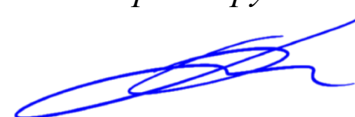


ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ «МОСКОВСКИЙ МНОГОПРОФИЛЬНЫЙ
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ С.П. БОТКИНА»
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

На правах рукописи



Левина Оксана Николаевна

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

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Павлов Чавдар Савов

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Шабунин Алексей Васильевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1. Особенности течения цирроза печени, осложненного портальной гипертензией и методы ее коррекции.....	19
1.2. Тромбоцитопения у пациентов с циррозом печени и подходы к ее коррекции.....	27
1.3. Подходы к лечению асцита, ассоциированного с циррозом печени	31
1.4. Применение стволовых клеток костного мозга для лечения хронических заболеваний печени	41
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	52
2.1. Дизайн исследования	52
2.2. Исследование факторов риска неблагоприятного исхода в группе сравнения (анализ для оценки прогностической значимости осложнений цирроза печени)	54
2.3. Общая характеристика пациентов группы проспективного исследования	56
2.4. Оценка эффективности различных подходов к коррекции портальной гипертензии	56
2.5. Оценка эффективности различных подходов к коррекции резистентного и/или инфицированного асцита	58
2.6. Оценка течения цирроза печени у пациентов с гепатоцеллюлярной недостаточностью	60
2.6.1. Изучение клинической эффективности интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга пациентам с циррозом печени	61
2.6.2. Оценка морфологических изменений печени после интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга	66

2.7. Методы исследования и лечения	67
2.7.1. Характеристика методов диагностики	67
2.7.2. Характеристика методов лечения	72
2.7.2.1. Лечение пациентов с портальной гипертензией.....	72
2.7.2.2. Лечение пациентов с резистентным асцитом	75
2.7.2.3. Лечение пациентов с гепатоцеллюлярной недостаточностью	76
2.7.2.4. Лечение пациентов с тромбозом воротной вены.....	76
2.7.3. Методы оценки эффективности лечения в наблюдаемых группах	77
2.8. Статистический анализ	77
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	79
3.1. Выявление причин неблагоприятных исходов у пациентов с осложненным течением цирроза печени в группе сравнения.....	79
3.1.1. Особенности течения цирроза у пациентов с преобладанием острой на фоне хронической печеночной недостаточности	79
3.1.2. Особенности течения цирроза у пациентов с преобладанием портальной гипертензии	80
3.1.3. Особенности течения цирроза у пациентов с асцитическим синдромом	81
3.2. Оценка прогностической значимости различных клинических проявлений цирроза печени.....	82
3.2.1. Сравнительная характеристика течения заболевания в группе сравнения...	82
3.2.2. Выявление прогностических факторов у пациентов с циррозом печени с преобладанием различных клинических проявлений	86
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ.....	91
4.1. Оценка эффективности персонифицированного подхода у пациентов с преобладанием портальной гипертензии	91
4.1.1. Оценка эффективности лечения пациентов с варикозным расширением вен пищевода.....	91

4.1.2. Оценка эффективности лечения пациентов с варикозным расширением вен желудка	95
4.1.3. Оценка эффективности проведения частичной эмболизации артерий селезенки у пациентов с циррозом печени	100
4.2. Оценка эффективности персонифицированного подхода у пациентов с проявлениями резистентного асцита и ассоциированных состояний	104
4.2.1. Оценка эффективности персонифицированного подхода у пациентов с асцитическим синдромом на фоне консервативной терапии	104
4.2.2. Оценка эффективности лечения у пациентов с асцитическим синдромом при проведении трансъюгулярного портосистемного шунтирования	107
4.2.3. Оценка эффективности применения терлипрессина в комбинации с диуретической терапией у пациентов с асцитическим синдромом	112
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.....	116
5.1. Особенности стимуляции костного мозга для получения культуры CD34+ клеток у пациентов с циррозом печени	116
5.2. Особенности мобилизации мононуклеарных стволовых клеток с использованием гравитационного сепаратора у больных с циррозом печени ..	118
5.3. Особенности интрапортального введения мононуклеарных стволовых клеток	118
5.4. Оценка эффективности внутрипортального введения мононуклеарных клеток костного мозга у больных с циррозом печени	119
5.5. Морфологическая оценка эффективности внутрипортального введения мононуклеарных стволовых клеток	123
ГЛАВА 6. КОМПЛЕКСНЫЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ.....	128
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	145
ВЫВОДЫ	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	150

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	154

ВВЕДЕНИЕ

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 [4]. 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% [26, 167].

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 [15, 26]. 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. [65], клиническое руководство по коррекции асцита, спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома (ГРС) European Association for the Study of the Liver (EASL) 2010 г. [99], 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 [102]. В течение 30 лет ведется поиск методов, позволяющих увеличить массу действующей печеночной ткани с применением клеточных технологий, которые на первых этапах включали «биоискусственную 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 [59]. 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 [150]. 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 [152, 226].

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, позволяя 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 гепатопанкреатогastroэнтерологии № 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 работу 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 персонифицированного 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).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Цирроз печени по определению Всемирной организации здравоохранения – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени [1, 14, 84].

Этиологическая структура цирроза отличается выраженной географической вариабельностью, обусловленной экономическими и социальными факторами. На протяжении десятилетий хронические вирусные гепатиты В и С признавались доминирующими причинами цирроза в глобальном масштабе, особенно в регионах Азии и Африки. По различным оценкам, на долю вирусного гепатита С приходится около 20–30% всех случаев цирроза, в то время как на долю вирусного гепатита В — около 30% в эндемичных регионах [46, 169]. Однако с внедрением эффективной вакцинации против вируса гепатита В и появлением высокоэффективных противовирусных препаратов прямого действия для лечения вируса гепатита С, распространенность вирус-индуцированного цирроза начинает снижаться. Параллельно с этим наблюдается рост заболеваемости циррозом, связанным с метаболически ассоциированной болезнью печени, которая напрямую коррелирует с пандемией ожирения и сахарного диабета 2-го типа. В настоящее время на долю метаболически ассоциированной болезни печени приходится до 25–30% случаев [180]. В то же время алкогольная болезнь печени остается причиной ЦП в 20–50% случаев, с высокой распространенностью в Восточной Европе и России [246]. Потребление алкоголя на душу населения является ключевым фактором, определяющим региональные вариации. Среди менее распространенных причин выделяют аутоиммунные гепатиты, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, генетические нарушения (такие как гемохроматоз, болезнь Вильсона и дефицит альфа-1-антитрипсина), а также хронические токсические воздействия. Таким образом, можно с уверенностью сказать, что этиологический ландшафт ЦП

находится в динамике, но не вызывает сомнений, что эффективная этиотропная терапия в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения.

Длительное время, в течение компенсированной фазы, цирроз может протекать бессимптомно, однако при развитии декомпенсации манифестируют такие клинические признаки как асцит, кровотечения из ВРВ, печеночная энцефалопатия (ПЭ) и желтуха [1, 14, 98].

Переход от компенсированного бессимптомного ЦП к декомпенсации заболевания происходит со скоростью примерно 5–7% в год [91]. К ухудшению течения заболевания могут привести бактериальные инфекции, развитие гепатоцеллюлярной карциномы [56, 99]. Развитие полиорганной дисфункции, связанной с множественными иммунными и гемодинамическими нарушениями, гипердинамическими изменениями кровообращения, обусловленными периферической вазодилатацией, приводит к гипоперфузии паренхиматозных органов, в большей степени почек [60, 142, 159, 199]. Последующая активация вазоконстрикторных механизмов и таких систем как симпатическая, ренин-ангиотензин-альдостероновая, секреция аргинин-вазопрессина, удерживающих воду и натрий, обуславливает задержку натрия и воды в почках, приводящую к образованию асцита и ГРС.

При прогрессировании цирроза с эпизодами декомпенсации отмечается повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов и хемокинов, что свидетельствует о персистирующем воспалении, которое, вероятно, обусловлено бактериальной транслокацией, связанной с повышением проницаемости кишечной стенки, приводящей к системному распространению бактерий и бактериальных продуктов, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pattern-associated molecular patterns). Кроме того, значение имеют также молекулярные факторы, связанные с повреждениями (damage-associated molecular patterns), ядерные негистоновые белки (например, high-mobility group protein B1) и протеины межклеточного матрикса, образующиеся в результате повреждения тканей, фрагменты гиалуроната, небелковые структуры – аденозинтрифосфат, мочевиная кислота, сульфат гепарина и

дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), – продуцируемые печенью из-за местного воспаления, апоптоза и некроза клеток [47]. И патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, и молекулярные факторы, связанные с повреждениями, соединяются с врожденными рецепторами распознавания иммунных клеток, которые после активации производят и высвобождают провоспалительные агенты, активные формы кислорода и азота. Этот каскад событий способствует развитию дисфункции кровообращения и прогрессированию полиорганной дисфункции и недостаточности [143].

По данным G. D'Amico et al. (2006), декомпенсация представляет собой прогностический переломный момент, поскольку медиана выживаемости падает с более чем 12 лет при компенсированном ЦП до примерно двух лет при декомпенсированном циррозе [91].

Современные методы профилактики и лечения декомпенсации и органной недостаточности при ЦП основаны на мерах, направленных на предотвращение или улучшение исхода каждого осложнения, а именно: задержки натрия в почках, приводящей к образованию асцита, продукции аммиака при ПЭ, эффективной гиповолемии после крупнообъемного парацентеза, почечной дисфункции, вызванной спонтанным бактериальным перитонитом или бактериальной дисфункцией, избыточного бактериального роста у пациентов, предрасположенных к развитию инфекций [98].

В настоящее время наиболее эффективным методом для предотвращения фиброзных изменений следует считать лечение, направленное на подавление этиологического фактора (противовирусная терапия, отказ от алкоголя и гепатотоксичных агентов). При развитии алкогольного ЦП описан феномен «рекомпенсации» при отказе от алкоголя даже при наличии выраженных изменений печени [154, 202]. При наличии вирусного гепатита эффект этиотропной терапии на функцию печени и ПГ при наличии декомпенсированного цирроза отмечается только в 22–48% случаев [103, 108, 185, 236].

Согласно клиническим рекомендациям EASL по лечению декомпенсированного ЦП, терапия должна быть направлена с одной стороны

на устранение этиотропного фактора (особенно употребление алкоголя и инфекция вирусом гепатита В или вирусом гепатита С) поскольку эти мероприятия связаны со снижением риска декомпенсации и увеличением выживаемости пациентов с ЦП [55, 205, 212], а с другой стороны – на коррекцию нарушений в оси кишечник–печень путем введения антибиотиков, на улучшение нарушенной функции системного кровообращения с помощью длительной заместительной терапии альбумином, коррекцию воспалительного состояния (путем применения статинов) и снижение ПГ (путем применения неселективных β -адреноблокаторов (НСББ)), что может позволить снизить прогрессирование ЦП [24, 98].

Однако, стратегия ведения пациентов с циррозом должна быть основана на предотвращении развития факторов, приводящих к декомпенсации ЦП, а не на коррекции осложнений по мере их возникновения. Необходимо вести поиск методов лечения, направленных на восстановления целостности архитектоники печени путем подавления воспаления, индукции обратного развития фиброза, нормализации портального кровообращения, восстановления количества и функции клеток. К сожалению, в настоящее время не существует эффективного лечения, позволяющего предотвратить развитие осложнений ЦП, однако постоянно проводится поиск новых подходов к терапии. Представляются перспективными методы, направленные на коррекцию воспалительного процесса в ткани печени, в том числе с применением клеточной регенеративной терапии [131, 132, 174].

С целью предотвращения эпизодов декомпенсации и прогрессирования заболевания необходимо рассматривать мультидисциплинарные подходы к лечению терминальных стадий ЦП [39, 99, 178, 184].

1.1. Особенности течения цирроза печени, осложненного портальной гипертензией и методы ее коррекции

Портальная гипертензия – клинический симптомокомплекс, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального

градиента давления, что сопровождается формированием порто-системных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени [71]. Повышение давления в воротной вене развивается вследствие нарастания внутрипеченочного сосудистого сопротивления, связанного с нарушением синусоидального кровообращения печени, чаще всего возникающего на фоне хронических заболеваний печени, ведущих к увеличению внеклеточного матрикса и изменений клеточных фенотипов, связанных с дисфункцией синусоидальных эндотелиальных клеток печени, активированных звездчатых клеток печени и резидентных макрофагов через механизмы аутофагии, сокращения, старения, регуляции продукции оксида азота и жесткости каркаса печени [71, 92, 115].

В патогенезе ПГ важную роль играют синусоидальные эндотелиальные клетки печени, образующие группы ситовидных пластинок, облегчающих транспорт макромолекул из печеночных синусоидов в пространство Диссе, затем в звездчатые клетки печени и гепатоциты. Особенностью их является отсутствие базальной мембраны, обеспечивающей эффективное перемещение макромолекул между просветом синусоиды и пространством Диссе [265]. Утрату фенестров и формирование базальной мембраны у синусоидальных эндотелиальных клеток печени называют «капилляризацией» [135, 178]. В поддержании структуры фенестр ключевым фактором является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), опосредованный эндотелиальной синтазой оксида азота (endothelial nitric oxide synthase) [54, 210].

Важную роль для гомеостаза синусоидальных эндотелиальных клеток печени играет аутофагия – высококонсервативный и контролируемый внутриклеточный процесс, включающий деградацию и рециркуляцию клеточных компонентов в лизосомах [140, 253]. В экспериментах S. Guixé-Muntet et al. (2019) снижение аутофагии у мышей с делецией *Atg7*, специфичной для эндотелиальных клеток, было связано с усилением фиброза печени и окислительным стрессом, на что указывало снижение экспрессии антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидазы, а также ферментов,

регулируемых ядерным фактором – эритроидом. Усиление аутофагии, приводящее к ишемии–реперфузии и последующей индукции активности крупноподобного фактора 2 (Krüppel-like factor 2), оказалось важным для поддержания микрососудистой функции и снижения активности фиброза печени [89].

Важную роль в процессе фиброгенеза играют клетки Ито (звездчатые клетки печени), которые стимулируют миофибробластический вариант регенерации [259]. 98% миофибробластов, населяющих фиброзные перегородки, являются производными звездчатых клеток печени [21]. Ведущим фактором активации клеток Ито являются физические и химические свойства окружающей их среды [132], воспаленной печеночной ткани, что способствует постоянному ремоделированию матрикса [183, 216].

Процесс капилляризации синусоидов, с формированием патологического варианта кровоснабжения органа, отличающегося от синусоидальной сосудистой сети, не увеличивает перфузию крови цирротической печени, а еще больше ухудшает гомеостаз гепатоцитов и усугубляет повреждение, усиливая воспаление и фиброз [139].

Повышение давления в воротной вене является предиктором осложнений, особенно при наличии дополнительных повреждающих факторов (ожирение, продолженное употребление алкоголя и др.). J. Trebicka et al. (2020) на большой проспективной группе 1071 пациентов продемонстрировали, что тяжелая ПГ вызывает нестабильное течение заболевания после острого декомпенсирующего события, такого как кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, с последующем развитием бактериальных осложнений (в 20% случаев) [61, 248].

В качестве вторичного события ПГ вызывает висцеральную и системную артериальную вазодилатацию, что приводит к развитию гипердинамического циркуляторного синдрома и тем самым к тяжелым клиническим проявлениям, таким как асцит и ВРВ желудочно-пищеводного тракта, прогрессированию ПЭ вследствие портосистемного шунтирования, ГРС и гиперспленизма [160, 223, 258]. Осложнения ПГ являются частым поводом для повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ЦП [200, 205].

