборки (391 пациент с ЦП), многообразием лечебных и диагностических методов, статистической значимостью полученных результатов.

Основные положения диссертационного исследования доложены на:

- Всероссийской конференции с международным участием «Терапевтический форум Боткинской больницы «Актуальные вопросы диагностики и лечения осложнений цирроза печени» (г. Москва, 26 мая 2023);
- конференции «Актуальные аспекты хронических гепатитов В и С в клинической практике» (г. Москва, 27 июля 2023; 26 июля 2024);
- 49 научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии «Гастроэнтерология: настоящее и будущее» (г. Москва, 2–4 марта 2023);
- IV Международном конгрессе, посвященном Всемирному дню борьбы с ожирением (г. Москва, 28 февраля 2024);
- 50 юбилейной научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии «Гастроэнтерология: настоящее и будущее» (г. Москва, 29 февраля – 1 марта 2024).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании ученого совета ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ и кафедры терапии Института последипломного образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 6 от 4 сентября 2025 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отделения гепатопанкреатогастроэнтерологии № 57, отделения терапии № 2, отделения трансплантации органов и тканей человека № 20, отделений экстренной хирургии № 75 и экстренной хирургии № 76 ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя в науку заключается в обосновании комплексного алгоритма персонализированного подхода к лечению терминальных стадий заболеваний печени, разработке и внедрении в клиническую практику методики клеточной терапии в лечении ЦП и прослеживается на всех этапах исследовательской работы – анализе научной отечественной и зарубежной литературы, обосновании актуальности темы и степени ее разработанности, разработке идеи научной работы, формулировке цели, задач, выборе методологического подхода и наборе клинических данных. Автором самостоятельно выполнена большая часть работы: проведено лечение 391 больного с ЦП, наблюдение за ними в динамике. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования. Доля участия автора в сборе и накоплении материала – 90%, в обработке материала – 80%, в обобщении и анализе результатов исследования – 100%.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 21 печатная работа, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 3 иные публикации; 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 3 патента на изобретение; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ; 1 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 183 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений методов исследования и лечения, 4 глав результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 61 рисунком. Список литературы состоит из 267 источников (50 – отечественных, 117 – иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика групп больных. В диссертационное исследование вошел 391 пациент, проходивший стационарное лечение с 2018 по 2023 гг. в ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, разделенный на несколько протоколов, согласно ведущему клиническому признаку декомпенсации ЦП.

Для выявления прогностически значимых признаков течения ЦП на первом этапе было проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование, в которое вошел 91 пациент, госпитализированный в период с 2018 по 2020 гг., отказавшийся от включения в лист ожидания трансплантации печени, при условии возможности соблюдения точек контроля лабораторных показателей в день обращения, через 14 дней, а также возможности оценки данных через 30, 90 дней и 1 год. Из исследования исключали пациентов с признаками острого алкогольного гепатита, продолженным употреблением алкоголя. Больные группы сравнения были разделены на несколько клинических протоколов: пациенты с преобладанием признаков ПГ, асцитического синдрома и острой на фоне хронической печеночной недостаточности (Рисунок 1).

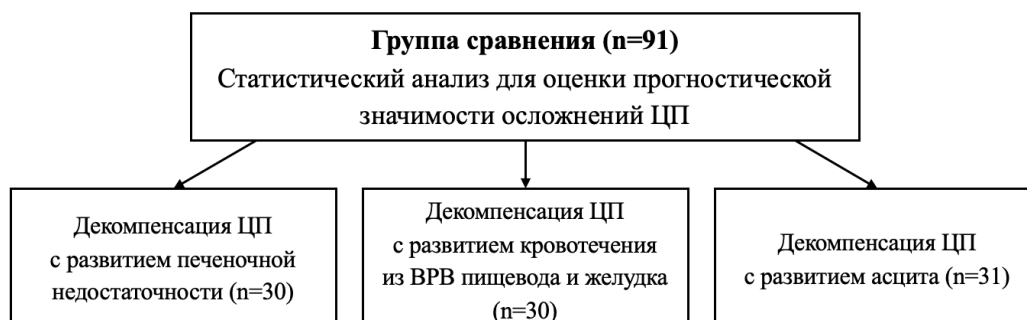


Рисунок 1 – Группа сравнения

После оценки прогностической значимости различных клинических проявлений ЦП, начато проспективное исследование, в которое были включены 300 человек, 182 мужчины и 118 женщин, средний возраст которых составил $49,55 \pm 8,38$ лет.

Для оценки эффективности лечения пациентов с декомпенсированной ПГ на фоне ЦП нами было проведено рандомизированное одноцентровое исследование, в которое вошли 150 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ с 2020 по 2023 гг. Критериями включения в группу исследования были: кровотечение из ВРВ пищевода при поступлении, варикозные вены пищевода и желудка 2–3 степени, рецидивирующие кровотечения из ВРВ пищевода в анамнезе, спленомегалия (площадь селезенки более 60 см^2) с признаками гиперспленизма (тромбоцитопения, тромбоцитопения в сочетании с лейкопенией). Критериями невключения были: высокая гипербилирубинемия при поступлении (более 100 мкмоль/л), признаки резистентного асцита при поступлении. Пациенты были разделены на группы согласно локализации ВРВ пищевода, частоте кровотечений из ВРВ, наличию тромбоцитопении и лейкопении и показаний к частичной эмболизации артерий селезенки (ЧЭАС): группа 1.1 – ВРВ пищевода, группа 1.2 – ВРВ пищевода и желудка, группа 1.3 – тромбоцитопения, ассоциированная с гиперспленизмом, с признаками геморрагического синдрома на фоне терапии элтромбопагом, группа 1.4 – тромбоцитопения, ассоциированная с гиперспленизмом, с признаками геморрагического синдрома с применением ЧЭАС (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Оценка эффективности различных подходов к коррекции ПГ

Для определения эффективности лечения у пациентов группы 1 оценивали наличие рецидива ВРВ пищевода и/или кровотечения из них через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев, динамику уровня по шкале оценки тяжести заболеваний печени (model for end-stage liver disease, MELD). В группе 1.1 и 1.2 признаками компенсации также являлось отсутствие рецидива ВРВ пищевода и/или желудка, отсутствие кровотечений и отсутствие нарастания печеночной недостаточности, кроме того оценивали наличие или отсутствие осложнений после проведения

инвазивного вмешательства. Для определения динамики состояния проводились компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием через 1 месяц после вмешательства, контроль эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и уровня MELD-На через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев. При оценке эффективности лечения в группах 1.3 и 1.4 контрольными показателями были уровень тромбоцитов и MELD-На через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев, а также наличие или отсутствие осложнений после проведенного вмешательства. Кроме того, оценивалась летальность в группах наблюдения через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев.

Для оценки эффективности лечения пациентов с резистентным асцитом на фоне ЦП было проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое вошли 92 пациента, госпитализированных в ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ с 2020 по 2023 гг. Критериями включения были: наличие асцита, ассоциированного с ЦП, напряженного и/или резистентного к диуретической терапии; критериями невключения были: наличие параканкрозного асцита и/или канцероматоза брюшины, наличие хронической застойной сердечной недостаточности, наличие острого алкогольного/токсического гепатита, наличие синдрома нижней полой вены, веноокклюзионной болезни печени и тромбоза внутривенных вен. Пациенты были разделены на 3 группы: группа 2.1 – проводилась коррекция дефицита сывороточного альбумина, диуретическая терапия возрастающими дозами петлевых диуретиков (фуросемид до 200 мг/сут.) и спиронолактона (до 300 мг/сут.), группа 2.2 – трансъюгулярное портосистемное шунтирование (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS), группа 2.3 – комплексная терапия терлипрессином 1000 мкг/сут. внутривенно, возрастающими дозами петлевых диуретиков (фуросемид до 200 мг/сут.) (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Оценка эффективности различных подходов к коррекции асцитического синдрома

Во всех группах наблюдения проводилась антибактериальная терапия, при наличии положительной культуры при исследовании асцитической жидкости – согласно спектру чувствительности, при отсутствии роста и наличии признаков ГРС – препаратом первой линии были цефалоспорины 3 поколения с β -лактамазной активностью, при наличии показаний

проводилось дренирование брюшной полости с постепенной (не более 6 литров в сутки) эвакуацией жидкости.

Для оценки эффективности лечения пациентов с печеночной недостаточностью на фоне ЦП, после получения заключения Локального этического комитета при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 15 от 16.11.2021), нами было начато проспективное одноцентровое исследование интрапортального введения МНК аутологичного костного мозга, в которое вошли 38 пациентов, госпитализированных в стационар с 2021 по 2023 гг. Критериями включения были наличие признаков острой на фоне хронической, или хронической недостаточности, ассоциированной с декомпенсацией ЦП, отказ от алкоголя в течение 6 месяцев и более, подписание добровольного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения были: острый алкогольный гепатит, фульминантная печеночная недостаточность любой этиологии, опухолевое и/или метастатическое поражение печени, онкологическое заболевание в анамнезе в течение ближайших 5 лет, скорость клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин, тромбоз ствола воротной вены без признаков реканализации, активное инфекционное заболевание, сепсис, печеночная энцефалопатия (ПЭ) 4 стадии по West-Haven (кома), некоррегируемая коагулопатия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, непереносимость йодсодержащих контрастных препаратов, отказ пациента от участия в клиническом исследовании, невозможность проведения динамического наблюдения, декомпенсация сопутствующих заболеваний. Обязательным техническим условием для проведения интрапортального введения стволовых клеток было наличие ультразвукового «акустического окна» для пункции воротной вены. Одноцентровое рандомизированное проспективное сравнительное исследование проводилось с 19 ноября 2021 г., дата включения последнего пациента 15 декабря 2023 г. Дата окончания исследования 31 января 2024 г. Наблюдение за пациентами продолжалось до 12 месяцев. Основные данные из историй болезни фиксировались в индивидуальной регистрационной карте. Были сформированы 3 группы пациентов для оценки эффективности различных подходов к лечению печеночной недостаточности: группа 3.1 – проводилась консервативная терапия, включающая коррекцию дефицита альбумина, коагулопатии, гипербилирубинемии, группа 3.2 – включены в программу интрапортального введения МНК аутологичного костного мозга, однако в связи с отсутствием достаточного количества CD34+ клеток в периферической крови, оценены изолированно эффекты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), группа 3.3 – интрапортальное введение МНК аутологичного костного мозга (Рисунок 4).

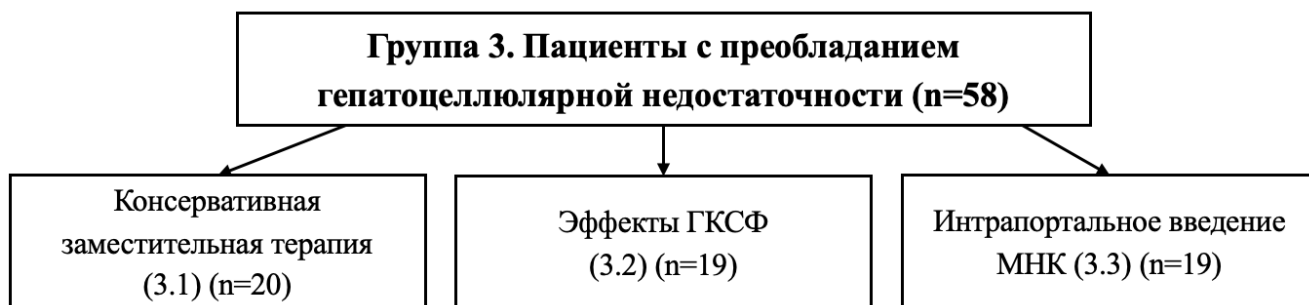


Рисунок 4 – Оценка эффективности интрапортального введения МНК аутологичного костного мозга для коррекции ГЦН

Для проведения клеточной терапии на первом этапе проводилось введение ГКСФ в дозе 10–20 мкг/кг в течение 4–6 суток с последующим исследованием периферической крови и оценкой концентрации CD34+ клеток методом цитометрического и иммунофлуориметрического анализа. При мобилизации более 15 млн/мл целесообразен аферез клеток (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Аферез стволовых клеток аутологичного костного мозга с применением гравитационного сепаратора Spectra Optia

Согласно критериям включения, введение ГКСФ с целью мобилизации МНК начато в 38 случаях. У 19 наблюдаемых не определялось достаточного количества МНК периферической крови, таким образом была сформирована группа наблюдения для оценки эффектов ГКСФ у пациентов с ЦП.

Вторым этапом в условиях отделения трансплантации костного мозга проводился аферез CD34+ клеток из периферической крови с помощью гравитационного сепаратора Spectra Optia с последующей шоковой заморозкой. Затем, на третьем этапе в условиях рентгеноперационной под местной анестезией под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) производилась пункция и катетеризация ветви воротной вены и выполнялось введение МНК (Рисунок 6).

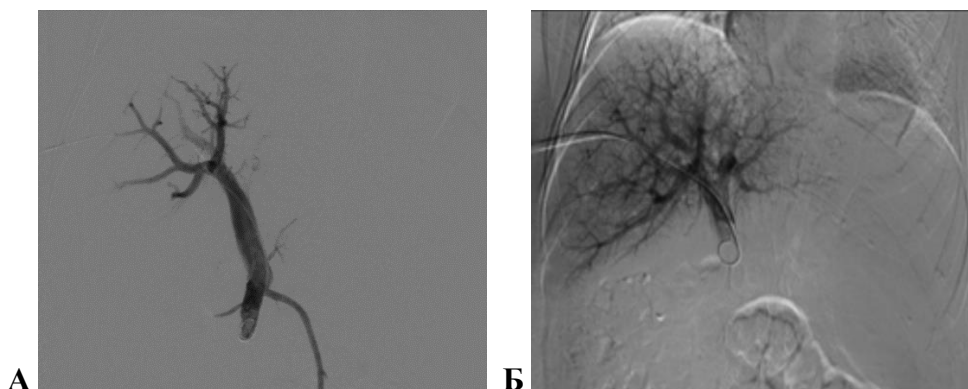


Рисунок 6 – А: пункция ветви воротной вены под ультразвуковым и рентгенологическим контролем; Б: контрольная портография после установки катетера в стволе воротной вены

Пациенту на 3–6 часов рекомендовался постельный режим. На следующие сутки после контрольного УЗИ для исключения гематом в паренхиме печени и околопеченочном пространстве и тромбоза в системе воротной вены, при условии неосложненного послеоперационного периода, проводилась выписка из стационара. Контрольные визиты проводились на 10, 20, 30, 60 дни после операции с оценкой динамики показателей синтетической функции печени. Для этого определялись концентрация аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, общего билирубина и его фракций, общего белка и его фракций, мочевины и креатинина в сыворотке крови, а также кислотно-щелочное состояние при необходимости.