Стратегии лечения ПГ стратифицированы в зависимости от характера сформированных осложнений. В основном разделяют две большие группы клинических проявлений, непосредственно связанных с выраженностью ПГ, – развитие ВРВ и асцита. Установленные стратегии проверены в многочисленных исследованиях с жесткими конечными точками (смертность) и, таким образом, изучены несколько лучше, чем прочие проявления ЦП [200, 205].

ВРВ пищевода и желудка диагностируется у 50% пациентов с ЦП, а новые ВРВ развиваются со скоростью 8% в год [200, 201]. Кровотечения из ВРВ случаются ежегодно у 12–15% больных с ЦП; летальность, ассоциированная с эпизодами кровотечения, достигает 20% [201].

Основной терапевтической опцией первичной профилактики развития ВРВ пищевода и кровотечения из них является назначение НСББ – методика, предложенная 40 лет назад D. Lebrec et al. (1982) [243]. Обоснованием применения НСББ является уменьшение висцерального венозного притока и сердечного выброса за счет блокады β_1 -адренергических рецепторов и индукции вазоконстрикции в висцеральной области путем блокады β_2 -адренергических рецепторов. В 2017 г. R. Sinha et al. было предложено применение карведилола, приводящее к более эффективным гемодинамическим показателям чем классические НСББ [74], что также отражено в ряде других исследований [51, 73, 209].

Согласно консенсусу Baveno VII, обновленному в 2022 г., в настоящее время НСББ (пропранолол, надолол или карведилол) являются препаратами выбора для профилактики декомпенсации у пациентов с клинически значимой ПГ [65].

Оптимальным лекарственным средством является карведилол, который обладает собственными анти-альфа-адренергическими сосудорасширяющими эффектами, способствующим более эффективному снижению портального давления. Также, согласно действующим рекомендациям, пациентам с компенсированным ЦП, принимающим НСББ, не показано проведение скрининговой эзофагогастроскопии, а эффективность их применения сопоставима с лигированием ВРВ. По данным метаанализа, проведенного в 2018 г. S. Tian et al.

[75], в группе карведилола варикозное кровотечение наблюдалось у 46 пациентов (12,81%), а в группе пациентов, перенесших лигирование ВРВ пищевода, – у 52 пациентов (14,69%). Частота кровотечений из ВРВ колебалась от 5 до 36,4% у пациентов, принимавших карведилол, и от 10 до 35,5% у пациентов после лигирования ВРВ пищевода. Четыре клинических исследования показали, что в группе карведилола частота кровотечений из ВРВ была ниже, чем в группе лигирования ВРВ пищевода, однако в двух исследованиях было продемонстрировано, что частота кровотечений из ВРВ была ниже в группе лигирования ВРВ пищевода, чем в группе карведилола [75].

Только в одном исследовании сообщалось, что частота кровотечений из ВРВ была одинаковой в двух группах, между которыми не было выявлено значительной разницы (относительный риск (ОР) = 0,86, 95% доверительный интервал (95% ДИ) = 0,60–1,23), как показано на Рисунке 1.1.

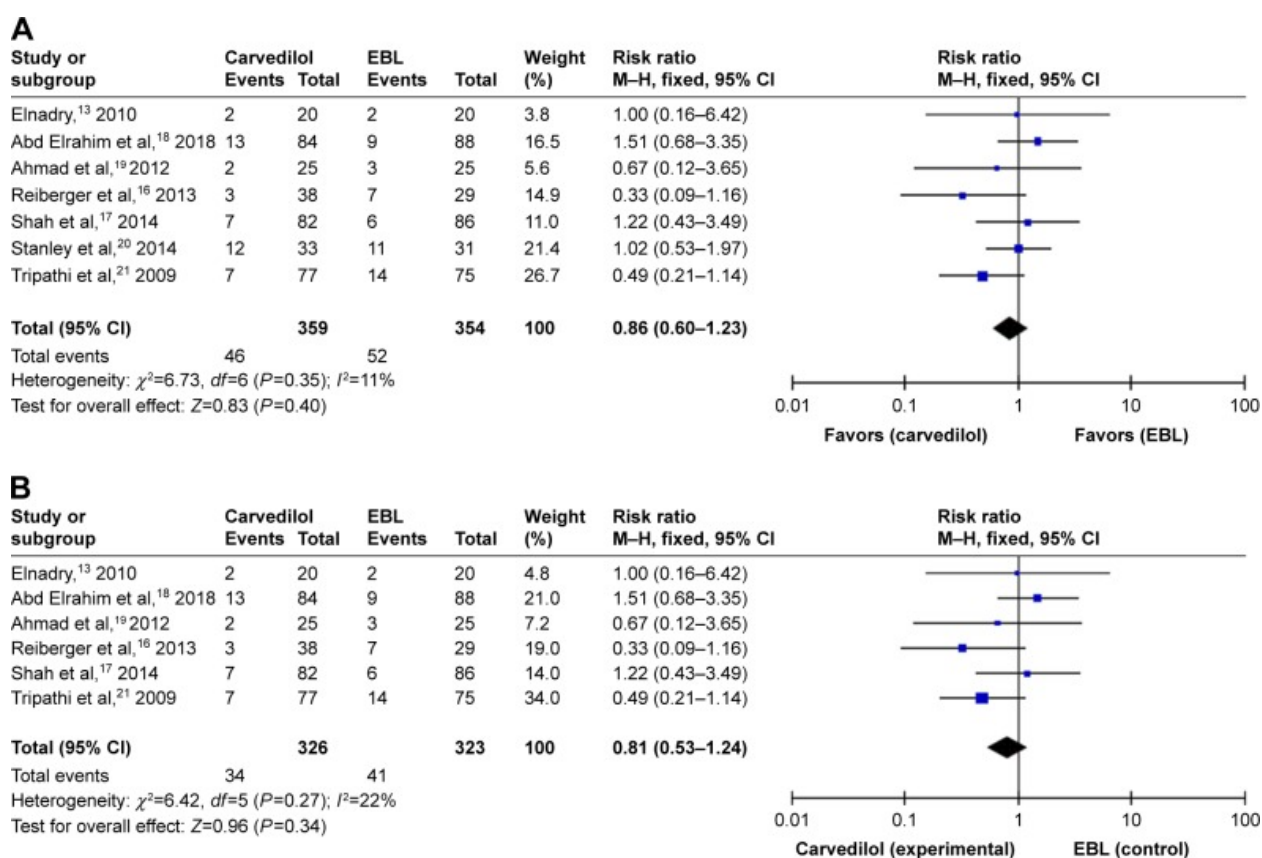


Рисунок 1.1 – Метаанализ клинических исследований, оценивающих эффективность карведилола и лигирования ВРВ пищевода у больных с ЦП [75]

Еще в трех проанализированных исследованиях не выявлено значительной разницы в частоте смертности от всех причин между группами карведилола и при лигировании ВРВ пищевода (OR = 0,82, 95% ДИ = 0,44–1,53).

Тот факт, что между лекарственной терапией и инвазивным методом лечения не выявлено существенных преимуществ, не обязательно указывает на то, что оба вида терапии одинаково эффективны. Преимуществом карведилола является его патогенетически обоснованная эффективность при отсутствии риска послеоперационных осложнений, в то время как лигирование ВРВ представляет собой вмешательство, продолжающееся лишь в течение короткого периода времени и сопровождающееся рисками развития стеноза пищевода, изъязвления области наложения лигатур, и интраоперационного кровотечения. Ретроспективное исследование S. Sinha et al. (2017), показало, что карведилол не был связан с повышенным риском смертности у пациентов с декомпенсированным ЦП, а длительная терапия помогала улучшить выживаемость пациентов [74]. Исследование, проведенное V. Kirnake et al. (2016), показало, что 76% пациентов сохраняли гемодинамический ответ на карведилол и длительное проведение терапии приводило к увеличению выживаемости у пациентов с ПГ [129].

Однако, еще в 2010 г. исследование T. Sersté et al. продемонстрировало низкую выживаемость пациентов с рефрактерным асцитом при лечении пропранололом, что вызвало активную дискуссию среди гепатологов о целесообразности применения НСББ при ПГ в связи с риском усугубления асцитического синдрома и развития ГРС, связанным со снижением системного артериального давления [94]. A. Krag et al. (2012) была предложена «гипотеза окна», предполагающая, что окно преимуществ НСББ может быть закрыто, как только у пациентов развивается рефрактерный асцит [250], что объясняется повышением уровня провоспалительных цитокинов в висцеральном отделе на фоне персистирующего воспаления при рефрактерном асците, снижением экспрессии β -адренергических рецепторов и потерей симпатических нервных волокон, что приводит к снижению эффектов НСББ [119]. Однако несколько

недавних исследований по изучению эффективности НСББ у пациентов с асцитом показали позитивные результаты и лучшую выживаемость у пациентов с декомпенсированным ЦП и асцитом при применении НСББ [179, 181, 237].

В то же время, за последние десятилетия техника лигирования ВРВ освоена большим количеством врачей, и более высокий уровень выполнения вмешательства позволяет эффективно предотвращать кровотечение у большинства пациентов. В течение последнего десятилетия редки сообщения о таких осложнениях лигирования ВРВ, как желудочно-кишечное кровотечение, лихорадка и стеноз пищевода. Наиболее частыми осложнениями является загрудинная боль в течение первых часов после вмешательства, которая отмечается у 10% пациентов [113]. Ряд исследователей публикуют отдельные клинические случаи, также проводятся исследования для оценки взаимосвязи лигирования ВРВ и развития тромбоза воротной вены, не выявляющие достоверной взаимосвязи между данными факторами [16, 78].

Представляется очевидным более высокий риск кровотечения при наличии ВРВ более 1 см, обтурирующих пищевод более чем на 50%, по сравнению с единичными узлами, и целесообразно рассматривать в данной группе обследуемых применение как терапии НСББ, так и лигирование ВРВ.

Отсутствуют литературные данные, сравнивающие совместное применение консервативной терапии НСББ и лигирование ВРВ с применением этих методов по отдельности. Представляется экономически привлекательным проведение монотерапии карведилолом для первичной профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка, однако при наличии ВРВ 2–3 степени целесообразно рассматривать одновременное проведение лигирования ВРВ пищевода и продолжение терапии НСББ в последующем, поскольку кровотечение из ВРВ является событием, значительно ухудшающим течение ЦП и повышающим риск неблагоприятного исхода.

Отдельного обсуждения заслуживают подходы к лечению пациентов с ВРВ желудка. В отличие от ВРВ пищевода, стандартизированные методы лечения кровотечений из ВРВ желудка отсутствуют и не подкреплены достоверными

доказательствами. Ряд некрупных рандомизированных исследований посвящены естественному течению заболевания, и не могут помочь в оценке риска, или способствовать принятию решения.

ВРВ желудка представляет собой сложную совокупность сосудистых шунтов между портоселезеночной венозной системой и системными венами брюшной и грудной полостей. Распространенность ВРВ желудка варьирует от 17 до 25% у пациентов с ПГ, что реже по сравнению с ВРВ пищевода, которые развиваются у 85% пациентов с ЦП [201, 203]. Несмотря на большую распространенность ВРВ пищевода и кровотечений из них, кровотечения из ВРВ желудка характеризуются более тяжелым течением и в течение 3 лет в 16–45% приводят к летальному исходу, независимо от генеза ПГ [203, 204]. Кроме того, в отличие от ВРВ пищевода, сосудистая анатомия ВРВ желудка может значительно различаться, что препятствует разработке единых подходов к коррекции [130]. При выборе лечебной тактики необходимо учитывать наличие тромбоза висцеральных вен, развитие портосистемных шунтов и характер поражения органов-мишеней. Проведение компьютерной томографии (КТ) с контрастированием является необходимым условием при выборе метода коррекции ВРВ желудка [130, 177, 222]. Лечение пациентов с ВРВ желудка целесообразно осуществлять с помощью совместного междисциплинарного подхода с участием гепатологов, интервенционных радиологов и эндоскопистов.

В настоящее время наибольшее распространение профилактики кровотечения из ВРВ желудка получали методики трансъюгулярного портосистемного шунтирования (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) и ретроградная трансвенозная облитерация варикозных вен желудка с баллонной окклюзией (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO).

Эффективность TIPS при кровотечении из ВРВ желудка несколько ниже, чем при кровотечении из ВРВ пищевода, частота рецидивов кровотечения составляет 14–30% в течение года [53, 111]. Кроме того, при проведении TIPS существует риск развития ПЭ и ишемии печени [43, 221]. В метаанализе, сравнивающем эффективность TIPS и BRTO при лечении ВРВ желудка, не было

выявлено существенных различий в качестве гемостаза или частоте послеоперационных осложнений, однако при проведении BRTO наблюдалось меньше повторных кровотечений и усугубления степени энцефалопатии в последующем [64]. Хотя BRTO, со всеми его техническими вариациями, является безопасным методом лечения кровотечений из ВРВ желудка, с эффективностью более чем в 90% случаев и очень низкой частотой повторных кровотечений из ВРВ желудка (< 5–7% в течение 1 года) [12, 62, 67, 155, 168], общая частота кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при данном методе была выше, за счет усугубления ВРВ пищевода в 30–35% случаев в силу перераспределения давления при ПГ после проведения баллонной окклюзии [76, 100]. Кроме того, осложнения после BRTO включают развитие или усугубление асцита и/или гидроторакса в течение года после вмешательства у 35–40% пациентов [63].

Однако отмечена положительная динамика течения ПЭ, обусловленной портосистемным шунтированием, через год наблюдения частота ее составляет 0–5% [63, 83, 107].

Таким образом, наличие противоречивых данных клинических исследований свидетельствует о необходимости обоснования персонализированного подхода к лечению пациентов с ПГ и ВРВ, с определением оптимальной методики для профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и декомпенсации ЦП.

1.2. Тромбоцитопения у пациентов с циррозом печени и подходы к ее коррекции

Тромбоцитопения является частым патологическим состоянием, значительно ограничивающим возможность инвазивных манипуляций, и обычно определяется как любое снижение количества тромбоцитов ниже минимального уровня нормы (< 150×10^9 , с подопределениями $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ [умеренное] и < $50 \times 10^9/\text{л}$ [тяжелая]) [19]. Фактически, тяжелая цитопения выявляется у трети больных, среди всех пациентов, проходящих обследование на предмет трансплантации печени.

Клиническими проявлениями тромбоцитопении в 56% случаев является кожно-геморрагический синдром, в 44% случаев тромбоцитопения может протекать бессимптомно, однако сопровождается рисками геморрагических осложнений при инвазивных вмешательствах. E.G. Giannini et al. (2010) оценивали распространенность тромбоцитопении и риски кровотечений, связанных с инвазивными процедурами у 121 пациента при обследовании для включения в лист ожидания ортотопической трансплантации печени. Распространенность умеренной (тромбоциты $< 150 \times 10^9$) и тяжелой тромбоцитопении (тромбоциты $< 75 \times 10^9/\text{л}$) составила 84% и 51% соответственно. В исследовании у 50 пациентов, перенесших инвазивные процедуры (эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода, транскатетерная артериальная химиоэмболизация, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, удаление зубов, парацентез большого объема, эндоскопическая полипэктомия, радиочастотная термическая абляция, эндоскопическая биопсия желудка, щитовидной железы и печени), наблюдалась корреляция между эпизодами кровотечений и тромбоцитопенией ниже $75 \times 10^9/\text{л}$, а при умеренной тромбоцитопении подобной взаимосвязи выявлено не было [114].

При анализе 2740 биопсий печени у пациентов с тромбоцитопенией из исследования HALT-C частота кровотечений составила 0,6% (16 случаев), основным фактором риска геморрагических осложнений было снижение тромбоцитов $< 60 \times 10^9/\text{л}$ [114]. Развитие тромбоцитопении при ЦП обусловлено четырьмя основными патогенетическими механизмами: снижение продукции тромбоцитов; повышенное разрушение/потребление тромбоцитов; гемодилюция; повышенная секвестрация тромбоцитов селезенкой. Не существует исследований, доказывающих, какова значимость каждого из механизмов в формировании патологического процесса, однако, несомненно, ЦП может быть причиной каждого из них [157, 247].

У здорового взрослого человека ежедневно вырабатывается в среднем 1011 тромбоцитов. Средняя продолжительность жизни циркулирующих тромбоцитов составляет от 8 до 9 дней [104, 247]. Незначительную роль в удалении

тромбоцитов играет печень: рецепторы, известные как рецепторы Эшвелла-Морелла, которые распознают изменения в структуре гликанов на поверхности тромбоцитов и удаляют десИАлированные тромбоциты [228]. Однако основная роль в элиминации тромбоцитов принадлежит селезенке, которая в любой момент времени содержит треть общей массы тромбоцитов [19, 247]. Застойная спленомегалия, ассоциированная с ПГ, может приводить к тромбоцитопении, анемии и/или лейкопении (как отдельно, так и в сочетании) [37, 148, 172, 196].

Значимую роль в развитии тромбоцитопении играет тромбopoэтин, также известный как фактор развития роста мегакариоцитов (*megakaryocyte growth and development factor*), который представляет собой гликопротеиновый гормон, вырабатываемый преимущественно печенью, а также почками. Роль его не до конца изучена, однако, вероятно, что тромбopoэтин является одним из основных регуляторов продукции тромбоцитов. Тромбopoэтин имеет сродство к мегакариоцитам – клеткам-предшественникам тромбоцитов в костном мозге [147], и, связываясь с рецепторами c-Mpl мегакариоцитов, он индуцирует фосфорилирование этого рецептора и стимулирует многочисленные пути передачи сигнала, ответственного за тромбopoэз [213].

Таким образом, основные патогенетические подходы к коррекции тромбоцитопении в настоящее время направлены на уменьшение размеров селезенки и активизацию синтеза тромбopoэтина. Последние годы при хронических заболеваниях печени применяются агонисты рецепторов тромбopoэтина, которые рутинно используются для лечения тромбоцитопении при гематологических состояниях [8, 207].

Данная группа препаратов, включающая элтромбопаг, ромиплостим, аватромбопаг и лусутромбопаг, приводит к увеличению выработки тромбоцитов за счет взаимодействия с рецептором тромбopoэтина. Использование этих агонистов тромбopoэтина для лечения тромбоцитопении перед инвазивными процедурами у пациентов с ЦП доказало свою эффективность на краткосрочном этапе [257]. Действующие рекомендации предполагают введение агонистов тромбopoэтина в течение 10–14 дней перед вмешательством и 5–8 дней после

вмешательства, с ожидаемым эффектом повышения уровня тромбоцитов в течение 30–36 суток [110]. Однако, в связи с высокой стоимостью препаратов, не представлено исследований терапии более 14 дней, способствующей коррекции уровня тромбоцитов на длительный период у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом.

Эмболизация селезенки является миниинвазивной альтернативой спленэктомии при лечении гиперспленизма, она имеет меньше осложнений, а иммунная система не подвергается значительным изменениям благодаря сохранению ткани селезенки [36, 127, 230]. Возможно выполнение полной или частичной эмболизации селезеночной артерии (ЧЭАС) [96, 188], однако эффективность степени эмболии при использовании этих методов селезенки остается спорной. Достоверный регресс тромбоцитопении и лейкопении, ассоциированных с гиперспленизмом, может быть достигнут, когда доля эмболизации селезенки составляет $> 50\%$ [193]. Ряд исследователей полагает, что существенной разницы в терапевтическом эффекте между полной или частичной эмболизацией артерии селезенки не определяется, и клинический эффект равно выражен при эмболии 50%, 70% или 80% ткани органа [192]. При неэффективности ЧЭАС возможно проведение эмболизации повторно и даже несколько раз [49, 81, 88, 106, 232]. Ряд исследований пациентов с гиперспленизмом вследствие ЦП подтвердили, что ЧЭАС приводит к достоверному регрессу тромбоцитопении и лейкопении, с хорошими среднесрочными и долгосрочными результатами [125, 130, 191].

В то же время сообщается, что проведение ЧЭАС может сопровождаться такими позитивными эффектами, как повышение уровней альбумина, холинэстеразы, общего холестерина и увеличения объема печени у пациентов с ЦП различной этиологии [231, 235], что вероятно связано с увеличением кровотока по печеночной и верхней брыжеечной артериям за счет перераспределения кровотока от чревного ствола после эмболизации селезеночной артерии [235]. Значительным ограничением применения эмболизации артерий селезенки может быть риск развития осложнений, таких, как

постэмболизационный синдром, абсцесс и/или разрыв селезенки и желудочно-кишечное кровотечение, однако частота их не велика [9, 57, 79, 189, 190, 194, 217].

Наиболее распространенным осложнением является постэмболизационный синдром, который обычно полностью разрешается в течение 1–2 суток на фоне консервативного лечения [187]. Послеоперационная боль в животе обычно коррелирует с объемом инфаркта селезенки и также купируется в течение 1–4 суток на фоне терапии нестероидных противовоспалительных средств [190, 192]. В представленных исследованиях частота таких серьезных осложнений, как абсцесс селезенки, разрыв селезенки и желудочно-кишечное кровотечение, расцениваются как редкие (1–2%) и чаще всего ассоциированы с полным инфарктом нижнего полюса селезенки [190, 192].

Таким образом, современные подходы к коррекции тромбоцитопении описаны для пациентов со снижением уровня тромбоцитов $< 50\text{--}60 \cdot 10^9/\text{л}$, чаще при подготовке к однократным инвазивным вмешательствам, и предполагают введение агонистов тромбопоэтина в течение 10–14 дней перед вмешательством и 5–8 дней после вмешательства, с ожидаемым эффектом повышения уровня тромбоцитов в течение 30–36 суток [257], и введение тромбоконцентрата перед вмешательством; показания к проведению эмболизации селезеночной артерии не сформулированы, несмотря на высокую эффективность данного метода. Особого рассмотрения требует тактика ведения больных с тяжелой тромбоцитопенией $< 30 \cdot 10^9/\text{л}$ с признаками геморрагического синдрома, данная группа пациентов требует дальнейшего исследования.

1.3. Подходы к лечению асцита, ассоциированного с циррозом печени

Асцит — патологическое накопление жидкости в брюшной полости, которое встречается более чем у 50% больных с 10-летней историей заболевания печени и значительно ухудшает прогноз жизни, а увеличение свободной жидкости в брюшной полости более 2500 мл, развивается у 60% пациентов в течение 10 лет после постановки диагноза ЦП. В течение первого года от момента появления

асцита выживаемость пациентов с ЦП составляет от 45 до 82%, в течение пяти лет — менее 50% [98]. Таким образом, развитие асцита является предиктором ухудшения прогноза [52, 58, 122], что делает данное осложнение абсолютным показанием к включению в лист ожидания трансплантации печени.

Причиной развития асцита и декомпенсации ЦП часто является острая на фоне хронической печеночная недостаточность. Ухудшение функции печени чаще всего связано с провоцирующими событиями, такими как кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, инфекционные заболевания [170, 178].

Принципы лечения асцита в настоящее время включают диуретическую терапию, парацентез, проведение TIPS, а также лечение осложнений асцита, таких как спонтанный бактериальный перитонит, который развивается примерно у 25% пациентов вследствие бактериальной транслокации из кишечника [126, 263]. Кроме того, асцит, в особенности резистентный, часто ассоциирован с высоким риском развития тяжелой гипонатриемии и ГРС, которые вместе со спонтанным бактериальным перитонитом значительно усложняют лечение этой группы пациентов и увеличивают риск неблагоприятного исхода [121].

В патогенезе развития асцита основную роль играют ПГ, висцеральная и периферическая артериальная вазодилатация и нейрогуморальная активация [66, 261]. Пусковым механизмом цирротического асцита можно считать нарушения экскреции натрия почками, что приводит к положительному балансу натрия, а следовательно, к задержке воды и увеличению объема внеклеточной жидкости. Снижение экскреции натрия, обусловленное расширением артериальных сосудов, в свою очередь запускает нейрогуморальные реакции, такие как ренин-ангиотензин-альдостероновая система, приводящие к сужению почечных сосудов, дальнейшей задержке натрия и, следовательно, развитию асцита и отеков [97].

Согласно данным M. Casado et al. (1998), асцит развивается только при наличии ПГ, если постсинусоидальный градиент давления выше 12 мм рт. ст. [80], что является причиной повышения гидростатического давления внутри

печеночных синусоидов, приводящего к транссудации жидкости в брюшную полость [58]. Таким образом, объем вырабатываемой асцитической жидкости определяется величиной гидростатического давления, а онкотическая динамика (концентрация альбумина в плазме) играет в скорости накопления и тяжести асцита лишь вторичную роль.

ПГ является следствием структурных изменений при ЦП, а особенности печеночной гемодинамики частично связаны с сократительными свойствами звездчатых клеток печени и миофибробластов [124, 225]. Эти клетки могут динамически регулировать тонус синусоидов и, следовательно, портальное давление и кровоток [218]. J. Bosch et al. (2003) сообщают, что нарушение продукции оксида азота и циркуляции эндогенных вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, ангиотензин-II, катехоламины и лейкотриены, может приводить к повышению сосудистого сопротивления печени [70, 145].

Значимым механизмом в патогенезе почечной дисфункции и задержки натрия является развитие артериальной вазодилатации. Патофизиологическая связь между ПГ и артериальной вазодилатацией все еще остается неясной. В настоящее время предполагается, что повышение концентрации вазодилататоров ассоциировано со стрессовыми механизмами в висцеральном кровообращении, что приводит к нарушению передачи сигналов сокращения в гладкомышечных клетках в ответ на стимуляцию вазоконстрикторами («сосудистая гипосократимость») [146]. Также следствием активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы является почечная вазоконстрикция, приводящая к снижению почечного кровотока, снижению скорости клубочковой фильтрации и к прогрессирующему нарушению функции почек [214]. Признаками почечной дисфункции на ранних этапах у пациентов с ПГ целесообразно рассматривать нарушение экскреции натрия.

При ЦП отмечается снижение клиренса свободной воды ниже 1 мл/мин, что эквивалентно потреблению 1,5 литров жидкости в день, прежде чем возникает накопление жидкости, вызывающее дилуционную гипонатриемию (натрий в сыворотке < 130 ммоль/л) [178], которая также ассоциирована со снижением

выживаемости [138]. В последующем прогрессивное увеличение реабсорбции натрия и воды, снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации часто происходят параллельно с прогрессированием печеночной недостаточности. В ответ на тяжелую дисфункцию печени и нарушение системного кровообращения, прогрессирующее снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации может привести к развитию ГРС, который диагностируют у 20% пациентов с циррозом печени и рефрактерным асцитом.

ГРС определяется как функциональная преренальная почечная недостаточность, не отвечающая на увеличение объема циркулирующей крови на фоне хронического заболевания печени с асцитом. При ГРС не наблюдается значительных морфологических изменений почек или изменения функции канальцев [99, 121]. Выделяют два типа ГРС. ГРС 1 типа представляет собой быстро прогрессирующую острую почечную недостаточность, провоцируемую такими факторами, как спонтанный бактериальный перитонит, септические состояния или кровотечение из ВРВ, вызывающими быстрое ухудшение функции печени и кровообращения [215]. ГРС 2 типа определяется как хроническая форма с более стабильной почечной дисфункцией [93].

Согласно критериям F. Salerno et al. (2010), диагноз ГРС может считаться верифицированным при наличии асцита, ассоциированного с ЦП, с повышением уровня креатинина сыворотки > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл), при отсутствии признаков шока, гиповолемии (отмена диуретических препаратов за 2 дня и более, адекватное восполнение уровня альбумина в дозе 1 г/кг/день до максимальной дозы 100 г/день), отсутствие нефротоксических лекарственных препаратов и паренхиматозного заболевания почек, определяемого по отсутствию протеинурии ($< 0,5$ г/день), микрогематурии (< 50 эритроцитов в поле зрения при большом увеличении) и нормальным результатам ультразвукового исследования (УЗИ) почек [95].

Лечение неосложненного асцита, согласно рекомендациям EASL, должно проводиться согласно алгоритму, представленному в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Современные подходы к лечению неосложненного асцита [99]

Степень асцита	Лечебная тактика
Легкий асцит, свободная жидкость определяется только при УЗИ органов брюшной полости	Не требует лечения
Умеренный асцит, проявляющийся умеренным симметричным увеличением живота	Ограничение потребления натрия и диуретическая терапия
Выраженный асцит со значительным увеличением размеров живота	Объемный парацентез с последующим ограничением потребления натрия и диуретическая терапия (кроме рефрактерного асцита)

Согласно выше приведенным рекомендациям, пациентам следует соблюдать диету с низким потреблением натрия, чтобы создать отрицательный баланс натрия и, следовательно, увеличить мобилизацию задержки жидкости [197]. Ограничение суточного потребления натрия до 80–120 ммоль (что соответствует 4,6–6,9 г соли в сутки) возможно посредством «диеты без добавления соли» и отказа от заранее приготовленных пищевых продуктов. Более строгое ограничение соли может еще больше ухудшить состояние пациента с асцитом за счет развития гипонатриемии [197].

Ограничение потребления жидкости не рекомендуется при лечении асцита на фоне ЦП, однако, согласно некоторым исследованиям, по-прежнему применяется в некоторых центрах при признаках асцита и гипонатриемии. Потребление жидкости редко можно ограничить до уровня < 1 л/день, что недостаточно для потери жидкости [182], причем эффективность ограничения воды может зависеть от уровня гипонатриемии. Таким образом, в настоящее время нет достоверных рекомендаций для ограничения объема жидкости в данной клинической ситуации.

Диуретики остаются основными лекарственными препаратами для лечения асцита при ЦП. Проведение диуретической терапии требует ежедневного контроля массы тела и мониторинга уровня креатинина и электролитов, чтобы избежать серьезных электролитных нарушений и развития почечной недостаточности, вызванной диуретиками. Препаратом выбора на первом этапе является спиронолактон, антагонист рецепторов альдостерона, который способствует

повышенной реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, ускоряет натрийурез и более эффективен, чем петлевые диуретики, у больных цирротическим асцитом [109, 208].

Стартовая доза спиронолактона начинается со 100 мг/день, с увеличением на 100 мг/неделю до достижения адекватного натрийуреза. Эффективность лечения оценивается через 3–5 дней, максимальная рекомендуемая доза составляет 400 мг/день [229].

Чтобы избежать гиперкалиемии на фоне калийсберегающего эффекта спиронолактона, а также в случае недостаточного ответа (определяемого снижением массы тела < 2 кг/неделю), в ряде случаев требуется комбинация с петлевыми диуретиками (торасемид, фуросемид), которые следует поэтапно добавлять к лечению каждые 2–3 дня до максимальной дозы 160 мг/день. Часть исследований приходят к заключению, что у пациентов с рецидивирующим асцитом сочетание антагониста альдостерона и петлевых диуретиков является предпочтительной схемой, поскольку комбинированная терапия увеличивает натрийуретический эффект [178]. Неэффективность монотерапии петлевыми диуретиками при цирротическом асците еще в 1983 г. констатировал R. Pérez-Ayuso et al. [208]. После объемного лапароцентеза целесообразно стремиться к поиску минимальной эффективной дозы мочегонных препаратов, для снижения риска осложнений и побочных эффектов [197].

Согласно определению F. Salerno et al. (2010), асцит, резистентный к диуретической терапии, определяется как асцит, который невозможно мобилизовать или ранний рецидив которого невозможно предотвратить из-за отсутствия ответа на ограничение натрия и лечение диуретиками [211] (Таблица 1.2).