Учитывая ведущее значение патоморфологических и ультраструктурных изменений в развитии ЦП, нами были проведены гистологические и иммуногистохимические исследования ткани печени, выраженности фиброза и воспаления в группе пациентов после проведения интрапортального введения МНК: в исследование включено 19 пациентов, которым выполнено интрапортальное введение МНК аутологичного костного мозга с 2021 по 2023 гг.

Морфологическую структуру исследовали перед введением МНК и через 2 месяца после вмешательства, что позволило оценить динамику, характер и выраженность морфологических изменений.

Для оценки активности гепатита и стадии фиброза применяли шкалу METAVIR (meta-analysis of histological data in viral hepatitis), основанную на оценке активности воспаления и фиброза в изучаемом биоптате. Данная классификация предусматривает четыре степени активности (A0–A3) гепатита и четыре стадии фиброза (F1–F4).

При гистологическом исследовании соблюдали максимальную стандартизацию всех подготовительных и аналитических этапов с использованием линейки роботизированного оборудования (Microm International GmbH, Германия). Срезы для гистологического исследования толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Описательное исследование гистологических препаратов выполняли под микроскопом Axio Scope A1 (Carl

Zeiss Microimaging GmbH, Германия). Основная часть морфологического исследования выполнена после создания электронной галереи изображений с помощью полуавтоматического сканера микропрепаратов Panoramic® Flash Desk Dx (3DHISTOTECH, Венгрия), что позволяло максимально стандартизовать режимы морфометрического исследования. Использовалось увеличение сканирующего объектива x20.

Для оценки динамики воспаления и активности Купферовских клеток проводилось иммуногистохимическое исследование с применением CD68+-связанного с лизосомами трансмембранного гликопротеина с последующим подсчетом количества позитивных макрофагов.

Методы исследования и лечения. Выполнялся общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови и резус-фактор, анализ крови на онкомаркеры, анализ на антитела к *Tr. pallidum*, поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и вирусу иммунодефицита человека. Были установлены жесткие точки контроля лабораторных показателей у всех наблюдаемых проспективного исследования – в день обращения, через 14 дней, через 30, 60 и 90 дней, 1 год. При наличии клинических показаний лабораторный контроль проводился с необходимой частотой.

В комплекс инструментального диагностического ряда входили: рентгенография органов грудной клетки с использованием аппарата GE Definium 5000, УЗИ органов брюшной полости (УЗ-сканер цветной универсальный высшего класса (General Electric, США)), при выявлении признаков билиарной гипертензии – магнитно-резонансная холангиопанкреатография (томограф GE Signa Excite 1,5T), ЭГДС, обязательным диагностическим методом при отсутствии аллергической реакции на йод являлась КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием на аппаратах Aquilion (Canon, Япония) и GE Revolution 2 (GE Healthcare, США) с толщиной слоя 1,0 мм нативно и после внутривенного болюсного введения 100 мл Омнипак-350. Параметрами, включенными в оценку в настоящей работе, были размеры печени, диаметр воротной вены, селезеночной вены, наличие и степень спленомегалии. Увеличение размеров селезенки оценивали по степеням: первая степень – незначительное выступание органа из-под ребер, вторая – селезенка занимает 1/3 брюшной полости, третья степень – селезенка занимает половину брюшной полости, при четвертой – почти всю брюшную полость. Спленомегалия первой степени отмечалась у 53% пациентов, второй степени – у 32%, третьей степени – у 3%, не пальпировалась селезенка у 12% наблюдавшихся. Тромбоз портальной системы рассматривали как фактор, влияющий на возможность проведения портосистемного шунтирования и/или трансплантации печени. Контроль КТ органов брюшной полости выполнялся каждые 6 месяцев в течение периода наблюдения, при отсутствии признаков тромбоза воротной вены, при тромбозе воротной вены и проведении антикоагулянтной терапии

– каждые 3 месяца, поскольку данный параметр являлся фактором, ограничивающим проведение шунтирующих вмешательств.

Всем пациентам, включенным в проспективное исследование, как и пациентам группы сравнения, проводилась терапия согласно клиническим рекомендациям, опубликованным на сайте рубрикатора клинических рекомендаций (<https://cr.minzdrav.gov.ru>). Составляющими консервативной терапии на этапе стационара были: инфузионно-корректирующая, трансфузионная, антибактериальная, антисекреторная, симптоматическая терапия, введение компонентов крови при наличии показаний.

При оценке эффективности лечения пациентов с осложненным ЦП основным показателем являлась выживаемость в течение года. Для объективизации выбранного нами подхода лечения пациентов с осложненным ЦП были использованы жесткие точки контроля лабораторных показателей у всех наблюдаемых проспективного исследования – в день обращения, через 14 дней, через 30, 90 дней и 1 год, показатель частоты эпизодов декомпенсации, который расценивали как нарастание уровня MELD на 3 и более балла и класса Чайлд-Пью-Таркотт на 2 и более баллов, показатель летальности и длительности компенсации.

Статистический анализ. Репрезентативная выборка, достаточная для анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения, длительность периода наблюдения за больными, анализ исходов наряду с применением адекватных методов статистической обработки данных свидетельствуют о сопоставимости и статистической значимости полученных результатов. Достоверность результатов исследования обеспечивалась также применением адекватных инструментов статистического анализа и визуализации данных (среда для статистических вычислений Statistica). Для сравнения групп количественные данные проверялись на нормальность распределения и в зависимости от результата использовались тесты Манна-Уитни или критерий Стьюдента; для сравнения малых групп использовались методы непараметрической статистики (метод Пирсона, тест χ^2), для выявления предикторов развития осложнений – однофакторные регрессионные модели, для выявления предикторов прогрессирования – однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса. Анализ выживаемости проведен с применением метода Каплана–Мейера с использованием тестов Бреслоу и Тарон-Уэр. С целью создания алгоритма лечения больных с осложненным ЦП была проведена сегментация групп, с последующей стратификацией групп высокого и низкого риска, с последующей идентификацией взаимодействий и построением формальной параметрической модели (дерева решений).

Результаты ретроспективного исследования

Выявление причин неблагоприятных исходов у пациентов с осложненным течением цирроза печени в группе сравнения. Для выявления прогностически значимых факторов пациенты группы сравнения были разделены согласно преобладающим клиническим синдромам. Средний возраст пациентов группы сравнения составил $50,49 \pm 8,84$ лет, отмечалось преобладание мужчин, которые составили 67% (61 человек). Уровень MELD-Na в группе был $13,19 \pm 3,754$, со значительной гетерогенностью в подгруппах печеночной недостаточности, кровотечений из ВРВ пищевода и асцита. Длительность компенсации после проведенного стационарного лечения на фоне антибактериальной терапии была в среднем около полугода ($25,3 \pm 17,09$ недель), а летальность в течение года составила 36,3% (33 случая). Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с различными проявлениями ЦП, группа сравнения (n=91)

Признак	ПГ	ГЦН	Асцит
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	$51,4 \pm 8,8$	$50,23 \pm 9,9$	$49,8 \pm 7,5$
Пол, м/ж	18/12	19/11	24/7
MELD-Na, баллы ($M \pm \sigma$)	$9,9 \pm 3,2$	$15,9 \pm 3,75$	$13,45 \pm 3,2$
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы ($M \pm \sigma$)	$8,77 \pm 0,97$	$9,3 \pm 0,99$	$9,97 \pm 1,04$
Длительность периода компенсации после стационарного лечения, недели ($M \pm \sigma$)	$27,2 \pm 17,1$	$27,63 \pm 15,03$	$21,16 \pm 14,3$
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	11 (36,7%)	9 (30%)	13 (41,9%)

При сравнительном анализе клинического развития ЦП у пациентов с различными проявлениями декомпенсации ЦП, установлено, что наиболее тяжелое течение было выявлено в группе с асцитическим синдромом или кровотечениями из ВРВ пищевода, в то же время группа с острой на фоне хронической печеночной недостаточностью и более высоким показателем MELD-Na на фоне адекватной терапии характеризовалась более продолжительным сроком устойчивого клинического состояния и лучшей выживаемостью.

При сравнительной оценке длительности компенсации у пациентов с ЦП, самая высокая отмечалась в группе пациентов с печеночной недостаточностью ($27,63 \pm 15,03$ недели). Самый короткий период компенсации отмечался среди пациентов с преобладанием асцитического синдрома ($21,16 \pm 14,3$) недели, у 16 пациентов данной группы (51,6%) необходимость в повторной госпитализации возникала в течение 12 недель (3 мес.) после выписки из стационара для проведения повторного дренирования брюшной полости. Поводом для повторной

госпитализации у больных с преобладанием ПГ в 76,7% был рецидив кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка. У пациентов с ГЦН поводом для повторной госпитализации в 20 случаях (66,6%) явилось нарастание желтухи (уровень билирубина сыворотки более 60 мкмоль/л), у остальных больных преобладала гипоальбуминемия с нарастанием отечного синдрома.

Наиболее высокая летальность (41,9%) отмечалась у пациентов с преобладанием асцитического синдрома, во всех случаях была ассоциирована с нарастанием асцита, развитием спонтанного бактериального перитонита и ГРС, в 7 случаях (22,5%) потребовавших проведения гемодиализа и ультрафильтрации в связи с развитием анурии и гиперкалиемии. В группе с преобладанием ПГ летальность составила 36,7% (11 человек), она была ассоциирована с повторными кровотечениями из ВРВ пищевода и/или желудка. Среди больных с признаками декомпенсации печеночной недостаточности в 5 случаях летальный исход был связан со значительным нарастанием уровня билирубина (более 500 мкмоль/л), потребовавшем проведения экстракорпоральных методов лечения, в 4 случая причиной смерти стало прогрессирование гипопроотеинемии и коагулопатии, с развитием отечно-асцитического синдрома и развитием полиорганной недостаточности.

У пациентов с асцитом максимальное накопление летальности отмечалось в течение 3 месяцев наблюдения, в группах с преобладанием ПГ и печеночной недостаточности максимальное накопление летальных исходов отмечено к 6 месяцам наблюдения (Рисунок 7), а при двустороннем корреляционном анализе с применением критерия Пирсона получена достоверная обратная взаимосвязь неблагоприятного исхода и рецидива ВРВ пищевода и желудка (-0,019) и близкая к достоверной корреляция между летальным исходом и потребностью в повторном дренировании асцита в течение года (-0,058).

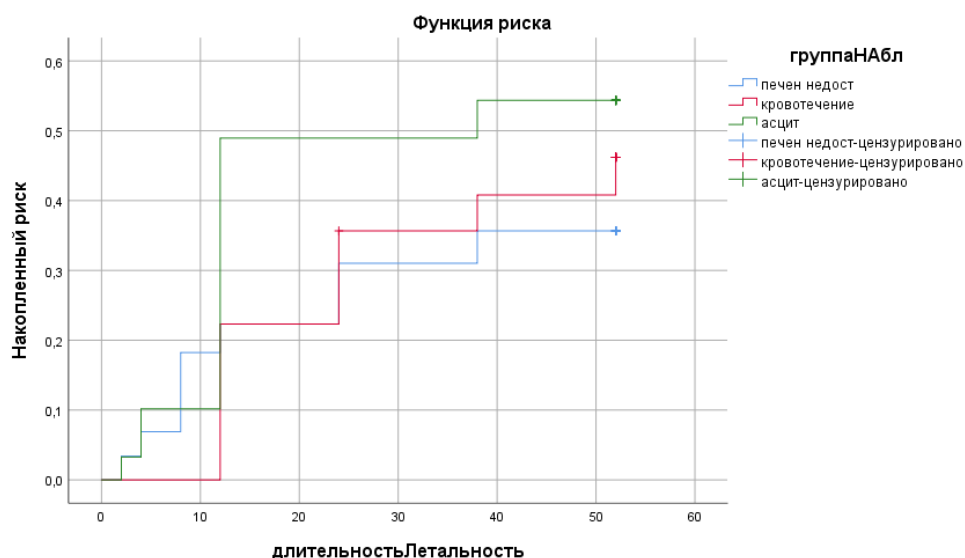


Рисунок 7 – Сравнительные показатели летальности у пациентов с ПГ, ГЦН и асцитом

Таким образом, рецидивирующий асцит и наличие ВРВ с состоявшимися кровотечениями необходимо рассматривать в качестве показаний к активной тактике коррекции ПГ, выполнению TIPS и приоритетному проведению трансплантации печени.

**Оценка эффективности мультидисциплинарного персонифицированного подхода
у пациентов с осложненным течением цирроза печени**

Оценка эффективности мультидисциплинарного персонифицированного подхода у пациентов с преобладанием ПГ. Для коррекции ПГ и ассоциированных осложнений были выделены группы, согласно локализации ВРВ пищевода, и, соответственно, возможностям коррекции, наличию цитопении и показаний к инвазивным методам лечения и лекарственной терапии. Характеристика пациентов представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов с декомпенсированной ПГ

Характеристики групп	1.1	1.2	1.3	1.4
Число пациентов	93	47	28	31
Пол, м/ж	57/36	36/11	15/13	17/14
MELD-На, баллы (M±σ)	11,56±3,087	11,1±2,78	11,45±2,22	12,45±3,46
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы (M±σ)	9,2±1,59	9,2±1,62	9,6±1,72	10,3±1,991
Лигирование ВРВ пищевода в анамнезе, n (%)	62 (66,7%)	13 (27,7%)	13 (46,4%)	7 (22,6%)
Лигирование ВРВ пищевода в исследовании, n (%)	78 (83,9%)	-	-	3 (9,7%)
TIPS, n (%)	41 (44,1%)	41 (87,2%)	-	8 (25,8%)
BRTO, n (%)	-	6 (12,8%)	-	-
ЧЭАС, n (%)	19 (20,4%)	12 (25,5%)	-	31 (100%)
Рецидив кровотечения в течение периода наблюдения, n (%)	17 (18,3%)	3 (6,4%)	1 (3,6%)	1 (3,2%)
Несостоятельность TIPS, n (%)	3 (3,2%)	3 (6,4%)	-	1 (3,2%)
Тромбоз воротной вены, n (%)	4 (4,3%)	-	-	1 (3,2%)
Длительность периода компенсации после стационарного лечения по MELD-На и рецидив кровотечения, недели (M±σ)	44,8±12,4	44,3±15,1	6±1,2	50,35±9,1
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	2 (2,1%)	4 (8,5%)	0	1 (3,22%)
Примечание: BRTO – balloon-occluded retrograde transvenous obliteration				

В группу 1.1 (ВРВ пищевода) были включены 93 пациента, 57 мужчин и 36 женщин в возрасте от 38 до 67 лет, средний возраст составил $49,2 \pm 10,7$ лет. Кровотечение в анамнезе было у 70 пациентов (75,3%). При поступлении по данным эндоскопического исследования у 15 больных (16,1%) выявлены ВРВ пищевода 1 ст., у всех пациентов данной группы в анамнезе отмечены кровотечения из ВРВ пищевода, в 52,7% случаев (49 человек) – ВРВ пищевода 2 ст., у 29 больных – ВРВ пищевода 3 ст. Лигирование ВРВ пищевода проводилось в 78 случаях (83,8%), то есть всем пациентам с ВРВ пищевода 2–3 ст. Длительность компенсации среди пациентов, перенесших лигирование ВРВ пищевода, составила $43,5 \pm 13,04$ недели, рецидив кровотечения в течение 1 года наблюдения отмечен в 17 случаях (18,2%), и в 14 случаях в последующем послужил поводом для проведения TIPS с целью профилактики последующих кровотечений. Проведение TIPS потребовалось в 41 случае (44,1%), в связи с рецидивирующими кровотечениями и неэффективностью лигирования ВРВ пищевода. В 9,7% случаев при эндоскопическом исследовании были выявлены ВРВ пищевода 1 ст., однако в анамнезе у этих пациентов зафиксировано 2 и более рецидива кровотечения за 1 год предшествующего наблюдения. Длительность компенсации среди пациентов, перенесших TIPS в связи с ВРВ пищевода, составила $47,2 \pm 11,06$ недель, рецидив кровотечения был выявлен в 1 случае. Значимой динамики печеночной недостаточности не выявлено на протяжении периода наблюдения. В среднем, длительность компенсации в группе 1.1 составила $44,8 \pm 12,4$ недель, что было достоверно выше, чем среди пациентов группы сравнения ($p=0,0003$) (Рисунок 8А). Летальность среди пациентов с изолированным расширением вен пищевода составила 2,1% (2 человека) и была в 1 случае ассоциирована с повторными эпизодами кровотечений и в 1 случае с резистентной ПЭ. Выживаемость в группе пациентов с ВРВ пищевода, включенных в проспективное исследование, была достоверно выше, чем среди пациентов с ПГ группы сравнения ($p=0,0001$), в которой летальность составила 36,7% (Рисунок 8Б).

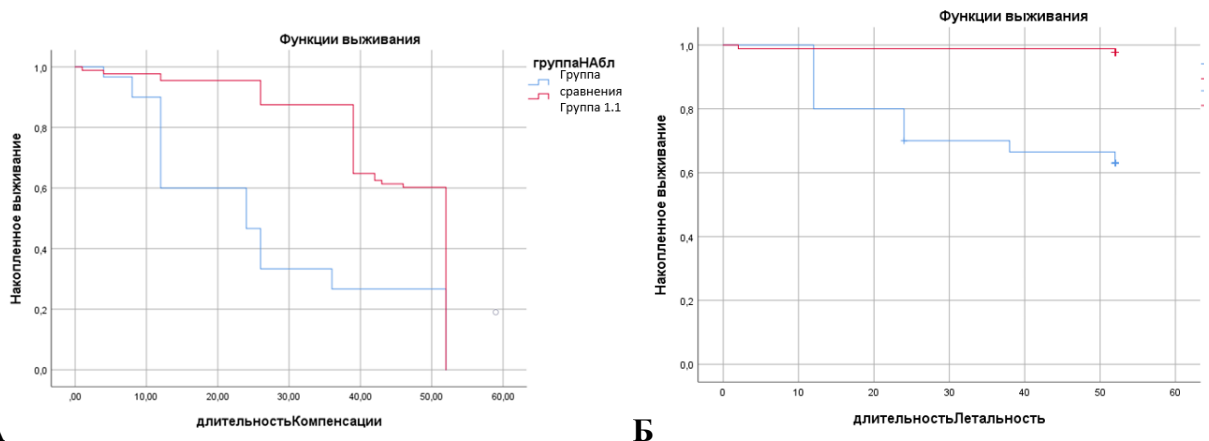


Рисунок 8 – А: длительность компенсации в группе сравнения и у больных с ВРВ пищевода при персонафицированном подходе; Б: летальность в группе сравнения и у больных с ВРВ пищевода при персонафицированном подходе

В группу 1.2 были включены 47 человек, 36 мужчин и 11 женщин, средний возраст которых составил $51,38 \pm 10,9$ лет. Средний уровень MELD в группе $11,1 \pm 2,78$ баллов, Чайлд-Пью-Таркотт $9,2 \pm 1,62$ балла. Лигирование ранее переносили 13 пациентов (26,7%). В 41 случае (87,2%) в анамнезе было перенесенное кровотечение из ВРВ желудка, отмечается достоверная сопряженность наличия ВРВ желудка с развитием осложнений ($p=0,013$). В 12,8% (6 случаев) при наличии ВРВ желудка проводилось BRTO, в 87,2% случаев – TIPS (41 пациент). После проведения TIPS у 39 пациентов (95,12%) при контрольной ЭГДС через 4 недели отмечен регресс ВРВ пищевода, в 2 случаях по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием выявлена несостоятельность шунта и, соответственно, отсутствие динамики ВРВ пищевода. Длительность компенсации в группе 1.2 составила $44,3 \pm 15,1$ недель, рецидив кровотечения зафиксирован в 3 случаях (7,3% случаев) вследствие несостоятельности TIPS (Рисунок 9). Летальность в группе исследования составила 8,5% (4 пациента), в 1 случае смерть больного была ассоциирована с резистентной энцефалопатией IV степени, в 3 случаях – с нарастанием ГЦН, после перенесенного кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, на фоне несостоятельности шунта. После проведения BRTO в 5 случаях через 4 недели по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием зафиксирован регресс ВРВ желудка и признаки эффективной окклюзии вен желудка, в 1 случае потребовалось повторное вмешательство в связи с неэффективностью окклюзии, после повторного BRTO констатирован регресс ВРВ желудка. После контрольной ЭГДС через 3 месяца в 3 случаях констатировано нарастание ВРВ пищевода до 2 степени, потребовавшее лигирования. Период компенсации составил $45,5 \pm 12,4$ недели, летальности среди пациентов, перенесших BRTO, в течение года не зафиксировано.

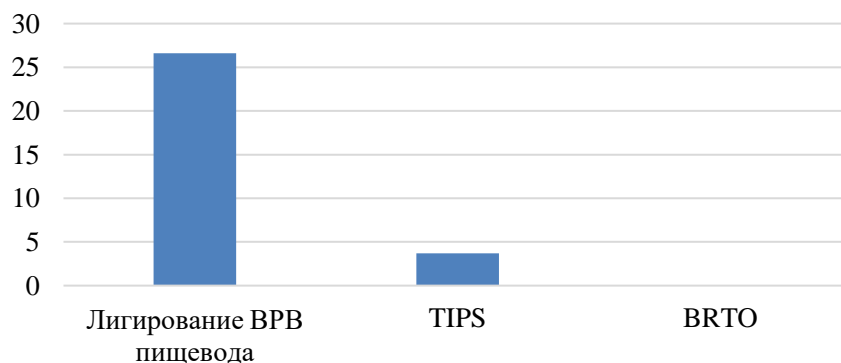


Рисунок 9 – Частота рецидивов кровотечения в группе 1.2 после лигирования ВРВ пищевода, TIPS и BRTO

В группе 1.2 период компенсации составил $44,3 \pm 15,1$ недели и была достоверно выше, чем в группе сравнения ($p=0,004$). Летальность составила 8,5%, что также было достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p=0,028$).

Таким образом, проведение инвазивных вмешательств в плановом порядке при наличии риска развития кровотечения позволило значительно снизить летальность и улучшить качество жизни пациентов с ЦП, несмотря на интраоперационные риски и угрозу нарастания энцефалопатии. В настоящее время ПГ, не сопровождающаяся признаками печеночной недостаточности, не является самостоятельным показанием для включения в лист ожидания трансплантации печени, однако, как свидетельствуют данные группы сравнения, кровотечение из ВРВ является предиктором летального исхода у 17,3% больных, независимо от степени ГЦН или класса по Чайлд-Пью-Таркотт, поэтому наличие ПГ с развитием ВРВ пищевода и ВРВ желудка должно рассматриваться как показание для включения в лист ожидания трансплантации печени.

Практически у всех пациентов, включенных в исследование, было выявлено снижение уровня тромбоцитов (298 человек – 99%), однако показанием к коррекции тромбоцитопении путем назначения тромбопоэтина или проведения ЧЭАС являлся геморрагический синдром и/или критическое снижение уровня тромбоцитов ниже $20 \cdot 10^9/\text{л}$. На всех этапах наблюдения, при наличии показаний проводилась трансфузия тромбоконцентрата, однако при наличии стойкой тромбоцитопении, обусловленной сложными патогенетическими механизмами, данный метод рассматривается как симптоматическая мера, не влиявшая на прогноз заболевания и не приводящая к стойкому повышению уровня тромбоцитов. В группы 1.3 и 1.4 были включены 59 пациентов, 32 мужчины и 27 женщин, средний возраст составил $48,35 \pm 10,47$ лет. Тяжесть печеночной недостаточности расценивалась как умеренно выраженная: средний уровень MELD-На составил $12,32 \pm 3,46$ баллов, Чайлд-Пью-Таркотт – $10,1 \pm 1,991$ баллов. Средний уровень тромбоцитов $27,9 \pm 6,25$, проявления геморрагического синдрома выявлены у 48 пациентов (81,3%). В 28 случаях проводилась терапия элтромбопагом оламина измельченным 50 мг/сут. в течение 14 дней (группа 1.3). Клинический эффект от введения препарата был достигнут в 22 случаях (78,57%), средний уровень тромбоцитов в группе составил $82 \pm 11,8$, длительность периода компенсации (уровень тромбоцитов более $50 \cdot 10^9/\text{л}$) в среднем составила 6 недель, летальности и осложнений, ассоциированной с приемом препарата не наблюдалось. В 31 случае (52,3%) – группа 1.4 – проводилась ЧЭАС (Рисунок 10).

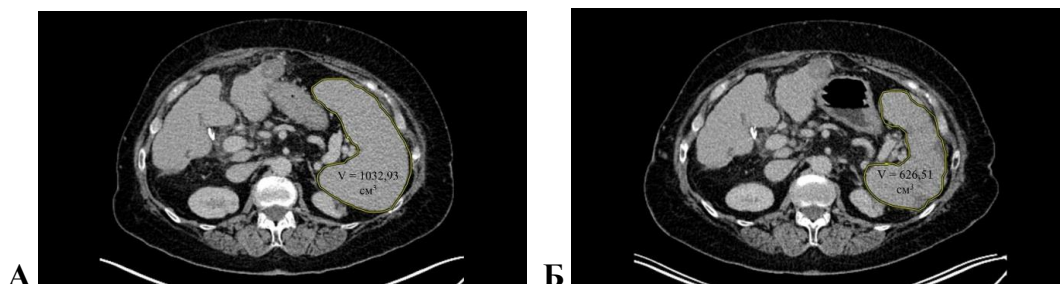


Рисунок 10 – КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием перед проведением ЧЭАС (А) и через 1 месяц после ЧЭАС (В)

Через 1 месяц после вмешательства повышение уровня тромбоцитов более $50 \cdot 10^9/\text{л}$ выявлено у 100% пациентов, в последующем отмечено нарастание уровня тромбоцитов в течение 12 недель до $110 \pm 17,37$, длительность периода компенсации (уровень тромбоцитов более $50 \cdot 10^9/\text{л}$) составила в среднем $50,35 \pm 9,12$ недель (Рисунок 11).