У пациентов с асцитом 3 степени или рефрактерным асцитом методом выбора является объемный лапароцентез, продемонстрировавший безопасность и эффективность в ряде исследований. При эвакуации > 5 л жидкости, необходимо восполнение уровня альбумина для снижения риска развития постпарацентезной

дисфункции кровообращения из-за быстрого снижения эффективного объема артериальной крови [99, 220].

Таблица 1.2 – Диагностические критерии резистентного асцита по F. Salerno et al. (2010) [211]

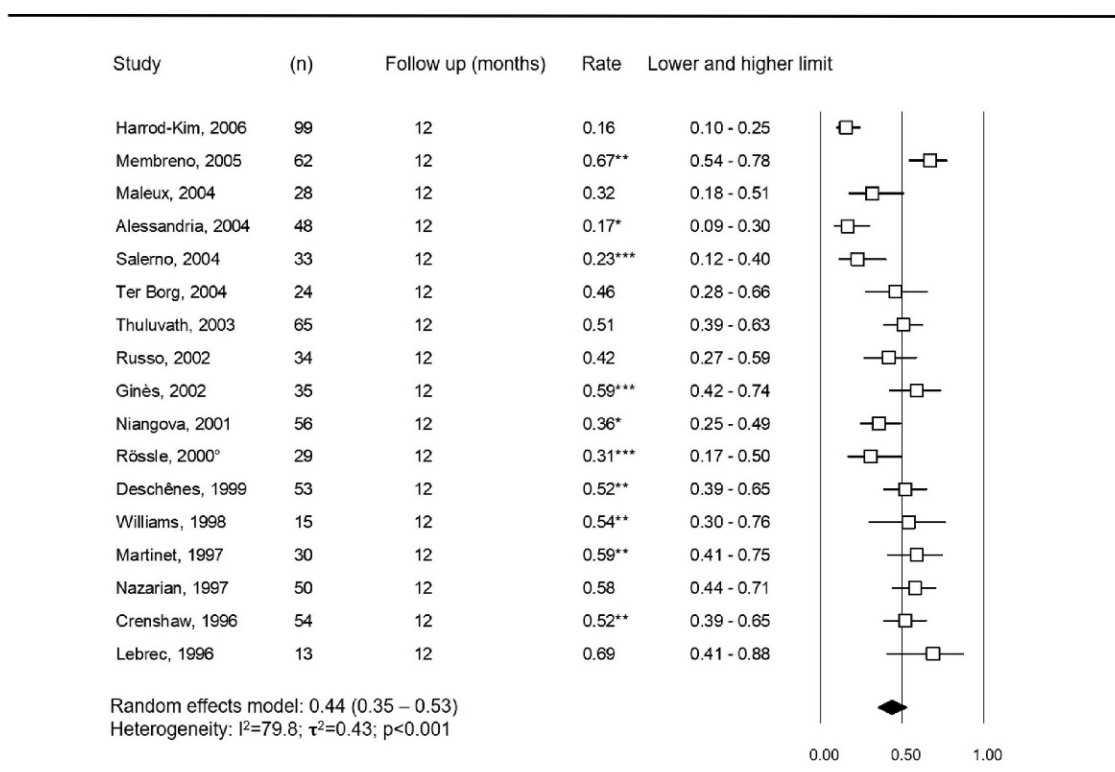
Критерий	Характеристика
Длительность терапии	Терапия диуретиками (спиронолактон 400 мг/день и фуросемид 160 мг/день) в течение как минимум 1 недели и диета с ограничением натрия < 6 г хлорида натрия в сутки
Отсутствие ответа на адекватную терапию	Средняя потеря веса < 0,8 кг за 4 дня, а выведение натрия с мочой меньше, чем потребление натрия
Ранний рецидив асцита	Повторное развитие асцита 2–3 степени в течение 4 недель после объемного лапароцентеза или эффективной диуретической терапии
Осложнения диуретической терапии	<ul style="list-style-type: none"> – ПЭ, ассоциированная с диуретиками, при отсутствии какого-либо другого провоцирующего фактора. – Нарушение функции почек, вызванное диуретиками (повышение уровня креатинина в сыворотке >100% до значения > 2 мг/дл (177 мкмоль/л) у пациентов с асцитом, отвечающих на лечение). – Гипонатриемия, вызванная диуретиками (снижение уровня натрия в сыворотке до уровня < 125 ммоль/л). – Гипо- или гиперкалиемия, вызванная диуретиками (изменение уровня калия в сыворотке крови до < 3 ммоль/л или > 6 ммоль/л).

Однако, несмотря на очевидные положительные эффекты парацентеза, он не влияет на патогенетические факторы асцита и может приводит к раннему рецидиву патологических симптомов у 93% пациентов, если не возобновить лечение диуретиками. При рефрактерном асците проведение повторных лапароцентезов является эффективной тактикой, однако, медиана выживаемости этих пациентов значительно снижается: примерно 50% умирают в течение следующих 6 месяцев. Выше освещались возможные негативные эффекты применения НСББ с целью профилактики кровотечений из ВРВ пищевода у данной группы пациентов, однако вопрос этот остается открытым и требует индивидуального подхода в каждом клиническом случае [94, 153].

Одним из существующих в настоящее время патогенетических подходов к лечению резистентного асцита является TIPS. Снижение ПГ после шунтирования

приводит к вторичному снижению активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличению экскреции натрия [245].

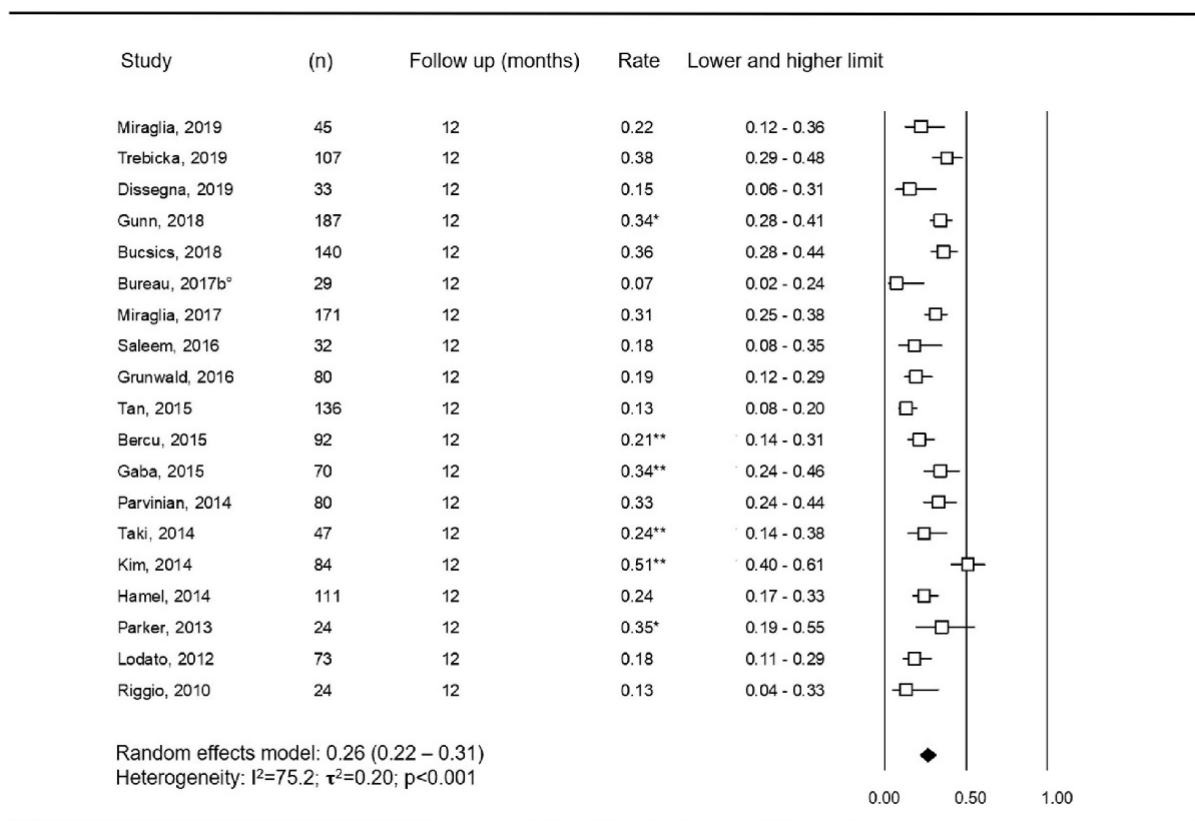
Последнее десятилетие большое внимание уделяется анализу выживаемости больных с циррозом после TIPS. В целом риск смертности после портосистемного шунтирования в первую очередь прогнозировался по высокому уровню билирубина (> 3 мг/дл) [254, 260] и повышению балла по шкале оценки тяжести заболеваний печени (model for end-stage liver disease, MELD). По данным метаанализа 77 исследований, доступных в свободном доступе в Pubmed и Embase, проведенного V. Will et al. (2022), смертность, оцененная в 36 исследованиях среди пациентов с резистентным асцитом после TIPS через 12 месяцев, составила в среднем 33% (95% ДИ 29%–39%) со значительной гетерогенностью среди исследований ($I^2=82,1$, $\tau^2 = 0,37$, $p < 0,001$). В более новых исследованиях смертность через 12 месяцев была ниже и составила 26% (95% ДИ 22%–31%, $I^2=75,2$, $\tau^2 = 0,20$, $p < 0,001$) по сравнению с 44% в более старых исследованиях (95% ДИ 35%–53%, $I^2=79,8$, $\tau^2 = 0,43$, $p < 0,001$) (Рисунок 1.2) [264].



°also recurrent ascites. *estimated by 1-year overall survival. **estimated by cumulative 1-year survival. *** estimated by 1-year transplant-free survival.

Рисунок 1.2 – Смертность через 12 мес. у пациентов с TIPS с 1993 по 2006 гг. по данным метаанализа V. Will et al. (2022) [264]

Уровень смертности через 12 месяцев после TIPS и показатель Чайлд-Пью были оценены в 19 исследованиях, которые были включены в анализ подгрупп на основе функции печени. Средний уровень смертности составил 20% (95% ДИ 14%–28%, $I^2=72,0$, $\tau^2=0,28$, $p=0,000$) в подгруппе с менее выраженным нарушением функции печени (оценка по шкале Чайлд-Пью $< 9,3$ балла) и 41% (95 % ДИ 30%–53%, $I^2=84,6$, $\tau^2=0,45$, $p=0,000$) в подгруппе с худшей функцией печени (оценка по шкале Чайлд-Пью $\geq 9,3$ балла) соответственно (Рисунок 1.3). [264].



*also recurrent ascites. *estimated by 1-year overall survival. **estimated by cumulative 1-year survival.

Рисунок 1.3 – Смертность через 12 мес. у пациентов с TIPS с 2010 по 2019 гг. по данным метаанализа V. Will et al. (2022) [264]

Согласно одноцентровому рандомизированному исследованию 57 пациентов с TIPS L. Zachary et al. (2015), отмечена взаимосвязь между уменьшением асцита и развитием ПЭ, которая выявлялась в 58,2% наблюдений. Кроме того, было отмечено ухудшение показателей MELD и международного нормализованного отношения (МНО) в краткосрочном периоде, не повлиявшее на долгосрочные

результаты лечения. Выживаемость среди исследуемых составила 78,7% за 1 год [252].

Большинство последних исследований показывают, что TIPS сопровождается более низкой смертностью по сравнению с такими методами, как установка постоянного брюшно-венозного шунта, постоянного перитонеального катетера и повторные объемные лапароцентезы, несмотря на частое развитие ПЭ.

Вторым патогенетически обоснованным методом лечения резистентного асцита может считаться применение терлипрессина, синтетического аналога вазопрессина, который уменьшает портальный приток за счет прямой и мощной вазоконстрикции висцеральных сосудов [128], что может приводить к регрессу гипердинамического состояния [251]. Несмотря на отсутствие рекомендаций по применению терлипрессина у пациентов с цирротическим асцитом, на протяжении последних десятилетий проводятся исследования на малых группах больных, демонстрирующие положительный эффект, регресс асцита и ассоциированных осложнений.

Z. Vai et al. (2020) проанализированы двенадцать исследований, включавших от 5 до 26 пациентов с 1997 до 2016 гг. В 3 исследованиях (1 рандомизированное контролируемое и 2 исследования без контроля) с участием 32 пациентов, получавших терлипрессин по поводу нерефрактерного асцита, терлипрессин улучшал гемодинамику за счет снижения частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, а также повышения среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления. В 5 исследованиях (1 рандомизированное контролируемое исследование, 2 одиночных исследования без контроля и 2 сравнительных исследования с контролем) с участием 67 пациентов, получавших терлипрессин по поводу рефрактерного асцита, терлипрессин улучшал функцию почек за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации, почечного кровотока, увеличения объема диуреза, натрийуреза и снижения креатинина сыворотки. В 4 исследованиях (4 рандомизированных контролируемых исследования) с участием 71 пациента, терлипрессин предотвращал нарушение кровообращения, вызванное парацентезом, за счет повышения среднего артериального давления и

системного сосудистого сопротивления и снижения уровня ренина в плазме. Терлипрессин может улучшать гемодинамику, тяжесть асцита, функцию почек, предупреждать парацентез-индуцированную дисфункцию кровообращения при ЦП с асцитом с ГРС и без него [55, 105, 128, 171, 176, 186, 219, 224, 239, 244, 249, 251].

Таким образом, наиболее перспективными представляются стратегии лечения асцита, направленные на различные аспекты патофизиологического процесса, приводящего к висцеральной артериальной вазодилатации, центральной гиповолемии и снижению артериального давления [197].