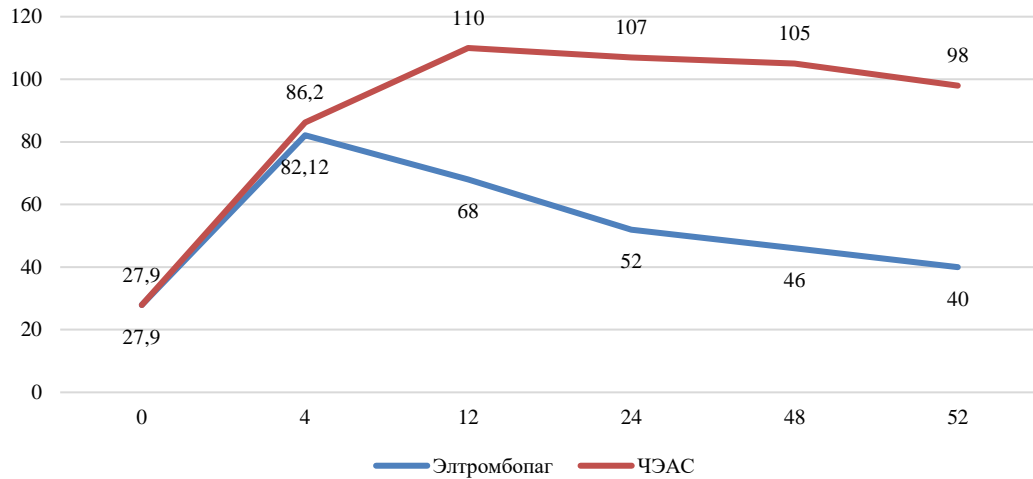


Рисунок 11 – Динамика уровня тромбоцитов в течение 52 недель наблюдения у пациентов после проведения ЧЭАС и приема элтромбопага

У 15 пациентов (48,3%) выявлены осложнения после проведения ЧЭАС. В 13 случаях (41,9%) – развитие инфицированного асцита, потребовавшего проведения антибактериальной терапии в послеоперационном периоде на протяжении 10–14 суток, нарастание ПЭ выявлено в 5 случаях (16,21%), однако обращает на себя внимание, что в данных ситуациях, одновременно проводилось TIPS. В 2 случаях (6,45%) зафиксировано развитие кистозных изменений селезенки через 24 недели после вмешательства, в одном случае – с признаками инфицирования, потребовавшего дренирования жидкостного образования. У 1 пациента (3,22%) после перенесенного инфицированного асцита диагностирован тромбоз воротной вены по данным КТ органов брюшной полости, не сопровождавшийся декомпенсацией печеночной недостаточности. Несмотря на ранее выявленный ряд наблюдений, подтверждающих позитивное влияние ЧЭАС на функцию печени за счет перераспределения печеночного кровотока, в настоящем исследовании достоверной динамики MELD-Na на протяжении 1 года наблюдения не получено.

Летальность среди пациентов, перенесших ЧЭАС, составила 3,22% (1 пациент) и была ассоциирована с прогрессированием ГЦН с ГРС на фоне развившегося инфицированного асцита.

Таким образом, при сравнении методов коррекции тромбоцитопении у больных с гиперспленизмом выявлено, что применение агонистов тромбопоэтина не сопряжено с риском осложнений, однако при рекомендованной длительности применения 14 дней не дает стойкого клинического эффекта, в связи с чем целесообразно рассматривать его применение

при подготовке к однократным инвазивным вмешательствам. Проведение ЧЭАС является методом выбора у пациентов с критически низким уровнем тромбоцитов и приводит к стойкому повышению уровня тромбоцитов на протяжении года. Даже с учетом риска осложнений ЧЭАС, который был достоверно выше среди пациентов с резистентным асцитом, в группе пациентов после вмешательства не отмечено достоверного роста летальности или снижения длительности компенсации.

Оценка эффективности персонализированного подхода у пациентов с асцитическим синдромом на фоне консервативной терапии. Согласно данным, полученным при анализе в группе сравнения, развитие асцитического синдрома и ассоциированных состояний значительно ухудшает течение заболевания. Соответственно, группа пациентов с преобладанием асцита была разделена на 3 клинических протокола: в группе 2.1 проводилась диуретическая терапия возрастающими дозами петлевых диуретиков (фуросемид до 200 мг/сут.) и спиронолактона (до 400 мг/сут.), в группе 2.2 при наличии технической возможности, признаках ВРВ пищевода с предшествующими кровотечениями, признаками резистентного асцита, проводилось TIPS, в группе 2.3 проводилась комплексная терапия терлипрессином 1000 мкг/сут. внутривенно 3–5 суток в комбинации с возрастающими дозами петлевых диуретиков. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, по тяжести печеночной недостаточности, оцененной по MELD-Na и Чайлд-Пью-Таркотт. Характеристика пациентов представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика пациентов с напряженным и/или резистентным асцитом (n=92)

Характеристики групп	2.1	2.2	2.3
Число пациентов	35	31	26
Пол, м/ж	25/10	21/10	12/14
Средний возраст, лет (M±σ)	49±7,53	49,52±7,46	49,5±7,46
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы (M±σ)	11±3,2	9,39±0,91	9,62±0,75
MELD-Na, баллы (M±σ)	13±2,6	14,13±3,51	15,15±3,4
Число пациентов с напряженным асцитом, n (%)	24 (68,5%)	11 (35,5%)	15 (57,7%)
Число пациентов с резистентным асцитом, n (%)	6 (16,7%)	20 (64,5%)	11 (42,3%)
ГРС, n (%)	6 (17,1%)	10 (32,2%)	24 (92,3%)
Спонтанный бактериальный перитонит, n (%)	10 (28,5%)	24 (77,4%)	17 (65,4%)
Послеоперационные осложнения, n (%)	0	1 (3,22%)	0
Длительность периода компенсации, недели (M±σ)	31,2±10,31	41,5±13,17	37,4±11,4
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	9 (25,7%)	3 (9,67%)	3 (11,5%)

В группе 2.1 среди пациентов, получавших диуретическую терапию, в 10 случаях (28,5%) был диагностирован спонтанный бактериальный перитонит, у 7 больных с подтвержденной гемокультурой, у 3 пациентов – диагноз был установлен на основании признаков бактериальной инфекции (лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка), при условии исключения иных воспалительных очагов. У 6 пациентов (17,1%) диагностирован ГРС, в последующем разрешившийся на фоне консервативной терапии и не потребовавший экстракорпоральных методов лечения. Дренирование брюшной полости проводилось в 16 случаях (45,7%), клинический эффект от лечения достигнут на стационарном этапе во всех случаях, однако у 5 пациентов не отмечено полного регресса асцита, в последующем проводилось наблюдение в амбулаторном порядке с коррекцией терапии с учетом наличия электролитных нарушений, уровня альбумина, признаков инфицирования асцита. Минимально эффективная диуретическая терапия в данной группе составляла спиронолактон 50 мг однократно в сутки, максимальная – спиронолактон 300 мг/сут. в сочетании с фуросемид 80 мг/сут. (таблетированная форма) на амбулаторном этапе. Рецидив асцита отмечался практически в половине случаев наблюдения в группе у тех пациентов, которые ранее переносили дренирование брюшной полости. В 2 случаях декомпенсация развивалась в течение 3 месяцев, у 18 больных – в течение полугода, что свидетельствует о целесообразности рассматривать рецидивирующий асцитический синдром как показание к проведению шунтирующих вмешательств. Длительность компенсации в группе 2.1 составила $31,2 \pm 10,31$ недель (Рисунок 12) и была достоверно выше ($p=0,03$) аналогичного показателя в группе пациентов с асцитическим синдромом группы сравнения, где длительность компенсации в среднем была $21,16 \pm 14,32$ недели, что, вероятно, обусловлено персонифицированным режимом наблюдения, своевременной коррекцией диуретической терапии и проведением заместительной терапии альбумином в амбулаторном порядке.

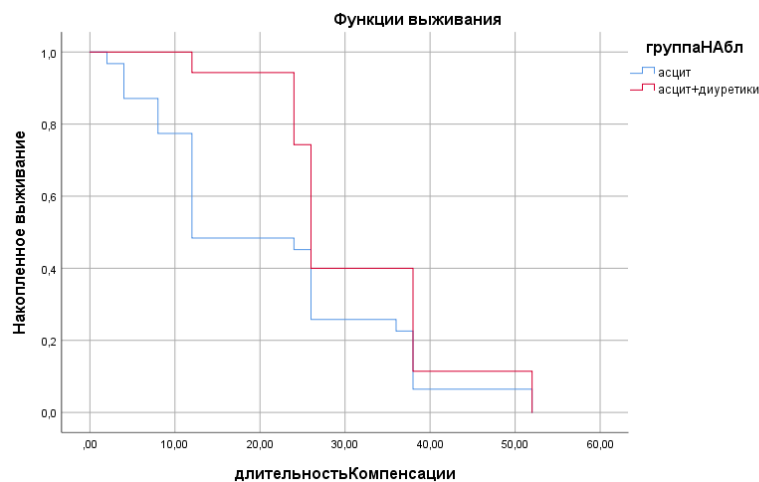


Рисунок 12 – Длительность компенсации у больных с асцитом на фоне консервативной терапии в группе сравнения и в группе исследования

Летальность в группе пациентов с резистентным асцитом составила 25,7% (9 человек) и была что в полтора раза ниже, чем у пациентов с асцитом в группе сравнения, что свидетельствует о значительном дефиците амбулаторной помощи пациентам с ЦП, отсутствие адекватного динамического наблюдения и лечения.

В группу 2.2 были включены 31 человек, средний уровень MELD-Na был на уровне $14,13 \pm 3,51$ баллов, средний уровень Чайлд-Пью-Таркотт – $9,39 \pm 0,91$, 11 человек (35,5%) с напряженным и 20 (64,5%) с резистентным асцитом. У 24 пациентов (77,4%) был диагностирован спонтанный бактериальный перитонит, в 17 случаях – с подтвержденной гемокультурой. ГРС верифицирован в 32,2% случаев (10 больных). После проведения TIPS эффективность лечения в виде полного регресса асцита или уменьшения до степени минимального достигнута в 90,3% случаев, что позволило отказаться от диуретической терапии в течение месяца у 70,97% пациентов. Отсутствие клинического эффекта отмечалось во всех случаях несостоятельности установленного шунта, зарегистрированным по данным УЗИ органов брюшной полости и КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Длительность компенсации у пациентов, перенесших TIPS по поводу резистентного или рецидивирующего асцита, составила $41,5 \pm 13,17$ недель и вдвое превысила аналогичный показатель в группе сравнения. Кроме того, длительность компенсации у пациентов, перенесших TIPS, была достоверно выше, чем среди пациентов, получавших консервативную терапию ($p < 0,05$). При анализе послеоперационного периода после проведения TIPS в 1 случае развилось послеоперационное осложнение – миграция стента под капсулу печени с развитием внутрибрюшного кровотечения, потребовавшее проведения лапаротомии, санации и гемостаза. Эффективность шунтирующих вмешательств для коррекции резистентного асцита не подлежит сомнению, однако в связи с высоким риском ассоциированных осложнений данная методика в настоящее время рассматривается в качестве промежуточного варианта в листе ожидания трансплантации печени.

ПЭ у пациентов с асцитом перед проведением TIPS отмечалась у всех пациентов, в 14 случаях – ПЭ I степени (минимальные когнитивные нарушения), в 15 случаях – ПЭ II степени, у 2 пациентов – ПЭ III степени. После вмешательства течение ПЭ в течение 1 месяца усугубилось у 17 человек (54,8%): у двух пациентов из II степени развилась тяжелая ПЭ IV степени, у 10 пациентов с I степени ПЭ прогрессировала до III степени, у трех – до II степени, у 1 пациента с ПЭ II степени – до III степени. В итоге группа пациентов с ПЭ III степени, требующей стационарного лечения, возросла с 6,45% до 41,9% в группе наблюдения. Тяжесть ПЭ не была связана с исходным состоянием пациента и прогрессирование ее было ассоциировано с объемом шунтированной крови. Кроме того, наличие энцефалопатии III степени не является противопоказанием к проведению TIPS при условии проведения

адекватной терапии, включающей применение орнитина, лактулозы и продленных курсов санации кишечника с использованием метронидазола, или рифаксимины, или рорфлоксацина.

Летальность в группе 2.2 составила 9,67% (3 случая) и в одном случае была ассоциирована с тяжелой ПЭ, а в двух – с отсутствием эффективности TIPS.

При сравнительном анализе выживаемости не выявлено достоверных различий между группой пациентов, получавших консервативную терапию и TIPS, однако выявлены достоверные различия с группой сравнения у пациентов с асцитом ($p=0,03$), в которой летальность составила 41,9%.

Показания к применению терлипрессина (группа 2.3) были выявлены у 26 человек, 12 мужчин и 14 женщин в возрасте от 34 до 64 лет, средний возраст составил $49,5 \pm 7,46$ лет. Средний уровень MELD-На составил $15,15 \pm 3,4$ балла, средний уровень Чайлд-Пью-Таркотт – $9,62 \pm 0,75$. В группу были включены 15 человек (57,7%) с напряженным и 11 (42,3%) с резистентным асцитом. У 17 пациентов (65,4%) был диагностирован спонтанный бактериальный перитонит, в 11 случаях – с подтвержденной гемокультурой. ГРС верифицирован в 92,3% случаев (24 больных). У трех пациентов, включенных в группу наблюдения, был диагностирован тромбоз воротной вены, явившийся противопоказанием для проведения портосистемного шунтирования. На фоне первого введения терлипрессина в дозе 1000 мкг/сут. внутривенно со скоростью 250 мкг/ч у этих пациентов отмечался выраженный болевой абдоминальный синдром, не купированный при снижении скорости введения и полностью регрессировавший при отмене препарата, что явилось показанием к прекращению лечения. Дренирование брюшной полости потребовалось 15 пациентам (57,7%). Среди оставшихся 23 пациентов болевой синдром отмечался в двух случаях и регрессировал на фоне снижения скорости введения препарата до 125 мкг/ч. В 19 случаях (73,1%) отмечалось увеличение темпа диуреза в течение первых двух суток терапии, лечение было продолжено до 5 суток, регресс асцита достигнут в течение 14 суток на фоне продолжающейся диуретической терапии. Таким образом, отсутствие эффекта от проведения терапии терлипрессином в сочетании с диуретиками отмечено в трех случаях (11,5%). Регресс ГРС достигнут в 18 случаях (69,2%), в 16 из них – с полной нормализацией креатинина (Рисунок 13).

Длительность компенсации в группе 2.3 составила в среднем $37,4 \pm 11,4$ недели, что было достоверно выше, чем среди пациентов на фоне консервативной терапии ($p=0,012$), однако уступало эффективности TIPS и было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p=0,02$) (Рисунок 14).

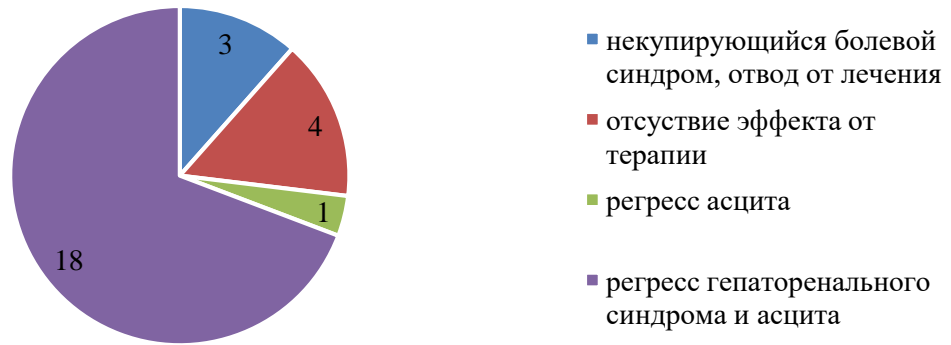


Рисунок 13 – Эффективность лечения пациентов с напряженным или резистентным асцитом при использовании терлипрессина в комбинации с петлевыми диуретиками

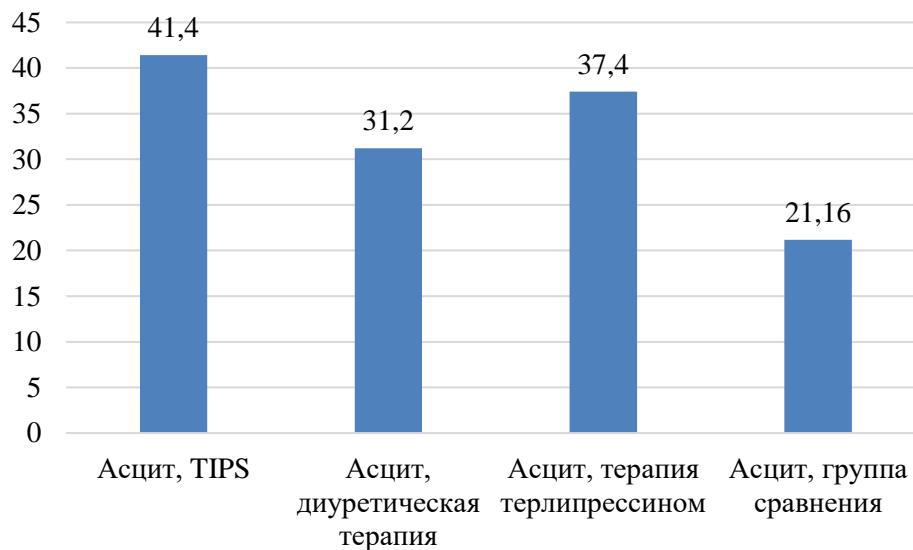


Рисунок 14 – Сравнительная длительность периода компенсации у больных с асцитом на фоне консервативной терапии, применения терлипрессина, после проведения TIPS и в группе сравнения (недели)

Летальность, среди пациентов, получавших терапию терлипрессином, составила 11,5% (3 случая), в двух из них, отмечалось отсутствие клинического эффекта от лечения и в 1 случае причиной смерти стала декомпенсация ЦП, развившаяся через 12 недель наблюдения после выписки.

В группе комбинированного лечения с терлипрессином не выявлено достоверных различий с пациентами на фоне терапии диуретиками ($p=0,201$) и при применении TIPS ($p=0,881$), определялись высоко достоверные различия с контрольной группой ($p=0,006$).

Таким образом, при наличии корректного отбора, адекватной терапии, коррекции послеоперационной энцефалопатии все исследуемые подходы к лечению были эффективны, и позволили значительно снизить летальность и увеличить длительность компенсации у пациентов с ЦП и асцитическим синдромом.

Оценка эффективности и безопасности регенеративной терапии у пациентов с циррозом печени

Для оценки лечебного потенциала и профиля безопасности интрапортального введения олигопотентных стволовых клеток аутологичного костного мозга были сформированы группы наблюдения, сопоставимые по полу, возрасту, степени печеночной недостаточности. Всем пациентам базисно проводилась терапия, включающая спиринолактон в дозировке от 100 до 300 мг/сут., препараты орнитина, лактулозы, β -адреноблокаторы с целью профилактики кровотечений из ВРВ пищевода. В группе 3.1 проводилась консервативная терапия ГЦН, включающая коррекцию дефицита альбумина, коагулопатии, гипербилирубинемии, в группе 3.2 оценены изолированно эффекты ГКСФ, в связи с отсутствием достаточного количества CD34+ клеток в периферической крови, в группе 3.3 выполнялось интрапортальное введение МНК аутологичного костного мозга. Характеристики пациентов представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика пациентов с ГЦН (n=58)

Характеристики групп	3.1	3.2	3.3
Число пациентов	20	19	19
Средний возраст, лет (M \pm σ)	51,32 \pm 7,304	47,18 \pm 6,825	49,78 \pm 7,02
Пол, м/ж	10/10	8/11	8/11
MELD-Na, баллы (M \pm σ)	13 \pm 2,498	15,08 \pm 2,832	14,7 \pm 3,0
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы (M \pm σ)	10 \pm 0,798	10 \pm 0,609	10 \pm 0,867
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	3 (15%)	-	-

Особенности стимуляции костного мозга для получения культуры CD34+ клеток у пациентов с циррозом печени. После определения наличия акустического окна у пациентов группы исследования проводилась стимуляция костного мозга для получения культуры CD34+ клеток. Всего в исследование были включены 38 человек, для мобилизации клеток костного мозга в 7 случаях применялся ГКСФ в дозе 10 мкг/кг в течение 4–6 суток, в 21 случае – 20 мкг/кг. В одном случае первое введение ГКСФ сопровождалось реакцией индивидуальной чувствительности в виде локального отека в месте введения препарата, стимуляция была прекращена. Было установлено, что при применении ГКСФ в дозе 15 мкг/кг эффективность лейкопоза достигнута лишь у 28%, в связи с чем в последующих клинических наблюдениях продолжена стимуляция в дозе 20 мкг/кг, что привело к повышению эффективности до 54%. Таким образом, установлено, что эффективная стимуляция ГКСФ вдвое чаще наблюдалась при применении дозы 20 мкг/кг. В 19 случаях не выявлено достаточной концентрации CD34+ клеток в периферической крови для мобилизации мононуклеарных стволовых клеток.

Наиболее вероятной причиной низкой эффективности стимуляции МНК представляется наличие спленомегалии у пациентов с ЦП. При статистическом анализе выявлена пограничная парная корреляция с коэффициентом 0,642, что свидетельствует о возможном влиянии спленомегалии на эффективность мобилизации стволовых клеток периферической крови.

Длительность введения ГКСФ составляла 3–6 суток, в зависимости от концентрации CD34+ клеток в периферической крови. При отсутствии выхода на шестые сутки стимуляция прекращалась. Эффективность стимуляции лейкопоза на четвертые сутки достигнута у 42,1%, у 53,7% пациентов достигнута мобилизация МНК на пятые–шестые сутки стимуляции.

Применение ГКСФ также сопровождалось ожидаемым лейкоцитозом, у 22,8% до $11 \cdot 10^9$ /л, у 25% – $11\text{--}20 \cdot 10^9$ /л, у 37% – $20\text{--}30 \cdot 10^9$ /л, у 15,2% – $31\text{--}40 \cdot 10^9$ /л. Не выявлено корреляционной взаимосвязи между концентрацией лейкоцитов периферической крови и мобилизацией МНК. В то же время имеется пограничная положительная корреляционная взаимосвязь ($p=0,55$) уровня нейтрофилов и мобилизации CD34+ клеток.

Таким образом, при сравнении эффективности различных схем стимуляции лейкопоза у пациентов с ЦП для мобилизации достаточного количества CD34+ клеток в периферической крови большая эффективность выявлена при применении дозы 20 мкг/кг в течение 4–6 суток у пациентов без выраженной спленомегалии.

Особенности мобилизации МНК с использованием гравитационного сепаратора у больных с циррозом печени. Для проведения афереза МНК из периферической крови с помощью гравитационного сепаратора проводилась катетеризация центральной вены с установкой двухпросветного центрального катетера 14.5F с целью снижения потери эффективной клеточной массы. Во всех случаях переносимость процедуры была удовлетворительной. Полученная культура клеток подвергалась шоковой заморозке с разморозкой непосредственно перед введением.

Особенности интрапортального введения моноклеарных стволовых клеток. При катетеризации воротной вены и процедуре введения МНК серьезных нежелательных явлений отмечено не было (I степень по Clavien-Dindo). Во всех случаях пациенты отмечали умеренный болевой синдром, связанный с процессом катетеризации воротной вены (I степень по Clavien-Dindo), а именно на этапе пункции иглой. После завершения введения МНК выполнялась контрольная портография, по результатам которой признаков нарушения проходимости воротного кровотока не отмечалось. Ни в одном случае признаков внутрибрюшного кровотечения не было. Послеоперационный период протекал удовлетворительно во всех случаях, выписка из стационара проводилась на 2 сутки, в 1 случае отмечалось нарастание ПЭ, связанное с выполненным TIPS и потребовавшее пребывания в стационаре в течение 10 суток и повторной госпитализации через 14 дней.

Оценка эффективности внутрипортального введения мононуклеарных клеток костного мозга у больных с циррозом печени. При последующем наблюдении отмечена положительная динамика степени печеночной недостаточности у пациентов, перенесших интрапортальное введение МНК (Рисунок 15).

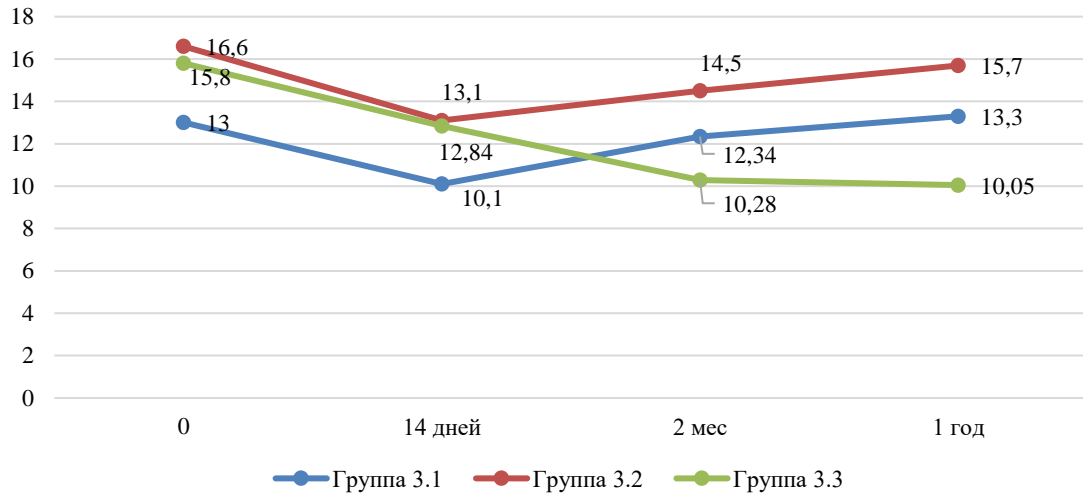


Рисунок 15 – Динамика печеночной недостаточности у пациентов с ЦП при применении интрапортального введения МНК

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась терапия ГЦН согласно клиническим рекомендациям, снижение уровня MELD-Na в течение 2 недель отмечалось во всех группах пациентов, однако при оценке динамики через 2 месяца отмечена достоверная корреляция в группе больных, перенесших введение МНК ($p < 0,05$), где продолжалось снижение MELD-Na, уровень его достиг 10 баллов и оставался таким на протяжении полугода, на этом этапе также выявлена достоверная корреляция ($p < 0,05$).

Не выявлено значимых различий в динамике уровня билирубина на этапе наблюдения 14 дней, однако отмечен достоверно более низкий ($p < 0,05$) уровень билирубина через 2 месяца и год наблюдения в группе пациентов, перенесших введение МНК – до $34,2 \pm 12,5$ мкмоль/л и $25,8 \pm 8,66$ мкмоль/л соответственно. Отмечалось снижение уровня сывороточного билирубина в группе 3.3 через год, в то время как в группе сравнения отмечалось повышение уровня билирубина в связи с течением заболевания: несмотря на проводимую терапию и повторные госпитализации, средний уровень в билирубина достигал $72,34$ мкмоль/л; в группе пациентов, получавших ГКСФ, но не достигших мобилизации МНК, также отмечено нарастание уровня билирубина до исходных значений. Улучшение синтетической функции печени также отражалось в стойком повышении концентрации альбумина, которая сохранялась в референсных значениях в течение года после интрапортального введения МНК и составляла в среднем

38,9±5,04 г/л и 40±4,55 г/л через 2 месяца и 1 год соответственно, что было достоверно выше, чем в группе сравнения и у пациентов, получавших введение ГКСФ без мобилизации МНК ($p < 0,05$), где отмечалось снижение менее 30 г/л, требовавшее парентерального введения альбумина в течение года.

После выписки из стационара проводилась консервативная терапия: спиронолактон 100 мг/сут., препараты орнитина, лактулозы, β -адреноблокаторы с целью профилактики кровотечений из ВРВ пищевода. В 17 случаях (89,47%) после введения МНК удалось отказаться от приема петлевых диуретиков, прогрессирования отечно-асцитического синдрома в течение периода наблюдения не отмечено.