1.4. Применение стволовых клеток костного мозга для лечения хронических заболеваний печени

Механизмы, лежащие в основе фиброза печени различной этиологии, в целом сходны. Ключевым моментом в его развитии является активация клеток Ито с потерей ими липидных включений, содержащих витамин А, и приобретением фенотипа миофибробластов [134, 226]. Также в фиброгенезе могут участвовать фибробласты, локализованные в области портальных триад и клетки, окружающие центральные вены. В здоровой печени они находятся в покоящемся состоянии, однако при ряде патологических состояний трансформируются в миофибробласты [198]. Фиброгенные клетки могут развиваться также из мезотелиальных, клеток [156] и клеток печеночной паренхимы в результате эпителио-мезенхимного перехода [134]. В большинстве случаев развитию фиброза предшествует асептическое воспаление, в следствие которого под влиянием факторов, выделяемых активированными клетками Купфера, печень инфильтрируют различные популяции иммунокомпетентных клеток, включающих в том числе и моноциты, приобретающие фенотип макрофагов. Эти инфильтрирующие клетки продуцируют цитокины с провоспалительным или прямым профибротическим действием, такие как фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α),

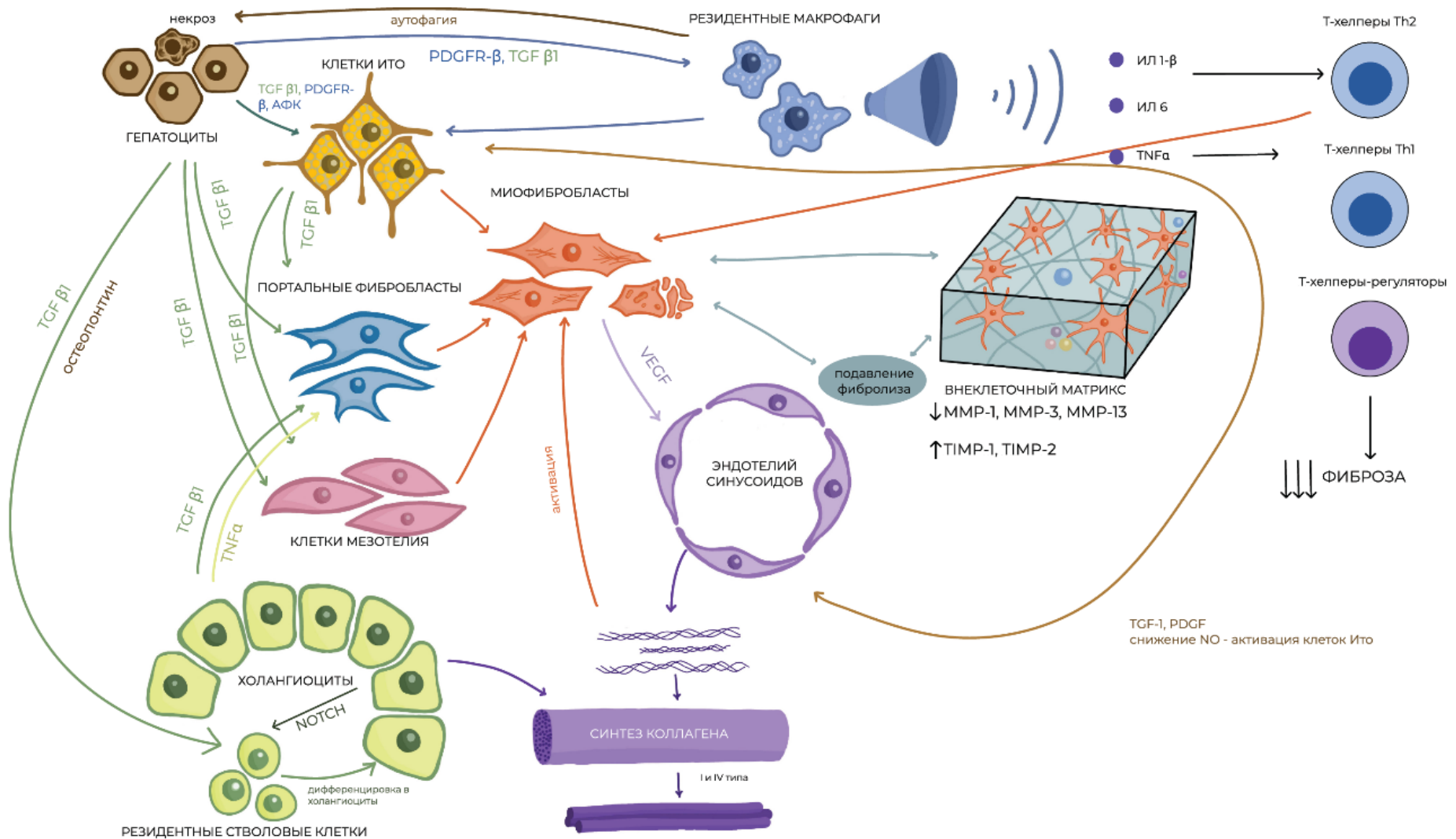
интерлейкины (ИЛ) 1 β , ИЛ-14, трансформирующий фактор роста β 1 (transforming growth factor β 1, TGF β 1) [38, 152, 226, 242].

Активация фиброгенных клеток – многоуровневый процесс, включающий различные сигнальные пути. Активацию и пролиферацию клеток Ито способны вызывать такие цитокины, как фактор стволовых клеток (stem cell factor), фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor), кислый и основной факторы роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), VEGF, инсулиноподобные факторы роста (insulin-like growth factor, IGF) 1 и 2 [134]. Важную роль в фиброгенном ответе на повреждение печени играют трансформирующий фактор роста β 1 (transforming growth factor beta 1, TGF β 1) и фактор роста тромбоцитарного происхождения β (platelet-derived growth factor β , PDGF- β), которые усиливают транскрипцию генов, в частности, кодирующих проколлаген I и III типов [69, 134, 227]. Кроме того, сигналинг через TGF β 1 подавляет апоптоз клеток Ито, стимулирует их пролиферацию, препятствует деградации внеклеточного матрикса, ингибируя продукцию матриксных металлопротеиназ и усиливая продукцию их ингибиторов [134, 226, 240, 241]. TGF β 1 продуцируются различными популяциями клеток печени, в том числе и самими клетки Ито, что обеспечивает аутокринную и паракринную регуляцию их активации [227]. PDGF- β , источником которого в поврежденной печени служат прежде всего макрофаги, инфильтрирующие ее в ходе воспалительной реакции, и резидентные клетки Купфера, оказывает мощное митогенное действие на клетки Ито и портальные фибробласты [116, 151].

На ранней стадии активации этих клеток в них происходит быстрая индукция рецептора фактора роста тромбоцитарного происхождения β (receptor platelet-derived growth factor β , PDGFR- β), что приводит к усилению пролиферации, миграции и выживания клеток, а также к их трансформации в миофибробласты с усилением продукции коллагенов I и III типов [262]. Экспрессия рецептора PDGFR- β в активированных клетках Ито может усиливаться под действием TGF β 1, что определяет стимулирующее влияние последнего на пролиферацию этих клеток [71]. Процесс фиброзирования сопровождается капилляризацией

эндотелия синусоидов с потерей фенестр базальной мембраны, что не только нарушает снабжение гепатоцитов кислородом и питательными веществами, но и снижает продукцию эндотелием оксида азота, способствующего поддержанию покоящегося состояния клеток Ито [241]. Сами патологически измененные эндотелиоциты выделяют фиброгенные цитокины, в том числе TGF β 1 и PDGF- β , и участвуют в избыточном отложении внеклеточного матрикса, активно продуцируя коллагены I и IV типов и фибронектин [175, 262]. Клетки Ито и миофибробласты способны активировать эндотелиальные клетки и стимулировать их пролиферацию, под влиянием VEGF и ангиопоэтина-1, что в условиях фибротического микроокружения может вести к дальнейшему прогрессированию заболевания [227, 262]. В то же время VEGF играет двунаправленную роль: при повреждении эндотелия он может стимулировать фиброгенез, однако по завершении формирования сосудов ведет к снижению апоптоза эндотелиальных клеток. Последние данные, свидетельствуют, что VEGF-C способствует пролиферативной активности и миграционной способности мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Важную роль в фиброгенезе играют и клетки Купфера. В ответ на повреждение печеночной паренхимы они высвобождают активные формы кислорода (АФК), активирующие клетки Ито и вызывающие некроз и апоптоз гепатоцитов [238], и провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-13 и TNF- α [175, 241]. В фиброзированной ткани печени клетки Купфера являются одними из главных продуцентов TGF β 1 и PDGF- β [195, 227]. Привлеченные Т-хелперы типа Th2 также усиливают фиброз за счет секреции ИЛ-4 и ИЛ-13, тогда как регуляторные Т-клетки могут как способствовать фиброгенезу, секретируя TGF β 1, так и подавлять его, секретируя антифиброгенный фактор ИЛ-10. Антифибротическое действие оказывают также естественные киллеры, способные вызывать гибель активированных клеток Ито, и Т-хелперы типа Th1 [262] (Рисунок 1.4).



Примечание: NOTCH – сигнальный путь, за счет которого происходит передача сигналов между клетками посредством белков семейства Notch; TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinases, тканевой ингибитор металлопротеиназ

Рисунок 1.4 – Эффекторные механизмы формирования фиброза печени

Таким образом, развитие фиброза печени является многоступенчатым процессом, обусловленным влиянием нескольких клеточных популяций посредством различных сигнальных путей.

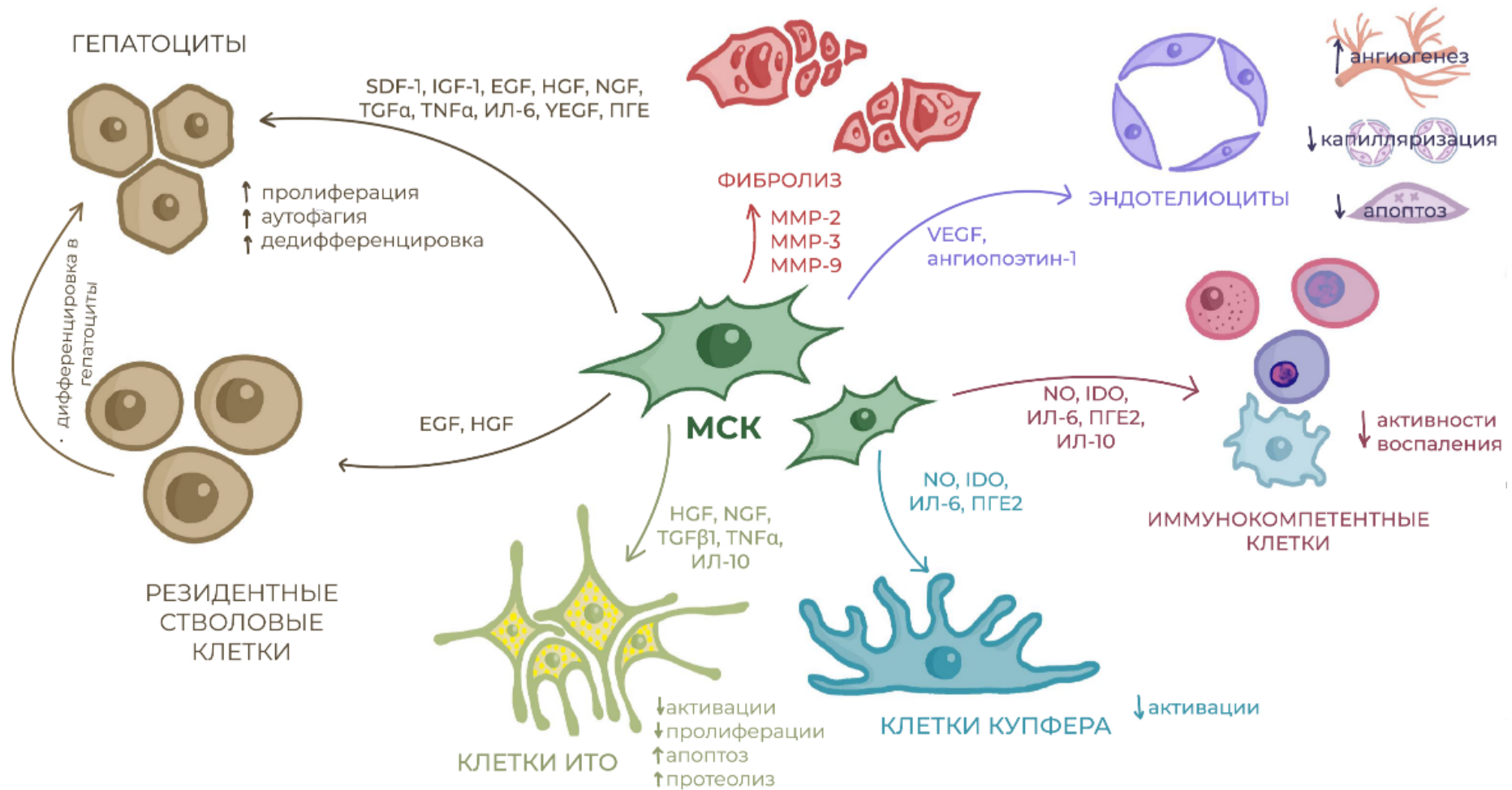
Стволовые клетки, присутствующие практически во всех тканях и органах, в настоящее время рассматривают как универсальные регуляторы тканевого гомеостаза, обеспечивающие стабильное функционирование тканей и их восстановление после повреждений [10, 22, 23, 44, 48, 112]. В ряде экспериментов по сокультивированию МСК с гепатоцитами установлено, что их роль в нормальной печени взрослого организма состоит в поддержании клеток печеночной паренхимы [85]. В печени присутствуют две популяции резидентных стволовых и родоначальных клеток: одна из них, локализованная в канальцах Геринга, дает начало гепатоцитам и холангиоцитам; другая, локализованная в области крупных внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, способна дифференцироваться как в клетки печени, так и в β -клетки поджелудочной железы. При хроническом повреждении печени они участвуют в ее регенерации, но под влиянием патологически измененного микроокружения деление этих клеток, сопровождающееся секрецией лигандов Hedgehog, остеоопонтина и TGF β 1, приводит к активации клеток Ито и портальных миофибробластов и к прогрессированию фиброза [86]. При повреждении печени в ее регенерации могут участвовать не только эти резидентные МСК, но и приходящие из других источников, прежде всего из костного мозга. Они способны к миграции в область повреждения печеночной ткани в ответ на выделяемый ею фактор стромальных клеток-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1), взаимодействующий с рецептором CXCR4 на поверхности МСК [87, 182]. Направленной миграции МСК способствуют также АФК, образующиеся в паренхиме органа при оксидативном стрессе, через активацию сигнальных путей ERK1/2 и JNK1/2 [144]. Хотя МСК обладают фиброгенным потенциалом и в некоторых случаях могут сами вносить вклад в развитие фиброза печени, дифференцируясь в миофибробласты [117, 144], в большинстве работ, выполненных на экспериментальных животных, отмечено благотворное влияние

трансплантации этих клеток на структурно-функциональное состояние печени при ее повреждениях различной этиологии [11, 72, 82, 101, 118, 162, 165, 188]. В ряде случаев при этом наблюдали улучшение не только морфологических и цитохимических, но и функциональных показателей, таких как уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), билирубина и альбумина в сыворотке крови [11, 72, 133, 166]. Противоапоптотическое действие МСК на гепатоциты неоднократно продемонстрировано не только на клеточных культурах, обработанных токсинами [173, 241, 267], но и на моделях повреждения печени *in vivo* [137, 161]. При этом в печени животных, получивших инъекцию МСК, отмечено улучшение показателей редокс-гомеостаза, в частности, снижение вызванной повреждением продукции АФК и повышение активности супероксиддисмутазы [137, 164]. По некоторым данным МСК подавляют старение гепатоцитов [267]. Кроме того, они стимулируют пролиферацию гепатоцитов [161] и активируют в них аутофагию [62], способствуя соответственно клеточной и внутриклеточной регенерации печеночной паренхимы. Существует также предположение, что выделяемые МСК факторы, в частности эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) и фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), могут оказывать влияние на стволовые и родоначальные клетки печени, стимулируя их дифференцировку в гепатоциты и холангиоциты [112]. Кроме того, имеются сообщения о способности кондиционированной МСК среды индуцировать дедифференцировку зрелых гепатоцитов в овальные клетки, экспрессирующие маркеры стволовых и родоначальных клеток печени (молекула клеточной адгезии эпителия, цитокератин-19, альфа-фетопротеин) и способные к созреванию в пролиферирующие гепатоциты, что тоже может вносить вклад в восстановление поврежденной паренхимы [266]. МСК способны подавлять пролиферацию и индуцировать апоптоз эффекторных Т-клеток, тогда как пролиферация регуляторных Т-клеток под их влиянием, напротив, усиливается. Они также вызывают апоптоз нейтрофилов, ингибируют размножение В-клеток и продукцию иммуноглобулинов, подавляют созревание дендритных клеток, усиливают выработку дендритными и регуляторными Т-клетками

противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10 [34, 112]. Имеются данные, что введение МСК животным после интоксикации четыреххлористым углеродом предотвращает инфильтрацию печени нейтрофилами и экспрессию в ней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-12, TNF- α и интерферона- γ [206, 256]. Помимо макрофагов, инфильтрирующих печень при фиброзе, влиянию МСК подвержены и клетки Купфера: выделяемые МСК стромальные факторы способны предотвращать их провоспалительную активацию, что было продемонстрировано как на клеточных культурах, обработанных бактериальным липополисахаридом, так и на животных с повреждением печени [136, 163].

Однако наряду с многочисленными работами, свидетельствующими о благотворном влиянии МСК на поврежденную печень, встречаются и сообщения о неэффективности их применения [90, 96], связанные преимущественно с длительностью жизни МСК в органе-мишени. До сих пор не определен оптимальный способ трансплантации культуры клеток: при внутривенном введении МСК преимущественно оседают в легких, чем может быть обусловлено отмечаемое в некоторых работах отсутствие влияния МСК на состояние воспаленной печени *in vivo*, в сравнении с методиками сокультивирования МСК с тканью печени [90]. В то же время прямое введение МСК в печень может быть сопряжено с риском геморрагических осложнений и инфицирования, вследствие инвазивной манипуляции [7].