Исходно, среди пациентов, перенесших введение МНК, у 8 человек отмечался первый эпизод декомпенсации ЦП, у остальных признаки ГЦН выявляли в течение года. В случае первого эпизода декомпенсации отмечена выраженная положительная динамика – стабилизация состояния стойко сохранялась в течение года наблюдения, не требовалось введения препаратов альбумина, не отмечалось нарастания желтухи и коагулопатии. У пациентов с длительно персистирующими признаками печеночной недостаточности удалось стабилизировать состояние и не допустить прогрессирование ГЦН, за исключением 1 случая, в котором у пациентки с высокой гипербилирубинемией сохранялись изменения, потребовавшие проведения ортотопической трансплантации печени по ускоренным показаниям.

Морфологическая оценка эффективности внутрипортального введения МНК.

При гистологической оценке ткани печени перед проведением интрапортального введения МНК выявлены цирротические изменения у всех пациентов, в 100% наблюдений индекс фиброза по METAVIR составил F4, активность воспаления в стадии A2 выявлена в 12 случаях (63,2%), A3 – в 36,8%. При окраске гематоксилином и эозином биоптатов ткани печени после введения МНК отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения лимфоидной инфильтрации портальных трактов у 17 пациентов (89,5%). В двух случаях отмечено снижение активности фиброза: в части долек и трабекулярное строение печени в исследованных препаратах восстановлено, в остальных – сохраняется выраженное разрастание портальных трактов, септы соединяют их с центральными венами, образованы многочисленные широкие прослойки соединительной ткани, что соответствовало стадии фиброза F3 (Рисунки 16 и 17).

Также при иммуногистохимическом исследовании ткани печени, с оценкой CD68+ макрофагов выявлена положительная динамика в виде снижения инфильтрации портальных трактов клетками Купфера, что свидетельствует о стихании воспалительного процесса (Рисунки 18 и 19).

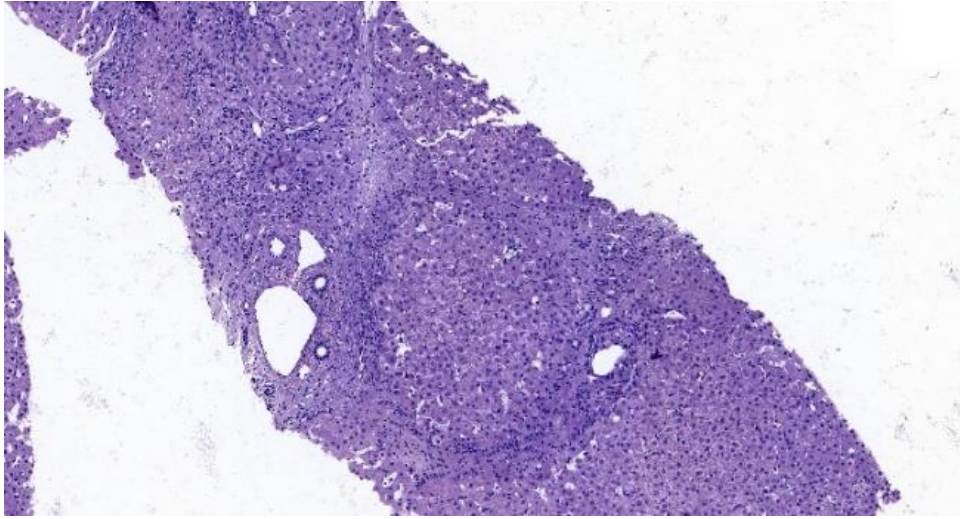


Рисунок 16 – Выраженная диффузная лимфоцитарная инфильтрация, формирование ложных долек. Активный ЦП. METAVIR A2F4. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x10

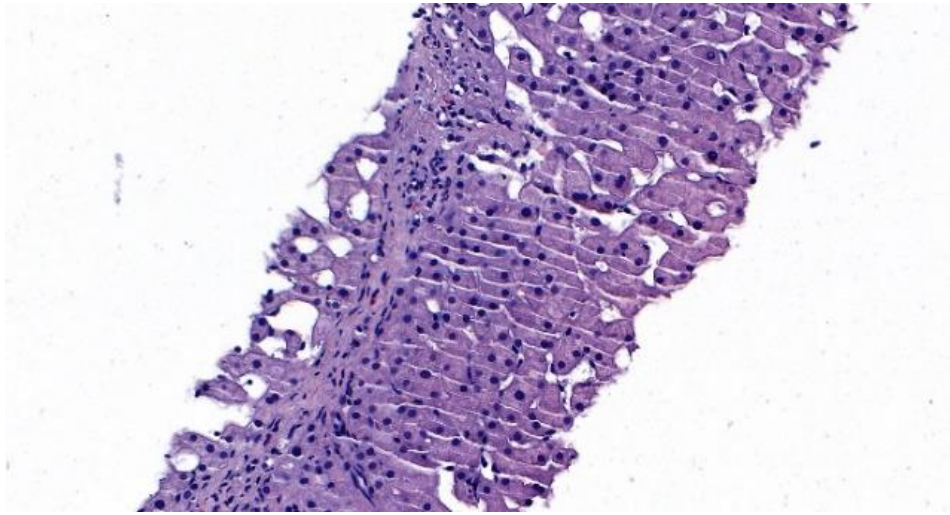


Рисунок 17 – Дольковое и трабекулярное строение печени сохранено. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов. METAVIR A2F2. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x10

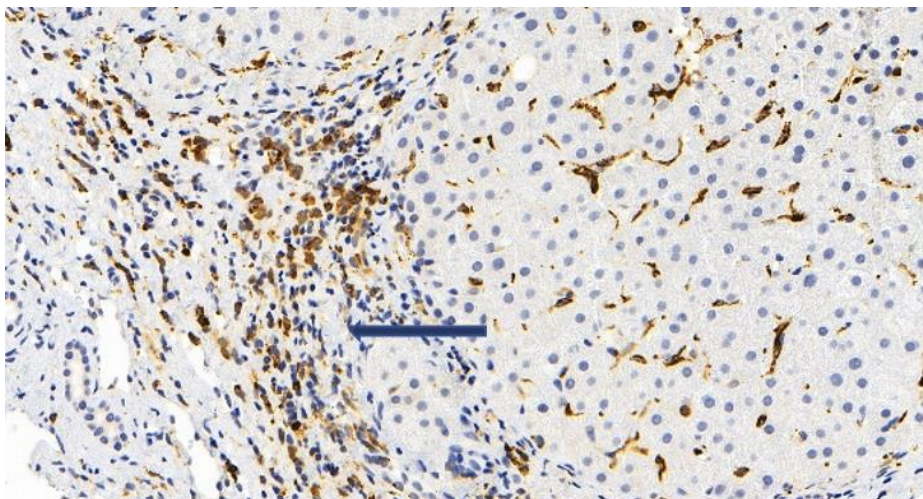


Рисунок 18 – Инфильтрация ткани печени CD68+ позитивными макрофагами перед введением МНК. Иммуногистохимическое окрашивание на CD68, увеличение x20

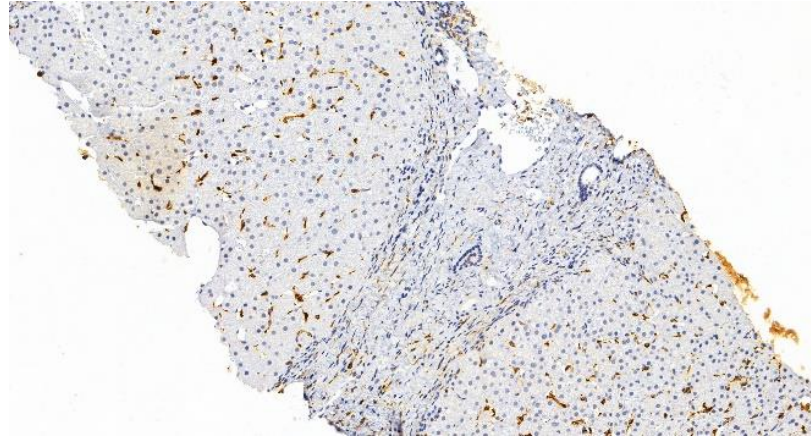


Рисунок 19 – Положительная динамика воспаления через 2 месяца после интрапортального введения МНК в виде снижения CD68+ позитивных клеток, несмотря на сохраняющиеся фибротические изменения. Иммуногистохимическое окрашивание на CD68, увеличение x20

При исследовании уровня CD68+ позитивных макрофагов исходно повышение их более 15% отмечено в 78,9% (15 человек), через 2 месяца положительная динамика снижения уровня активированных макрофагов отмечена в 13 случаях (68,4%), у двух больных сохранялось повышение уровня макрофагов до 17% и 22% (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели активности воспаления и фиброза в биоптате печени у пациентов на фоне регенеративной терапии

Показатель	До введения МНК	После введения МНК
METAVIR F3, n (%)	0	2 (10,5%)
METAVIR F4, n (%)	19 (100%)	17 (89,5%)
METAVIR A1, n (%)	0	9 (47,4%)
METAVIR A2, n (%)	12 (63,2%)	7 (36,8%)
METAVIR A3, n (%)	7 (36,8%)	3 (15,7%)
Увеличение количества клеток Купфера в биоптате >15% , n (%)	15 (78,9%)	2 (10,5%)

В связи с патогенетическими особенностями фиброгенеза, при котором процесс воспаления и некроза приводит к активации Купферовских клеток, были оценены взаимосвязь цитолитической активности и количества макрофагов, несмотря на признаки снижения активности воспаления на фоне регенеративной терапии, не выявлено достоверной корреляции между повышением уровня АЛТ, АСТ и количеством активированных макрофагов, что вероятно связано с хроническим характером воспаления ткани печени, которое исходно не сопровождается высоким уровнем цитолитической активности.

Таким образом, у пациентов, с преобладанием в клинической картине декомпенсации цирроза ГЦН в виде гипербилирубинемии и гипоальбуминемии, без выраженного отечно-асцитического синдрома и ПГ, при успешной мобилизации CD34+ клеток отмечалась

положительная динамика, со стойкой стабилизацией состояния в течение года. Гистологическая оценка подтверждает снижение активности воспаления у 68,4%, пациентов после проведения клеточной терапии, в двух случаях (10,5%) достигнут значительный регресс фиброзных изменений.

Комплексный алгоритм ведения пациентов с осложненным течением цирроза печени

Проведенный анализ продемонстрировал достоверные различия между исследуемыми группами и группой сравнения (Таблица 6).

Таблица 6 – Длительность компенсации и летальность в группах наблюдения и в группе сравнения, с оценкой достоверности различий

Группы	Летальность, %	Достоверность различий с группой сравнения	Длительность компенсации, недели (M±σ)	Достоверность различий с группой сравнения
Группа сравнения, ПГ	36,7%	-	27,2±17,1	-
Группа сравнения, асцит	41,9%	-	21,16±14,3	-
Группа сравнения, ГЦН	30%	-	27,63±15,03	-
Группа 1.1	2,1%	p<0,05	44,8±12,4	p<0,05
Группа 1.2	8,5%	p=0,028	44,3±15,1	p=0,004
Группа 2.1	25,7%	p=0,03	31,2±10,31	p=0,045
Группа 2.2	9,67%	p=0,036	41,5±13,7	p=0,04
Группа 2.3	11,5%	p=0,006	37,4±11,4	p=0,02
Группа 3.1	15%	p=0,058	34±8,2	p=0,071
Группа 3.2	0	p<0,05	39±13,4	p=0,064
Группа 3.3	0	p<0,05	48±12,6	p<0,05

С целью создания алгоритма лечения больных с осложненным ЦП была проведена сегментация групп, с последующей стратификацией групп высокого и низкого риска, идентификацией взаимодействий и построением формальной параметрической модели (дерева решений). При оценке длительности компенсации в течение года наиболее значимым фактором, явилось наличие ГРС, который вдвое снижал вероятность компенсации, что свидетельствует о необходимости этапного персонифицированного подхода к лечению данной группы пациентов, с применением терлипрессина для купирования ренальной дисфункции.

Также значимыми факторами явились рецидивирующий асцит и повторное развитие ВРВ, при наличии которых длительность компенсации не превышала полугода. Наиболее значимым осложнением, оказывавшим влияние на исход у пациентов с ЦП, является рецидивирующий

асцит, который втрое увеличивал летальность (с 13,3% до 37,5%), что свидетельствовало о необходимости применения терлипрессина, позволяющего продлить период компенсации и проведения трансъюгулярного шунтирования для предотвращения дальнейшего развития асцита.

Вторым высоко значимым признаком являлся рецидив ВРВ пищевода после эпизода кровотечения или лигирования ($p=0,000$), летальность с рецидивом ВРВ пищевода увеличивалась до 30%, против 9,8% у пациентов без прогрессирующего ВРВ, что обосновывает необходимость этапного и комбинированного лечения данного проявления ЦП, с применением и неселективных β -адреноблокаторов, и лигирования ВРВ пищевода, а при развитии рецидива ВРВ пищевода или желудка – шунтирующих вмешательств (Рисунки 20, 21).

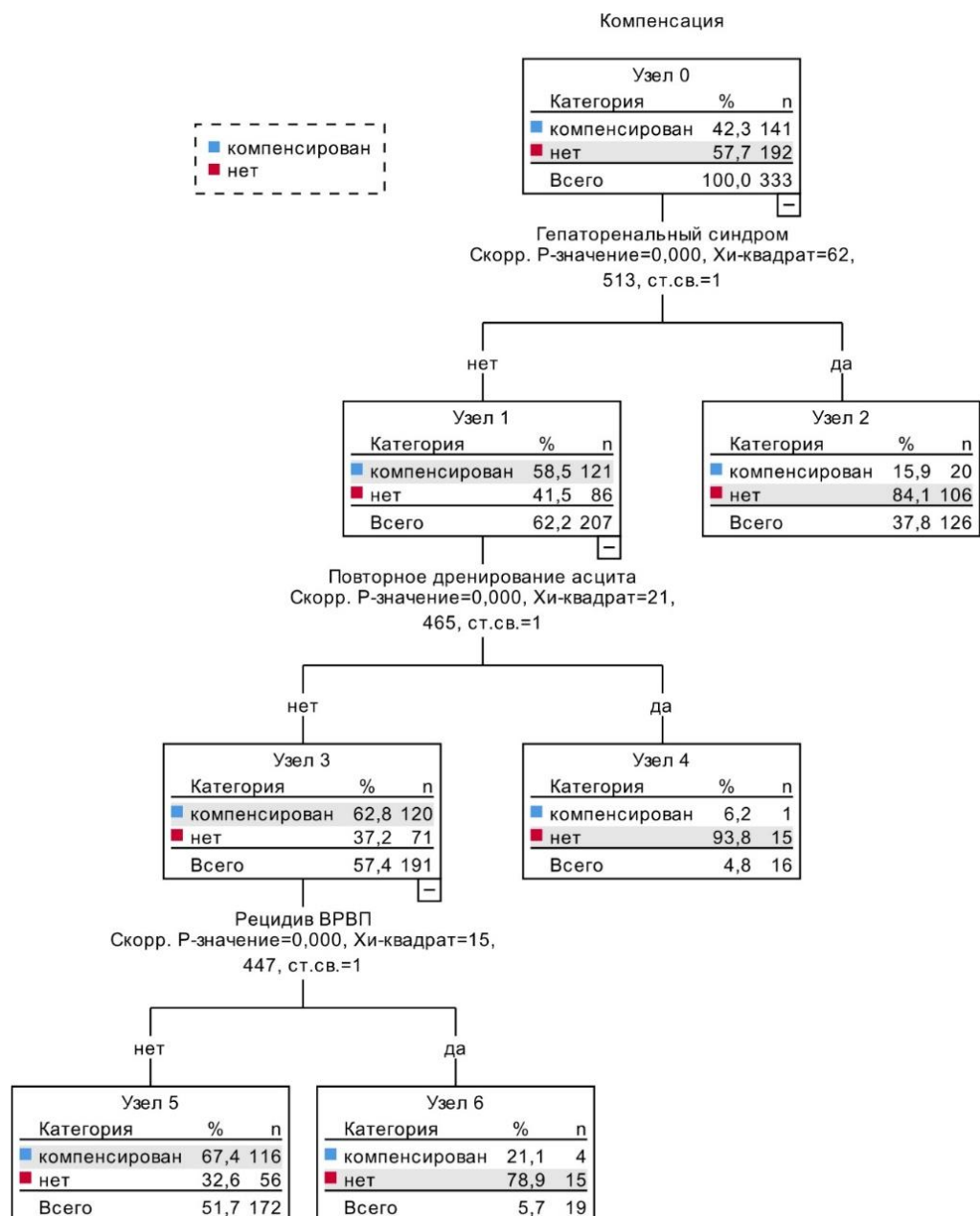


Рисунок 20 – Выявление факторов, оказывающих достоверное влияние на длительность компенсации у больных с осложненным ЦП

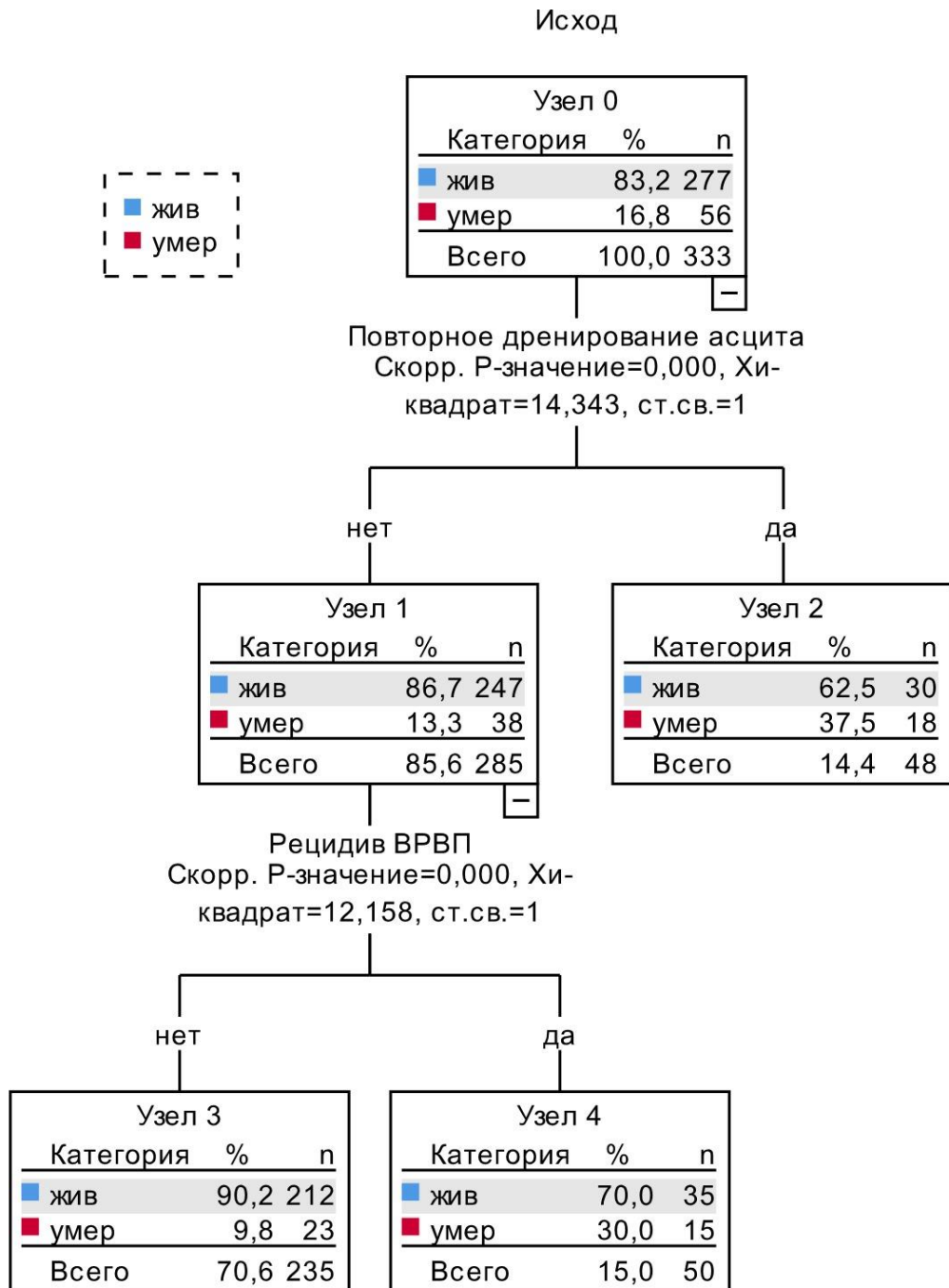


Рисунок 21 – Выявление факторов, оказывающих достоверное влияние на летальность у больных с осложненным ЦП

Проведенная работа позволила выявить факторы, оказывающие значимое влияние на длительность компенсации и летальность у больных с ЦП, и построить алгоритм лечения пациента с осложненным течением заболевания, позволяющий снизить летальность и увеличить период компенсации (Рисунок 22).

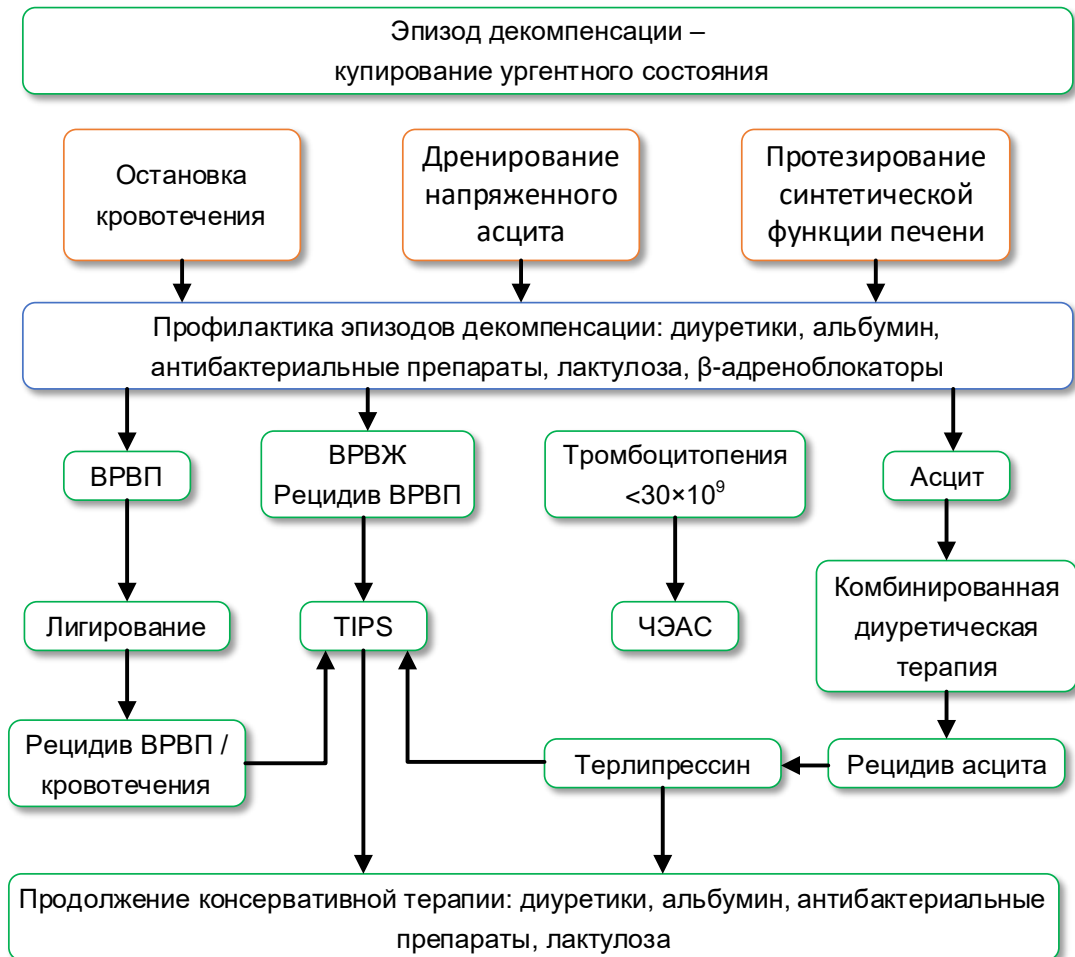


Рисунок 22 – Алгоритм ведения пациентов с осложненным течением ЦП

При обращении пациента с клинической манифестацией ЦП на первом этапе показано купирование ургентного состояния – дренирование брюшной полости при наличии напряженного асцита, лигирование ВРВ пищевода или установка зонда Блэкмора при кровотечении из ВРВ пищевода, восполнение свертывающих факторов, введение альбумина, проведение дезинтоксикационной терапии при наличии ГЦН. Дальнейшая лечебная тактика должна быть направлена на профилактику рецидивов декомпенсации путем влияния на основные значимые факторы и спланирована уже при первом эпизоде декомпенсации. При выявлении повторного ВРВ пищевода необходимо проведение лигирования или TIPS, что позволит продлить период компенсации в 78,9% случаев, и снизить летальность на 30% ($p=0,0004$). При наличии рецидива асцита, в особенности с признаками ГРС, необходимо присоединение к лечению терлипрессина, что позволит увеличить период компенсации в 84,1% случаев и снизить летальность у больных с ЦП на 37,5% с последующим планированием шунтирующих вмешательств до развития следующего эпизода декомпенсации. При выявлении тромбоцитопении менее $30 \times 10^9/\text{л}$ ЧЭАС позволят добиться стойкого повышенный уровня тромбоцитов в течение года и снизить геморрагические риски у больных с ЦП; целесообразно рассматривать возможность одномоментного проведения TIPS и ЧЭАС при наличии ВРВ или

рецидивирующего асцитического синдрома. При наличии признаков рецидивирующего асцита и ВРВ пищевода или желудка своевременное проведение шунтирующих вмешательств позволит достоверно улучшить результаты лечения больных с ЦП как в листе ожидания, так и в группе больных, не планирующих проведение трансплантации печени.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ лечения пациентов с осложненным течением цирроза печени с оценкой непосредственных и отдаленных результатов продемонстрировал, что наиболее тяжелое течение заболевания отмечалось в группе пациентов с преобладанием отечно-асцитического синдрома, летальность в которой составила 41,9% в течение года, а длительность компенсации – $21,16 \pm 14,3$ недель; летальность среди пациентов с преобладанием печеночной недостаточности и портальной гипертензии была несколько ниже и составила, соответственно 30% и 36,7%, а длительность компенсации дольше ($27,63 \pm 15,03$ и $27,2 \pm 17,1$ недель).

2. Согласно проведенному сравнительному анализу клинико-инструментальных и лабораторных данных, факторами, достоверно влияющими на неблагоприятный исход цирроза печени, являются рецидив варикозно расширенных вен пищевода после перенесенного лигирования варикозно расширенных вен пищевода ($p=0,019$), повторные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода ($p=0,0004$), эпизоды асцита, требующие дренирования брюшной полости ($p=0,0002$).

3. Комплексный мультидисциплинарный подход при лечении больных с портальной гипертензией должен включать проведение лигирования варикозно расширенных вен пищевода при наличии технической возможности с последующим продолжением терапии неселективными β -блокаторами или проведение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования у пациентов при наличии рецидивирующих кровотечений, что позволяет с высокой степенью достоверности увеличить период компенсации ($p<0,05$) и снизить летальность ($p<0,05$) у данной группы больных; при наличии варикозного расширения вен желудка, своевременное проведение шунтирующих вмешательств (трансъюгулярное портосистемное шунтирование и ретроградная трансвенозная облитерация с баллонной окклюзией) позволяет достоверно увеличить период компенсации ($p=0,004$), и достоверно снизить летальность в сравнении с группой ретроспективного исследования ($p=0,028$); проведение частичной эмболизации селезеночной артерии является методом выбора у пациентов с критически низким уровнем тромбоцитов ($< 30 \cdot 10^9/\text{л}$) и приводит к стойкому регрессу тромбоцитопении на протяжении года наблюдения.