Таким образом, в настоящее время установлено, что улучшение структурно-функционального состояния печени после введения МСК обусловлено комплексным влиянием вырабатываемых ими регуляторных молекул практически на все клеточные популяции, участвующие в развитии фиброза, что может приводить не только к остановке патологического процесса, но в определенной степени и к его обратному развитию, что определяет перспективность их использования в лечении хронических заболеваний печени (Рисунок 1.5).



Примечание: IDO – indoleamine 2,3-dioxygenase, индоламин-2,3-диоксигеназа; MMP – matrix metalloproteinase, матриксная металлопротеиназа; NGF – nerve growth factor, фактор роста нервов; ПГЕ – простагландин E; NO – оксид азота

Рисунок 1.5 – Регуляторные эффекты стволовых клеток костного мозга [17]

Об исследованиях потенциала костного мозга при регенерации печени, основанных на гипотезе о возможности дифференцировки стволовых клеток в гепатоциты или овальные клетки печени в 1999 г. сообщили В.Е. Petersen et al. [68].

За этими наблюдениями последовали исследования эффектов клеток, полученных из костного мозга, на животных моделях повреждения печени. Клетки костного мозга, инъецированные мышам с хроническим повреждением печени, приводили к уменьшению фиброза печени и улучшению уровня сывороточного альбумина [255], в то время, как и сама мобилизация клеток костного мозга путем инъекции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) снижала тяжесть поражения печени и улучшала выживаемость как при остром, так и при хроническом повреждении печени [120]. В то же время ряд исследований показали либо отсутствие положительного эффекта от инъекций стволовых клеток [72], либо даже ухудшение фиброза печени после инъекции клеток костного мозга [158].

Несмотря на противоречивые результаты доклинических этапов, было проведено множество клинических исследований терапии стволовыми клетками костного мозга, которые преимущественно были ориентированы на оценку осуществимости и безопасности, однако практически не оценивали эффективность методики.

В исследовании по применению стволовых клеток костного мозга у пациентов с хроническими заболеваниями печени М.У. Gordon et al. (2006) после стимуляции лейкопоэза с помощью ГКСФ пациентам с циррозом печени проводили мобилизацию CD34+ гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и вводили их непосредственно в печень через печеночную артерию [77]. В исследовании S. Terai et al. (2006) собирали клетки костного мозга из подвздошного гребня под общей анестезией, отбирали МНК и вводили их через воротную вену [141]. Хотя в обоих исследованиях участвовало небольшое количество пациентов (5 и 9 соответственно), не проводилось сравнение с контрольной группой; они продемонстрировали, что методика внутрипеченочного введения клеток аутологичного костного мозга является

осуществимой и безопасной. В обоих исследованиях отмечено снижение уровня сывороточного билирубина и повышение уровня альбумина через 2 месяца после инфузии клеток в первом исследовании, а также улучшение показателя Чайлд-Пью-Таркотт через 6 месяцев во втором исследовании. В более позднем небольшом контролируемом исследовании A.C. Lyra et al. (2007) продемонстрировали значительное улучшение функции печени через 1 год после инфузии МНК в печеночную артерию по сравнению с пациентами из контрольной группы [143]. Также проводились исследования оценки инфузии стволовых клеток, предшествующей резекции печени у пациентов с ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой, которые показали улучшение результатов через 3 месяца после операции по сравнению с пациентами, перенесшими только резекцию [234]. В 2015 г. в открытом рандомизированном контролируемом исследовании REALISTIC, включавшем 81 человек (с учетом контрольной группы) установлено, что применение стволовых клеток безопасно и эффективно у пациентов с ЦП. Также сообщалось, что применение ГКСФ с инфузией гемопоэтических стволовых клеток или без нее не улучшало функцию печени, не оказывало влияния на фиброз, однако было связано с увеличением частоты нежелательных явлений по сравнению со стандартной терапией [123].

Поддержание нормального гомеостаза печени, а также защита организма от патогенов, опухолей и повреждения тканей осуществляются посредством индукции в печени механизмов воспаления, которые инициируют, опосредуют и устраняют системные и местные иммунные реакции, и в то же время, приводят к формированию патологии печени. Различные популяции иммунных клеток в печени, наряду с провоспалительным потенциалом негемопоэтических клеток, играют центральную роль как в гомеостатическом, так и в патологическом воспалении печени. Комплексные воспалительные и иммунорегуляторные механизмы в печени необходимы для поддержания органного и системного гомеостаза, а также для мобилизации воспалительных механизмов для защиты от инфекции, метастазов и повреждения тканей. Нарушение иммунной регуляции воспалительного процесса в печени сопровождается формированием фиброзных

изменений [40]. Таким образом, представляется перспективной разработка терапевтических подходов, направленных на восстановление иммунологического гомеостаза печени.

В качестве оценки динамики гепатита, помимо стандартных методов, основанных на оценке лимфоцитарной инфильтрации ткани печени, ряд исследователей предлагают рассмотреть количественную оценку активированных Купферовских клеток, являющихся ключевыми как в иммуноопосредованном воспалении, так и в процессе фиброгенеза. В норме оно составляет около 15% от общей популяции клеток, при этом приблизительно 43% расположены в перипортальной зоне дольки, 28% в средней, 29% в центральной зоне. Клетки Купфера являются долгоживущими и способными к самообновлению [149]. Выявление клеток возможно путем иммуногистохимического исследования с использованием маркеров макрофагов, включая ED1, E2 и Ki-M2R и CD68+ - связанного с лизосомами трансмембранного гликопротеина с последующим подсчетом количества позитивных макрофагов.

Таким образом, при обобщении вышесказанного, можно констатировать, что разнонаправленные данные об эффективности различных схем терапии и инвазивных вмешательств не дают однозначных рекомендаций по ведению больных с ЦП с развитием множественных клинических проявлений, однако несомненно, что поворотным моментом в течении ЦП являются такие эпизоды как кровотечения из ВРВ пищевода, усугубляющиеся при тромбоцитопении, декомпенсация асцита, развитие ГРС и спонтанного бактериального перитонита, после которых течение заболевания и прогноз значительно ухудшаются. При ведении больных ЦП необходимым является персонализированный подход к лечению и разработка алгоритма, направленного на профилактику эпизодов декомпенсации и сочетающего консервативную терапию и проведение миниинвазивных вмешательств.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Настоящее диссертационное исследование было выполнено на базе отделений гепатопанкреатогастроэнтерологии № 57, отделения трансплантации органов и тканей человека № 20 ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. Группы пациентов, вошедших в клинические части исследования, оценивали по ряду показателей, отражающих выраженность ПГ, ГЦН и ПЭ, патогенез декомпенсации ЦП. Клиническими конечными точками были определены динамика шкал MELD, определяемой по формуле: балл = $10 * ((0.957 * \ln(\text{Креатинин})) + (0.378 * \ln(\text{Билирубин})) + (1.12 * \ln(\text{INR}))) + 6.43$, и Чайлд-Пью–Таркотт (Таблица 2.1) для оценки краткосрочного эффекта; для характеристики отдаленных результатов использовали показатели «исход заболевания» и «частота рецидивов, потребовавших повторной госпитализации».

Таблица 2.1 – Шкала Чайлд-Пью-Таркотт для классификации тяжести заболевания печени

Критерий	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	контролируемый	рефрактерный
Энцефалопатия, степень	нет	I–II	III–IV
Уровень билирубина (мкмоль/л)	< 34	34–50	> 54
Уровень альбумина (г/л)	> 35	28–35	< 28
Протромбиновый индекс, % или МНО	< 4 < 1,7	4–6 1,7–2,3	> 6 > 2,3

В диссертационное исследование вошел 391 пациент, проходивший стационарное лечение с 2018 по 2023 гг., разделенный на несколько протоколов, согласно ведущему клиническому признаку декомпенсации ЦП. Протоколы наблюдения включали клиническую, лабораторную, морфологическую и статистическую части исследования. Дизайн исследования представлен на Рисунках 2.1–2.5.



Рисунок 2.1 – Группа сравнения



Рисунок 2.2 – Оценка эффективности различных подходов к коррекции ПГ



Рисунок 2.3 – Оценка эффективности различных подходов к коррекции асцитического синдрома

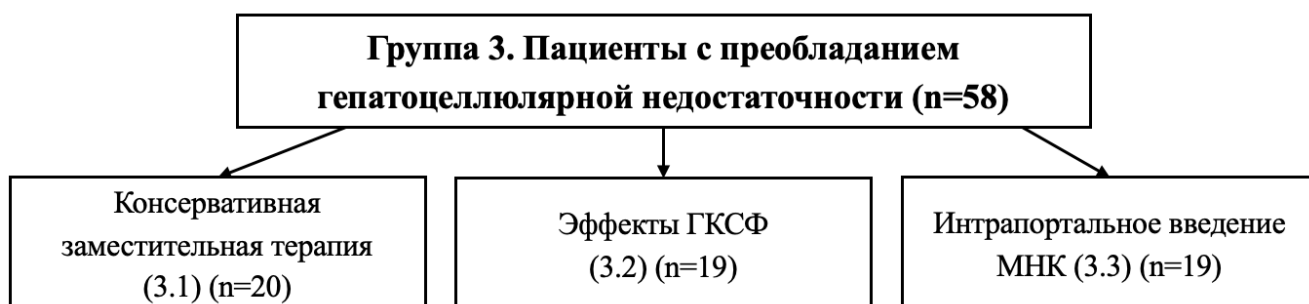


Рисунок 2.4 – Оценка эффективности интрапортального введения МНК аутологичного костного мозга для коррекции ГЦН

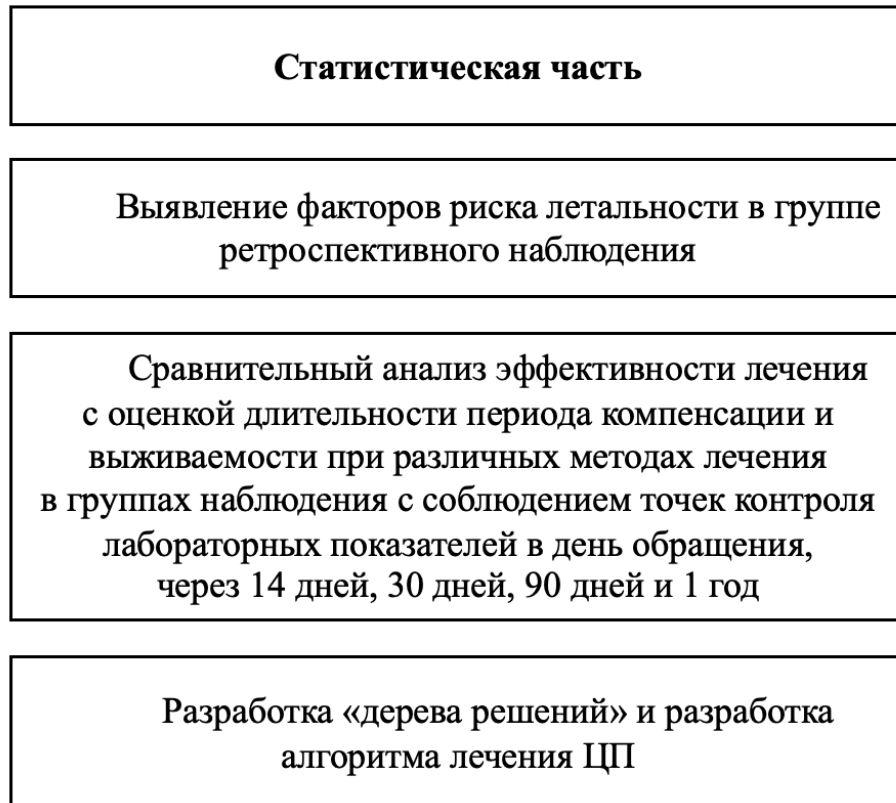


Рисунок 2.5 – Статистическая обработка данных

2.2. Исследование факторов риска неблагоприятного исхода в группе сравнения (анализ для оценки прогностической значимости осложнений цирроза печени)

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование, в которое вошел 91 пациент, госпитализированный в ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ в период с 2018 по 2020 гг., не включенные в лист ожидания трансплантации печени, при условии возможности соблюдения точек контроля лабораторных показателей в день обращения, через 14 дней, а также возможность оценки данных через 30, 90 дней и 1 год. Из исследования исключали пациентов с признаками острого алкогольного гепатита, продолженным употреблением алкоголя (по данным теста The Alcohol Use Disorders Identification Test), больных в процессе противовирусной терапии. Характеристика пациентов представлена в Таблицах 2.2–2.4.

Таблица 2.2 – Общая характеристика пациентов группы сравнения (n=91)

Признак	Значение
Средний возраст, лет (M±σ)	50,49±8,84
Пол, м/ж	61/30
MELD-Na, баллы (M±σ)	13,19±3,754
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы (M±σ)	9,3±1,048
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	30 (33%)
Асцит, n (%)	31 (34,1%)
Рецидив кровотечения в течение периода наблюдения, n (%)	25 (27,5%)
Длительность периода компенсации после стационарного лечения по MELD-Na и рецидив кровотечения, недели (M±σ)	25,3±17,09
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	33 (36,3%)

Таблица 2.3 – Этиологическая структура ЦП в группе сравнения

Этиологический фактор	Частота
Алкоголь, n (%)	26 (29%)
Хронический вирусный гепатит С, n (%)	43 (47%)
Хронический вирусный гепатит В, n (%)	8 (8,7%)
Хронический вирусный гепатит В с дельта агентом, n (%)	4 (4,2%)
Метаболически ассоциированная болезнь печени, n (%)	8 (9%)
Первичный билиарный холангит/Аутоиммунный гепатит, n (%)	2 (2,1%)

Таблица 2.4 – Характеристика пациентов с различными проявлениями ЦП, группа сравнения (n=91)

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

Целью ретроспективного исследования явилось выявление факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с осложненным течением ЦП. Клиническими конечными точками были определены длительность периода компенсации (в месяцах), наличие рецидивов кровотечений из ВРВ пищевода, асцита, желтухи при поступлении, при выписке, через 2 месяца и через 6 месяцев наблюдения и исход заболевания в течение года.

2.3. Общая характеристика пациентов группы проспективного исследования

В проспективное исследование были включены 300 человек, 182 мужчины и 118 женщин, средний возраст которых составил $49,55 \pm 8,38$ лет.

Этиологическая структура цирроза печени представлена в Таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Этиологическая структура ЦП в группе наблюдения

Этиологический фактор	Частота
Алкоголь, n (%)	108 (36%)
Хронический вирусный гепатит С, n (%)	126 (42%)
Хронический вирусный гепатит В, n (%)	27 (9%)
Хронический вирусный гепатит В с дельта агентом, n (%)	9 (3%)
Метаболически ассоциированная болезнь печени, n (%)	21 (7%)
Первичный билиарный холангит/Аутоиммунный гепатит, n (%)	9 (3%)

В 36% случаев (108 человек) пациенты с вирусной этиологией цирроза ранее перенесли эффективную противовирусную терапию, пациенты на фоне этиотропной терапии в исследование не включались.

2.4. Оценка эффективности различных подходов к коррекции портальной гипертензии

Для оценки эффективности лечения пациентов с декомпенсированной ПГ на фоне ЦП было проведено рандомизированное одноцентровое исследование, в которое вошли 150 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ ММНKC 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 не включения 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 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.

Характеристика пациентов представлена в Таблице 2.6.

Таблица 2.6 – 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-Na, 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%)
BROTO, 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-Na 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%)

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 MELD-На. В группах 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 ПГ проводилась 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.

2.5. Оценка эффективности различных подходов к коррекции резистентного и/или инфицированного асцита

Для оценки эффективности лечения пациентов с резистентным асцитом на фоне ЦП нами было проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое вошли 92 пациента, госпитализированных в ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ с 2020 по 2023 гг.

Критериями включения были:

- Наличие асцита, ассоциированного с циррозом печени, 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 диуретическая терапия возрастающими дозами петлевых диуретиков (фуросемид до 200 мг/сут.) и спиронолактона (до 300 мг/сут.);
- Группа 2.2 – проводилось TIPS;
- Группа 2.3 – проводилась комплексная терапия терлипрессином 1000 мкг/сут. внутривенно, возрастающими дозами петлевых диуретиков (фуросемид до 200 мг/сут.).

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.

Во всех группах наблюдения, при наличии показаний, проводилось дренирование брюшной полости с постепенной (не более 6 литров в сутки) эвакуацией жидкости. Показаниями к дренированию являлась почечная недостаточность вследствие диуретической терапии: повышение содержания сывороточного креатинина > 140 мкмоль/л; гипонатриемия < 130 ммоль/л; гипокалиемия $< 3,0$ ммоль/л; гиперкалиемия $> 5,5$ ммоль/л.

Во всех группах наблюдения проводилась коррекция дефицита сывороточного альбумина. Характеристика пациентов с асцитическим синдромом представлена в Таблице 2.7.

Таблица 2.7 – 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%)

2.6. Оценка течения цирроза печени у пациентов с гепатоцеллюлярной недостаточностью

Для оценки эффективности лечения пациентов с ГЦН на фоне ЦП нами было проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое вошли 58 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ с 2021 по 2023 гг.

Критериями включения были:

- Наличие признаков ГЦН, ассоциированной с декомпенсацией ЦП.
- Отказ от алкоголя в течение 6 месяцев и более.

Критериями невключения были:

- Острый алкогольный гепатит.
- Фульминантная печеночная недостаточность любой этиологии.
- Опухолевое и/или метастатическое поражение печени.

Пациенты были разделены на 3 группы:

- Группа 3.1 – проводилась консервативная терапия ГЦН, 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 ГКСФ.
- Группа 3.3 – интрапортальное введение МНК аутологичного костного мозга.

2.6.1. Изучение клинической эффективности интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга пациентам с циррозом печени

В рамках диссертационной работы нами было проведено рандомизированное одноцентровое исследование по изучению клинической эффективности интрапортального введения МНК аутологичного костного мозга.

Исследование проводилось согласно правилам ICH GCP E6 и требованиями Хельсинской Декларации, а также в соответствии с ГОСТ Р 52379-2005. Проведение рандомизированного одноцентрового исследования было одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 15 от 16.11.2021). Протокол, брошюра пациента, текст информированного согласия были рассмотрены комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России перед началом исследования.

Целью исследования являлась оценка клинической эффективности и безопасности интрапортального введения МНК аутологичного костного мозга.

Популяция исследования: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с диагностированным ЦП.

Критерии включения:

- Возраст 18–65 лет.

- Декомпенсированный ЦП: MELD – более 10 баллов, по Чайлд-Пью-Таркотт – более 8 баллов.

- Наличие ультразвукового окна для пункции воротной вены.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 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.
- ПЭ 4 стадии по West-Haven (кома).
- Некорректируемая коагулопатия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.
- Непереносимость йодсодержащих контрастных препаратов.
- Отказ пациента от участия в клиническом исследовании.
- Невозможность проведения динамического наблюдения.
- Пациенты с декомпенсированной общесоматической патологией.
- Отсутствие «акустического окна» для пункции воротной вены.

Дизайн исследования. Одноцентровое рандомизированное проспективное сравнительное исследование. Количество включенных больных – 38 пациентов. Дата включения первого пациента 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.

Процедуры исследования. Всем пациентам, соответствующим критериям включения и исключения, предлагалось участие в исследовании. Согласие пациента подтверждалось письменно.

1 этап: Введение колониестимулирующего фактора 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.

2 этап: Аферез CD 34+ клеток из периферической крови с помощью гравитационного сепаратора с последующей шоковой заморозкой.

3 этап: в условиях рентгеноперационной под местной анестезией под контролем УЗИ производится пункция и катетеризация ветви воротной вены (Рисунок 2.6).

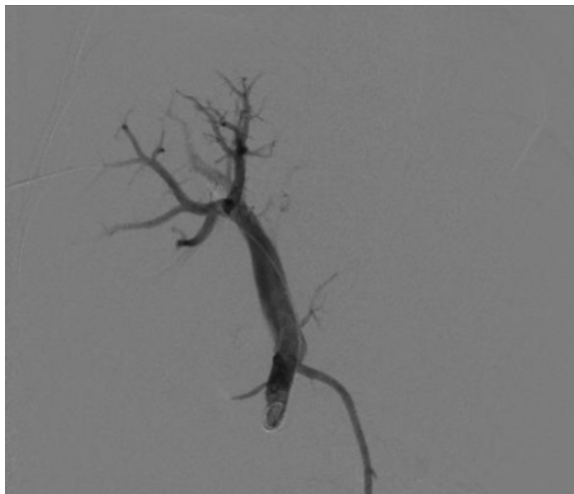


Рисунок 2.6 – Пункция ветви воротной вены под ультразвуковым и рентгенологическим контролем

Далее катетер устанавливается в стволе воротной вены, и выполняется контрольная портография (Рисунок 2.7).

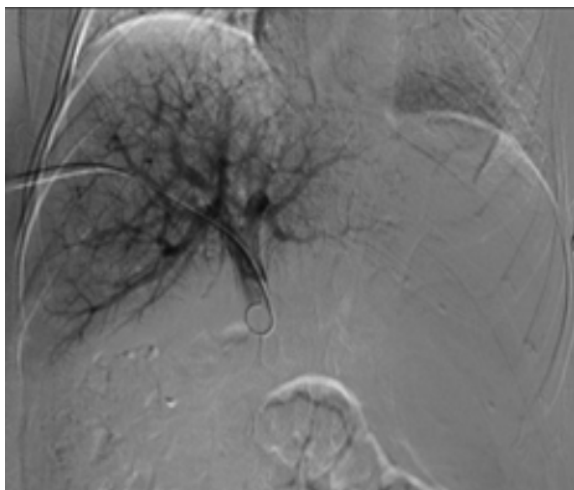


Рисунок 2.7 – Контрольная портография после установки катетера в ствол воротной вены

Далее выполняется введение моноклеарных стволовых клеток в систему воротной вены (Рисунок 2.8).



Рисунок 2.8 – Интраоперационное фото. Подготовка суспензии моноклеарных стволовых клеток к интрапортальному введению

Пункционный канал пломбировался гемостатической губкой.

Послеоперационный период. Пациенту на 3–6 часов рекомендуется постельный режим. На следующие сутки выполняется контрольное УЗИ для исключения гематом в паренхиме печени и окологепаточном пространстве, тромбоза в системе воротной вены. Определяется содержание гемоглобина и эритроцитов в периферической крови. При условии неосложненного послеоперационного периода выписка производится на первые сутки после операции.

Режим наблюдения для оценки безопасности и клинической эффективности. Визиты пациентов, перенесших введение МНК, проводились на 10, 20, 30, 60 дни после операции с оценкой динамики показателей синтетической функции печени, энцефалопатии. Для этого определялись концентрация АСТ, 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.

Критерии оценки эффективности.

Основные:

- Смертность от декомпенсации заболевания печени.
- Снижение MELD более чем на 2 балла, снижение гистологической активности цирроза по Чайлд-Пью на 1 класс.
- Частота развития серьезных побочных событий.

Дополнительные:

- Улучшение синтетической функции печени.
- Уменьшение степени энцефалопатии на 2 балла.
- Снижение выраженности ПГ (снижение частоты кровотечений, нарастание уровня тромбоцитов).
- Частота развития несерьезных побочных действий.

Критерии досрочного выбытия:

- Отказ пациента от дальнейшего участия.
- Отсутствие эффекта от введения колониестимулирующего фактора в дозе 20 мкг/кг при оценке клинического анализа крови с подсчетом ретикулоцитов и проведение проточной иммунофлуориметрии с оценкой количества CD34+ клеток на 6-е сутки стимуляции. При определении менее 12–15 млн/мл, проведение дальнейшей стимуляции нецелесообразно.
- Недостаточное сотрудничество пациента, значительные нарушения протокола.

Методы исследования.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования:

- Оценка клинического анализа крови с подсчетом ретикулоцитов и проведение проточной иммунофлуориметрии с оценкой количества CD34+ клеток.
- Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин и его фракции, общий белок и его фракции).
- Кислотно-щелочное состояние крови, коагулограмма, группа крови, общий анализ мочи.

- УЗИ гепатобилиарной зоны.

Вся необходимая информация о пациенте вносилась в индивидуальную регистрационную карту в полном объеме.

Выраженность ГЦН оценивалась по шкале MELD. Состояние пациента оценивалось по шкале Чайлд-Пью-Таркотт. Характеристика пациентов с ГЦН представлена в Таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Характеристика пациентов с ГЦН (n=58)

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

2.6.2. Оценка морфологических изменений печени после интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга

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 Pannoramic® 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.

2.7. Методы исследования и лечения

2.7.1. Характеристика методов диагностики

Все пациенты, включенные в исследование, проходили обследование согласно разработанному клиническому протоколу на основании клинических рекомендаций, опубликованных в рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России в 2021 г. и пересмотренных в 2023 г. [5, 41].

Лабораторные методы исследования.

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 общем анализе крови анализировали уровень гемоглобина и эритроцитов, средний размер эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов. При анемии с гемоглобином менее 70 г/л проводилась трансфузия эритроцитарной массы, при дефиците железа – парентеральное введение препаратов железа, при макроцитарной анемии – введение цианкоболамина и фолиевой кислоты после оценки концентрации их в биохимическом анализе крови. При повышении уровня гемоглобина и/или эритроцитов проводили дифференциальный диагноз между вторичной перегрузкой железом, первичным гемохроматозом (не диагностирован ни в одном случае исследования) и полицитемией (исследование мутации *JAK2* – выявление мутации являлось фактором исключения пациента из исследования). При наличии признаков лейкопении проводилась консультация гематолога для исключения сопутствующих заболеваний, при подтверждении синдрома гиперспленизма – решение вопроса о введении колонийстимулирующего фактора при уровне нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$. При лейкоцитозе предполагали возможное развитие спонтанного бактериального перитонита. При тромбоцитопении, обусловленной гиперспленизмом, решался вопрос о лечении элтромбопагом, трансфузии тромбоконцентрата или частичной эмболизации селезенки.

Биохимическое исследование крови являлось основополагающим для лабораторной оценки синтетической функции печени, во всех группах исследования проводилась оценка билирубина общего, прямого и непрямого, креатинина, мочевины, белка общего, альбумина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, глюкозы, холестерина, сывороточного

железа, уровня калия и натрия. При наличии макроцитарной анемии – оценка уровня цианкоболамина и фолиевой кислоты.

Исследование свертывающей системы крови являлось показателем синтетической функции печени. Оценивали концентрацию протромбина, антитромбина III, МНО. При выявлении гипокоагуляционных изменений (повышении уровня МНО более 2,1 при наличии геморрагических изменений или планировании инвазивного вмешательства) проводилась их коррекция путем введения свежемороженой плазмы, криопреципитата. При проведении инвазивных вмешательств (дренирование брюшной полости, интрапортальное введение МНК) ориентировались на уровень МНО, безопасным значением которого считали 1,8 и ниже. В 56% случаев потребовалось введение двух и более доз свежемороженой плазмы для проведения запланированных вмешательств.

Определение группы крови и резус-фактора являлось обязательным анализом перед выполнением эндоскопических исследований и инвазивных вмешательств, в связи с тем, что при возникновении интраоперационных геморрагических осложнений могла возникнуть необходимость в экстренной гемотрансфузии.

Всем пациентам проводилось исследование уровня α -фетопротеина для исключения гепатоцеллюлярной карциномы. Повышение уровня α -фетопротеина до 12–30 ед/л диагностировали у 12% пациентов без признаков гепатоцеллюлярной карциномы; во всех случаях повышения маркера проводилась магнитно-резонансная томография печени с использованием парамагнитного контрастного средства на основе гадолиния.

Исследование крови на антитела к *Tr. pallidum*, поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и вирусу иммунодефицита человека было необходимо в рамках первичного обращения. При выявлении антител к вирусам гепатита проводилось количественное исследование ДНК вирусного гепатита В или рибонуклеиновой кислоты вирусного гепатита С.

В общем анализе мочи обращали внимание на концентрационную способность почек и наличие признаков хронической мочевиной инфекции (бактериурию, лейкоцитурию).

Инструментальные методы.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась с использованием аппарата GE Definium 5000 (GE Healthcare, США) и служила скрининговым методом для диагностики плеврального выпота, воспалительных изменений легких.

При УЗИ органов брюшной полости оценивали структуру печени, поджелудочной железы, наличие очаговых изменений печени, характер кровотока, признаки ПП (оценка диаметра воротной вены, селезеночной и верхнебрыжеечной вены), билиарного дерева, наличие свободной жидкости в брюшной полости и доступность дренирования и биопсии очаговых образований. Кроме того, при наличии признаков ГЦН проводилась оценка акустического окна для пункции воротной вены. УЗИ органов брюшной полости проводилось каждые 3 месяца, при наличии клинических показаний контроль проводился с необходимой частотой.

При выявлении признаков билиарной гипертензии, пациентам выполнялась магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

ЭГДС являлась обязательным методом диагностики у пациентов с ЦП для выявления ВРВ пищевода и желудка, динамического наблюдения. При отсутствии ВРВ пищевода ЭГДС контроль проводился каждые 6 месяцев, при наличии ВРВ пищевода 2 степени – каждые 3 месяца, при выявлении ВРВ пищевода 3 степени – через 3 месяца после лигирования вариксов для определения показаний к повторному вмешательству и оценки портальной гастропатии. При наличии клинических показаний контроль проводился с необходимой частотой

КТ органов грудной клетки на аппарате Aquilion (Canon, Япония) и GE Revolution 2 (GE Healthcare, США) проводилась при выявлении изменений при рентгеновском исследовании для верификации характера очаговых и

инфильтративных изменений, для исключения гепатопульмонального синдрома при персистирующем правостороннем гидротораксе.

Обязательным диагностическим методом при отсутствии аллергической реакции на йод являлась КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием. Исследование проводилось на аппарате 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 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.

Магнитно-резонансная томография печени с использованием парамагнитного контрастного средства на основе гадолиния выполнялась пациентам с очаговыми образованиями печени для исключения гепатоцеллюлярной карциномы, а также наблюдаемым с ранее диагностированной аллергической реакцией на йод при невозможности выполнения КТ органов брюшной полости.

Чрескожная биопсия печени с ультразвуковым наведением проводилась пациентам группы 3.3 при введении МНК аутологичного костного мозга,

через 2 месяца и через 12 месяцев наблюдения (при отсутствии трансплантации печени в указанный период).

2.7.2. Характеристика методов лечения

Всем пациентам, включенным в проспективное исследование, равно как и пациентам группы сравнения, проводилась терапия согласно клиническим рекомендациям, опубликованным на сайте рубрикатора клинических рекомендаций [41]. Составляющими консервативной терапии на этапе стационара были: инфузионно-корректирующая, трансфузионная, антибактериальная, антисекреторная, симптоматическая терапия.

Инфузионно-корректирующая терапия проводилась на основании учета показателей гемодинамики и кислотно-щелочного состояния с контролем водного баланса. Важным фактором являлась коррекция возможных электролитных нарушений и коагулопатии.