4. Лечение пациентов с преобладанием асцитического синдрома в рамках комплексного персонализированного подхода включает своевременную коррекцию диуретической терапии и проведение заместительной терапии альбумином в амбулаторном порядке, что позволяет достоверно снизить летальность в группе пациентов с резистентным асцитом ($p < 0,05$); проведение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования пациентам с резистентным или рецидивирующим напряженным асцитом достоверно увеличивает длительность компенсации ($p < 0,05$) по сравнению с консервативной терапией, что свидетельствует о необходимости рассматривать трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование приоритетной методикой в случае формирования резистентного асцита и при рецидивирующем напряженном асците с потребностью проведения объемного лапароцентеза 3 и более раз в год; проведение комбинированной терапии терлипрессином и диуретиками позволяет достоверно увеличить период компенсации у пациентов с напряженным асцитом ($p = 0,02$) в сравнении с диуретической терапией в монорежиме ($p = 0,012$) и должно рассматриваться в качестве обязательного компонента при наличии гепаторенального синдрома.

5. Повышение дозы гранулоцитарного колонийстимулирующего фактора до 20 мкг/кг с длительностью стимуляции 4–6 суток приводит к мобилизации CD34+ клеток у 54% исследованных пациентов с циррозом печени, что ниже, чем у здоровых доноров костного мозга, у которых концентрация клеток $10\text{--}15 \times 10^9/\text{мл}$ достигается при использовании гранулоцитарного колонийстимулирующего фактора в дозе 5–10 мкг/кг, но вдвое выше, чем при использовании гранулоцитарного колонийстимулирующего фактора в стандартной дозе у больных с циррозом печени.

6. Интрапортальное введение стволовых клеток костного мозга продемонстрировало эффективность у пациентов с преобладанием гепатоцеллюлярной недостаточности, с гипербилирубинемией и гипоальбуминемией, без выраженного отечно-асцитического синдрома и портальной гипертензии: отмечалась положительная динамика со стойкой стабилизацией состояния в течение года. При корреляционном анализе выявлены достоверные различия средних показателей альбумина ($p < 0,05$), билирубина ($p < 0,05$) и баллов по шкале MELD ($p < 0,05$) у пациентов, перенесших интрапортальное введение моноклеарных клеток, и пациентов из групп консервативной терапии и неэффективной стимуляции гранулоцитарным колонийстимулирующим фактором на этапах 2 месяца и 1 года наблюдения.

7. Разработанный мультидисциплинарный персонализированный алгоритм ведения пациентов с осложненным течением цирроза печени на различных этапах оказания стационарной медицинской помощи, включающий подходы к коррекции urgentных состояний и профилактику рецидивов декомпенсации путем влияния на основные значимые факторы, позволяет достоверно

улучшить результаты лечения больных с циррозом печени как на этапе листа ожидания, так и в группе больных, не планирующих проведение трансплантации печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании шунтирующих вмешательств или проведения трансплантации печени приоритет должен быть у пациентов с асцитическим синдромом в связи с наиболее ранними сроками декомпенсации в данной группе пациентов и наиболее высокой летальностью.

2. Наличие кровотечения из варикозно расширенных вен является предиктором летального исхода, независимо от степени гепатоцеллюлярной недостаточности или класса по Чайлд-Пью-Таркотт, поэтому должно быть рассмотрено как показание к включению в лист ожидания трансплантации печени наравне с индексом MELD.

3. Применение терлипрессина показано больным с резистентным асцитом и признаками гепаторенального синдрома с развитием олигурии и позволяет купировать патологические симптомы, продлить безрецидивный период и снизить летальность. Перед назначением препарата необходимо исключить наличие тромбоза воротной вены, поскольку при данном осложнении лечение может сопровождаться выраженным болевым синдромом.

4. При выраженной тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени применение агонистов тромбопоэтина не сопряжено с риском осложнений, однако при рекомендованной длительности применения 14 дней не приводит к стойкому клиническому эффекту, в связи с чем целесообразно рассматривать данную группу препаратов для подготовки к однократным инвазивным вмешательствам.

5. При выявлении стойкой тромбоцитопении менее $30 \times 10^9/\text{л}$, сопровождающейся геморрагическим синдромом у больных с циррозом печени, целесообразно проведение частичной эмболизации артерий селезенки, что приводит к стойкому повышению уровня тромбоцитов на протяжении года.

6. Проведение интрапортального введения моноклеарных клеток является эффективным способом коррекции печеночной недостаточности. При подготовке к вмешательству

при эффективной мобилизации CD34+ клеток необходима предварительная эвакуация асцитической жидкости и коррекция коагулопатии для снижения риска геморрагических осложнений.

7. При наличии у больного с циррозом печени развернутой клинической картины с различными проявлениями портальной гипертензии, такими как тромбоцитопения, варикозное расширение вен пищевода и желудка, резистентный асцит и печеночная недостаточность,

необходимо рассматривать одномоментное применение инвазивных методик через один хирургический доступ с целью снижения риска развития кровотечения и компенсации состояния в максимально короткие сроки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. В Боткинской больнице стартовала программа по трансплантации печени / А.В. Шабунин, И.П. Парфенов, М.Г. Минина, П.А. Дроздов, **О.Н. Левина** // **Эффективная фармакотерапия.** – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 50–53.

2. Первый опыт частичной эмболизации селезенки для коррекции тромбоцитопении у больных циррозом печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, П.А. Дроздов, **О.Н. Левина**, В.А. Цуркан, О.С. Журавель, С.А. Астапович // **Анналы хирургической гепатологии.** – 2021. – Т. 26. – № 3. – С. 97–103. [Scopus]

3. Первый опыт применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования в многопрофильном стационаре с программой трансплантации печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, П.А. Дроздов, **О.Н. Левина**, В.А. Цуркан, О.С. Журавель // **Анналы хирургической гепатологии.** – 2022. – Т. 27. – № 1. – С. 48–55. [Scopus]

4. Результаты применения мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов / А.В. Шабунин, С.В. Сметанина, П.А. Дроздов, **О.Н. Левина**, Е.А. Нурмухаметова, Д.А. Макеев, О.С. Журавель, Д.А. Соломатин // **Эффективная фармакотерапия.** – 2022. – Т. 18. – № 22. – С. 20–24.

5. Обоснование необходимости симультанного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки у больных портальной гипертензией на фоне цирроза печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, П.А. Дроздов, **О.Н. Левина**, В.А. Цуркан, О.С. Журавель // **Анналы хирургической гепатологии.** – 2022. – Т. 27. – № 2. – С. 13–19. 158 [Scopus]

6. Коррекция гепатоцеллюлярной недостаточности путем внутриворотального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга при циррозе печени: опыт ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, Ч.С. Павлов, **О.Н. Левина**, П.А. Дроздов, Ю.А. Олейник, Г.М. Чеченин, В.А. Цуркан // **Эффективная фармакотерапия.** – 2023. – Т. 19. – № 43. – С. 76–80.

7. Возможности клеточной терапии при циррозе печени смешанного генеза / А.В. Шабунин, Ч.С. Павлов, **О.Н. Левина**, П.А. Дроздов, В.А. Цуркан, Л.Б. Кирикова // Сборник тезисов конференции «Двадцать девятая Объединенная Российская Гастроэнтерологическая неделя». – Москва, 26–29 сентября 2023 г. – С. 34.

8. Комплексная терапия печеночной энцефалопатии у пациентов с портальной гипертензией после шунтирующих вмешательств / С.М. Сороколетов, **О.Н. Левина**, П.А. Дроздов, С.В. Осипова, Д.А. Теплюк // Сборник тезисов конференции «Двадцать девятая Объединенная Российская Гастроэнтерологическая неделя». – Москва, 26–29 сентября 2023 г. – С. 32.

9. Валидированные и перспективные методы неинвазивной диагностики цирроза печени и его осложнений / А.В. Мудрова, Е.Д. Дрейцер, Е.Б. Иванова, М.Д. Комарова, **О.Н. Левина**, С.М. Сороколетов, Ч.С. Павлов // University therapeutic journal. – 2024. – Т. 6. – № 2. – С. 5–13.

10. Баллон-ассистированная ретроградная трансвенозная облитерация (BRTO) у пациентов с циррозом печени и варикозной трансформацией вен желудка: первый опыт ММНКЦ им. С.П. Боткина / А.В. Шабунин, З.А. Багателия, В.В. Бедин, П.А. Дроздов, **О.Н. Левина**, В.А. Цуркан, С.А. Астапович, Э.А. Лиджиева // **Анналы хирургической гепатологии**. – 2024. – Т. 29. – № 4. – С. 25–33. 85. [Scopus]

11. Внутривенное введение моноклеарных стволовых клеток для коррекции гепатоцеллюлярной недостаточности. Особенности стимуляции лейкопоза у больных с циррозом печени / А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, Ч.С. Павлов, **О.Н. Левина**, Г.М. Чеченин, А.Ю. Лукин, А.В. Араблинский // University Therapeutic Journal. – 2024. – Т. 6. – № S2. – С. 115–116.

12. **Патент на изобретение № 2816786**, Российская Федерация, С1, МПК А61В 17/00; А61К 35/28; А61Р 1/16. Способ трехэтапного мини-инвазивного лечения осложнений цирроза печени / А.В. Шабунин, **О.Н. Левина**, П.А. Дроздов, Э.А. Лиджиева, С.А. Астапович. Патентообладатель: ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. – 2023121610, заявл. 18.08.2023; **опубл. 05.04.2024, Бюл. № 10.**

13. **Патент на изобретение № 2822653**, Российская Федерация, С1, МПК А61К 35/28; А61Р 1/16. Способ регенеративной клеточной терапии для лечения гепатоцеллюлярной недостаточности при циррозе печени / А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, **О.Н. Левина**. Патентообладатель: ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. – 2023121612, заявл. 18.08.2023; **опубл. 11.07.2024, Бюл. № 20.**

14. Печеночная энцефалопатия, как основное проявление цирроза печени / Ч.С. Павлов, С.М. Сороколетов, **О.Н. Левина**, О.С. Левина, Д.А. Еремин, Э.Б. Емельянова, Н.А. Иванова, С.В. Осипова // Сборник материалов XXVIII Ежегодного международного конгресса «Гепатология сегодня». – Москва, 22–23 марта 2024 г. – С. 38.

15. Анализ эффективности клеточной терапии при циррозе печени / А.В. Шабунин, Ч.С. Павлов, С.М. Сороколетов, М.Л. Таривердиев, **О.Н. Левина**, Г.М. Чеченин, А.В. Араблинский,

Ю.А. Олейник, А.Ю. Лукин // Сборник материалов XXVIII Ежегодного международного конгресса «Гепатология сегодня». – Москва, 22–23 марта 2024 г. – С. 26.

16. Комплексный алгоритм проведения клеточной терапии у больных с циррозом печени. Методика стимуляции костного мозга и интрапортального введения моноклеарных клеток / А.В. Шабунин, **О.Н. Левина**, Ч.С. Павлов, С.М. Сороколетов, Г.М. Чеченин, А.В. Араблинский, М.Л. Таривердиев, Ю.А. Олейник. – Москва: ММНКЦ им. С.П. Боткина, 2025. – 25 с.

17. Опыт применения моноклеарных стволовых клеток в комбинации с эндоваскулярными методами коррекции портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, **О.Н. Левина**, П.А. Дроздов, В.А. Цуркан, Э.А. Лиджиева, С.А. Астапович, Н.А. Онгоев // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2025. – Т. 30. – № 1. – С. 11–19. [**Scopus**]

18. Патент на изобретение № 2838304, Российская Федерация, С1, МПК А61В 17/00; А61М 25/01; А61М 25/10; А61F 2/82; А61К 35/28; А61Р 1/16. Способ комплексного лечения осложнений цирроза печени через один хирургический доступ / А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, **О.Н. Левина**, В.А. Цуркан, С.А. Астапович, Э.А. Лиджиева. Патентообладатель: ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. – 2024120902, заявл. 24.07.2024; **опубл. 14.04.2025, Бюл. № 11.**

19. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025680395, Российская Федерация. Программа для интерактивной оценки риска смерти и декомпенсации у пациентов с циррозом печени / А.В. Шабунин, З.А. Багателя, Ч.С. Павлов, П.А. Дроздов, **О.Н. Левина**, А.Б. Зулькарнаев. Правообладатель: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы. – 2025668838, заявл. 25.07.2025; **опубл. 05.08.2025, Бюл. № 8.**

20. Сравнительная эффективность лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени после шунтирующих вмешательств / С.В. Осипова, Ч.С. Павлов, П.А. Дроздов, С.М. Сороколетов, **О.Н. Левина**, Н.А. Иванова, Г.С. Михайлянц, А.А. Новикова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2025. – Т. 21. – № 22. – С. 24–32.

21. Тяжелая печеночная энцефалопатия после трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования / П.А. Дроздов, А.С. Аметов, Ч.С. Павлов, **О.Н. Левина**, С.В. Осипова, Н.А. Иванова // *Доктор.Ру*. – 2025. – Т. 24. – № 4. – С. 105–109.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВРВ – варикозное расширение вен

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГРС – гепаторенальный синдром

ГЦН – гепатоцеллюлярная недостаточность

КТ – компьютерная томография

МНК – моноклеарные клетки

ПГ – портальная гипертензия

ПЭ – печеночная энцефалопатия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦП – цирроз печени

ЧЭАС – частичная эмболизация артерий селезенки

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

BRTO – balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, ретроградная трансвенозная облитерация с баллонной окклюзией

EASL – European Association for the Study of the Liver

MELD – model for end-stage liver disease

METAVIR – meta-analysis of histological data in viral hepatitis

TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt, трансъюгулярное портосистемное шунтирование