Коррекция гемостаза при его нарушениях проводилась путем трансфузий свежезамороженной плазмы крови и криопреципитата. Коррекция тромбоцитопении проводилась путем трансфузии тромбоконцентрата. Коррекцию анемии тяжелой степени проводили трансфузией одногруппной и однорезусной эритроцитарной взвеси.

2.7.2.1. Лечение пациентов с портальной гипертензией

При выявлении кровотечения из ВРВ пищевода лечение пациента проводилось в условиях реанимационного отделения, в связи с высоким риском осложнений и летальности. Эмпирическая антибактериальная терапия назначалась в максимально ранние сроки, препаратом выбора были цефалоспорины 3–4 поколения при отсутствии особых клинических ситуаций (ранее проводимая антибактериальная терапия по поводу иных состояний). С целью повышения эффективности контроля над кровотечением, проводилась терапия

терлипессином в дозе 1 мг каждые 4 часа или назначение соматостатина / октреотида (болюсно 50–100 мкг, далее инфузионно 25–50 мкг/час). После стабилизации артериального давления назначались НСББ в максимально переносимой дозе (пропранолол 20 мг 4 раза в сутки перорально или карведилол в дозе 6,25–25 мг/сут. перорально). Для профилактики и лечения ПЭ у больных ЦП, осложненным кровотечением из ВРВ, применяли лактулозу в индивидуальной дозе (как правило 15–30 мл каждые 12 часов до появления 2–3 дефекаций за сутки).

При продолжающемся кровотечении из ВРВ пищевода и/или кардиального и субкардиального отделов малой кривизны желудка проводилась остановка кровотечения зондом Блекмора, а при наличии технической возможности – лигирование ВРВ пищевода. В двух случаях проводилось TIPS с целью остановки рецидивирующего кровотечения из ВРВ пищевода и желудка.

В остальных случаях (пациенты групп 1.2, 1.4, 2.2) портосистемное шунтирование проводилось в плановом порядке по следующей методике. После установки центрального венозного катетера в правую внутреннюю яремную вену с последующим проведением контрольного рентгенологического исследования органов грудной клетки в рентгенооперационной под местной анестезией центральный венозный катетер заменялся на интродьюсер 6F. Выполнялась катетеризация печеночной вены с использованием катетера типа JR размером 5F с выполнением флебографии. Затем проводилась замена катетера и интродьюсера на систему TIPS 12F и последующая пункция ветви воротной вены, с проведением гидрофильного проводника и катетера типа Pigtail (Boston Scientific, США) размером 5F, установкой его в столе верхней брыжеечной или селезеночной вены. После ангиографии воротной вены устанавливался сверхжесткий проводник типа Amplatz Super Stiff (Boston Scientific, США), выполнялась баллонная пластика канала в паренхиме печени баллонным катетером 8 x 6 мм, проводилось позиционирование и имплантация стента HANAROSTENT Hepatico-Biliary (M.I.Tech, Южная Корея) с перекрытием паренхимы покрытой частью стента, непокрытая часть позиционировалась в правой воротной вене. Выполнялась постдилатация стента баллонным катетером 10 x 6,0 – 80 мм, контрольная

ангиография с оценкой позиционирования, раскрытия и проходимости стента. Поле исключения экстравазации контрастного препарата катетер и интродьюсер удалялись. Выполнялся мануальный гемостаз пункции внутренней яремной вены, асептическая повязка. В послеоперационном периоде интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале на 1, 2 и 3 послеоперационный день. На следующие сутки выполнялось УЗИ органов брюшной полости для исключения гематом, оценки проходимости стента в печени, проводился контроль общего анализа крови и биохимических показателей. Выписка из стационара проводилась после купирования болевого синдрома, нормализации лабораторных показателей. Динамическое наблюдение проводилось через 14 дней для оценки степени ПЭ, затем через 14 дней, через 30, 60 и 90 дней, 1 год. При динамическом контроле выполнялись лабораторная диагностика, УЗИ и КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, эзофагогастроскопия, оценка степени энцефалопатии по шкале West-Haven (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Классификация тяжести течения ПЭ по стадиям (шкала West-Haven)

Стадия	Психический статус
Латентная	Нет клинических проявлений, отклонения от тестов
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь
IV	Кома

При наличии показаний к проведению интрапортального введения МНК, TIPS проводилось спустя 6 дней после введения культуры клеток.

2.7.2.2. Лечение пациентов с резистентным асцитом

При наличии асцита 1 степени по International Ascites Club пациентам рекомендовали ограничить поступление натрия с пищей до 80–120 ммоль/день или 4,6–6,9 г поваренной соли в день за счет отказа от употребления полуфабрикатов, выпечки и консервов, содержащих хлорид натрия. При отсутствии клинического эффекта в течение недели, назначали калийсберегающий диуретик, антагонист альдостерона (спиронолактон) в начальной дозировке 50 мг/сут. пациентам с впервые диагностированным асцитом, с последующим постепенным увеличением при необходимости каждые 72 часа на 100 мг/сут. до 300 мг/сут. «Петлевые» диуретики» фуросемид или торасемид назначались в нарастающих дозах (по 40 или 5 мг соответственно) пациентам с ЦП с умеренным асцитом при неэффективности монотерапии спиронолактоном или при развитии гиперкалиемии с целью достижения оптимального диуретического эффекта. При выявлении признаков гипонатриемии разведения со снижением концентрации натрия менее 127 ммоль/л, при развитии гипокалиемии менее 3 ммоль/л, лечение «петлевыми» диуретиками прерывалось. При повышении уровня калия выше 6 ммоль/л, развитии гинекомастии или жалобах на эректильную дисфункцию прекращали применение спиронолактона. При наличии напряженного асцита проводилось дренирование брюшной полости и снижение дозы диуретиков до минимально возможной. Эвакуация асцитической жидкости проводилась дробно, не более 2 л одномоментно не более 3 раз в сутки, с последующим восполнением уровня альбумина. При наличии рефрактерного асцита с целью профилактики бактериальной транслокации назначали рифаксимин 800 мг/сут. или метронидазол 1500 мг/сут. при диагностированном спонтанном бактериальном перитоните, а также при признаках почечного повреждения к терапии присоединяли антибактериальные препараты широкого спектра действия. Препаратами первой линии при стартовой эмпирической терапии были цефалоспорины 3-4 поколения, при высоком риске бактериальной резистентности назначали цефоперазон + сульбактам или карбопенемы (имипенем, меропенем). Коррекция

антибактериальной терапии при отсутствии клинического эффекта проводилась согласно чувствительности *in vitro*, аналогичная тактика применялась при наличии резистентного гидроторакса, осложненного инфицированием.

Показаниями к проведению терапии терлипрессином, согласно дизайну настоящего исследования, являлись резистентный асцит, рефрактерный к диуретической терапии, признаки развития ГРС. Применяли терлипрессин 1000 мкг/сут. внутривенно с возрастающими дозами петлевых диуретиков (фуросемид до 200 мг/сут.).

При отсутствии эффекта от проводимой терапии рассматривали вопрос о проведении TIPS по ранее описанной методике.

2.7.2.3. Лечение пациентов с гепатоцеллюлярной недостаточностью

При гипоальбуминемии проводилось введение альбумина 25% до 400 мл/сут. с целевым уровнем не менее 35 г/л. При выраженной гипербилирубинемии (выше 300 мкмоль/л) проводились сеансы плазмообмена с одномоментным восполнением 2000 мл свежзамороженной плазмы, при выраженном отечно-асцитическом синдроме, признаках гиперазотемии и олигурии – процедура ультрафильтрации с удалением 1000 мл жидкости одномоментно.

При лечении сопутствующих инфекционных состояний (кожной, мочевой бактериальной инфекции, инфекции дыхательных путей) препаратами выбора были фторхинолоны и цефалоспорины 3 поколения.

2.7.2.4. Лечение пациентов с тромбозом воротной вены

При выявлении по данным УЗИ гепатобилиарной зоны и КТ органов брюшной полости признаков тромбоза воротной вены, проводилась антикоагулянтная терапия с использованием низкомолекулярного гепарина 9500 МЕ анти-Ха/мл 2 раза в сутки, в амбулаторном периоде проводилось лечение апиксабаном 5 мг 2 раза в сутки. Согласно консенсусу Baveno VI и EASL,

продолжительность антикоагулянтной терапии составляла не менее 6 месяцев и продолжалась в течение нескольких месяцев после полной реканализации воротной вены или до трансплантации печени.

2.7.3. Методы оценки эффективности лечения в наблюдаемых группах

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.

2.8. 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).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Выявление причин неблагоприятных исходов у пациентов с осложненным течением цирроза печени в группе сравнения

С целью прогнозирования факторов неблагоприятного течения ЦП было проведено когортное исследование, включавшее 91 пациента, госпитализированного в ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ с диагнозом ЦП, отказавшихся от трансплантации печени и доступных контролю для оценки длительности компенсации и выживаемости на фоне адекватной консервативной терапии. 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).

3.1.1. Особенности течения цирроза у пациентов с преобладанием острой на фоне хронической печеночной недостаточности

В подгруппе пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией печеночной недостаточности, проанализированы 30 случаев, средний возраст составил $50,23 \pm 9,9$ лет, 19 мужчин и 11 женщин. В данной группе отмечался максимальный уровень MELD-Na, который составил $15,9 \pm 3,75$ баллов. В результате консервативной терапии, включавшей восполнение белковой недостаточности, коррекции гипокоагуляции и ПЭ, лечения сопутствующих заболеваний, приводящих к ухудшению течения ЦП, отмечено снижение MELD-Na до $12,9 \pm 4,01$ балла. Период компенсации в данной группе составил в среднем $27,63 \pm 15,03$ недели, после чего потребовалась повторная госпитализация

в связи с нарастанием гипербилирубинемии, коагулопатии и гипоальбуминемии с признаками отечного синдрома. Летальность среди пациентов с печеночной недостаточностью составила 30% (9 человек) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Характеристика пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ГЦН, (n=30)

Признак	Значение
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	50,23±9,9
Пол, м/ж	19/11
MELD-Na, баллы ($M \pm \sigma$)	15,9±3,75
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы ($M \pm \sigma$)	9,3±0,99
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, количество пациентов	-
Длительность периода компенсации после стационарного лечения, недели ($M \pm \sigma$)	27,63±15,03
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	9 (30%)

3.1.2. Особенности течения цирроза у пациентов с преобладанием портальной гипертензии

Для оценки прогностического влияния ПГ, сопровождающейся формированием ВРВ пищевода, было проанализировано 30 случаев, в группе средний возраст составил 51,4±8,8 года, также преобладали мужчины, которые составили 60% (18 человек). Уровень MELD-Na был ниже, чем среди больных с преобладанием печеночной недостаточности, и составил 9,9±3,2 балла, также ниже был класс по шкале Чайлд-Пью-Таркотт, который составил 8,77±0,97 балла. В 29 случаев пациенты госпитализировались в связи с кровотечением из ВРВ пищевода или желудка.

Во всех случаях наблюдения с целью профилактики кровотечения пациенты принимали пропранолол 10 мг 4 раза в сутки или карведилол в дозе 6,25–25 мг/сут., в зависимости от индивидуальной переносимости: снижение дозы НСББ проводилось в случае выраженной гипотензии или брадикардии, до достижения артериального давления не менее 100/70 мм рт. ст.

Лигирование ВРВ пищевода было проведено в 25 случаях (83,3%), у 5 пациентов проведение лигирования было технически невозможно. Рецидив

ВРВ пищевода и/или желудка в течение года диагностирован в 86% случаев, у 23 пациентов (76,7%) развились повторные кровотечения из ВРВ пищевода или желудка в течение года. Длительность компенсации, которая расценивалась как отсутствие кровотечений из ВРВ и/или отсутствие печеночной недостаточности, потребовавшей госпитализации, составила $27,2 \pm 17,1$ недели; летальность составила 36,7%, и в 7 случаях (23,3%) была связана с повторными эпизодами кровотечения (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Характеристика пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ПГ, (n=30)

Признак	Значение
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	51,4 \pm 8,8
Пол, м/ж	18/12
MELD-На, баллы ($M \pm \sigma$)	9,9 \pm 3,2
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы ($M \pm \sigma$)	8,77 \pm 0,97
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	29 (96,6%)
Лигирование ВРВ пищевода, n (%)	25 (83,3%)
Рецидив ВРВ пищевода, n (%)	26 (86,7%)
Рецидив кровотечения, n (%)	23 (76,7%)
Длительность периода компенсации после стационарного лечения, недели ($M \pm \sigma$)	27,2 \pm 17,1
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	11 (36,7%)

3.1.3. Особенности течения цирроза у пациентов с асцитическим синдромом

В подгруппу пациентов, госпитализированных в связи с развитием напряженного или резистентного асцита, был включен 31 пациент. Средний возраст составил $49,8 \pm 7,5$ лет, количество мужчин было несколько выше, чем женщин (77%). Исходно в данной подгруппе уровень MELD-На составил $13,45 \pm 3,2$ баллов и $9,97 \pm 1,04$ баллов по шкале Чайлд-Пью-Таркотт. У 16 больных (51,6%) диагностирован резистентный асцит, в 48,4% – напряженный асцит. В 26 случаях потребовалось проведение дренирования брюшной полости. Представляется немаловажным что в 14 случаях (45% пациентов) проводилось дренирование брюшной полости 2 раза в год, в 12,9% случаев – 3 и более раз в год. Спонтанный бактериальный перитонит с положительной гемокультурой был

диагностирован в 22 случаях (70%), в 19 случаях были выявлены признаки ГРС. Длительность периода компенсации, оцениваемая как отсутствие потребности в повторном дренировании брюшной полости и госпитализации, составила всего $21,16 \pm 14,3$ недели. Летальность в данной подгруппе была самой высокой и составила 41,9% в течение года (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Характеристика пациентов, госпитализированных по поводу напряженного или резистентного асцита, (n=31)

Признак	Значение
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	49,8 \pm 7,5
Пол, м/ж	24/7
MELD-На, баллы ($M \pm \sigma$)	13,45 \pm 3,2
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы ($M \pm \sigma$)	9,97 \pm 1,04
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	0
Резистентный асцит, n (%)	16 (51,6%)
Напряженный асцит, n (%)	15 (48,4%)
Дренирование брюшной полости, n (%)	26 (83,8%)
Спонтанный бактериальный перитонит, n (%)	22 (70%)
ГРС, n (%)	19 (61,3%)
Длительность периода компенсации после стационарного лечения, недели ($M \pm \sigma$)	21,16 \pm 14,3
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	13 (41,9%)

3.2. Оценка прогностической значимости различных клинических проявлений цирроза печени

3.2.1. Сравнительная характеристика течения заболевания в группе сравнения

Таким образом, при анализе ретроспективных данных определены некоторые закономерности течения ЦП, позволившие выявить факторы, влияющие на длительность компенсации и исход заболевания. Несмотря на то, что исходно самый высокий уровень MELD-На был отмечен в группе с преобладанием ГЦН, что было обусловлено высоким уровнем билирубина и МНО, на фоне консервативной терапии в данной группе отмечалась значительная положительная динамика в течение месяца, тогда как в группе пациентов с асцитом не отмечалось

значимых изменений, что было связано со стойкой гипоальбуминемией в связи с объемными лапароцентезами более 5 л и повышением уровня креатинина на фоне ГРС. Некоторое повышение уровня MELD-Na у пациентов с преобладанием ПГ, вероятно, было обусловлено признаками нарастания декомпенсации после перенесенного кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка (Рисунок 3.1). В то же время, при оценке по шкале Чайлд-Пью-Таркотт наиболее выраженная динамика отмечалась в группе пациентов с асцитом, что, вероятно, было связано с дренированием брюшной полости, в группе пациентов с ГЦН за счет снижения уровня билирубина и МНО также отмечалось снижение класса Чайлд-Пью-Таркотт, в то время как у пациентов с ПГ он преимущественно оставался на прежнем уровне (Рисунок 3.2).

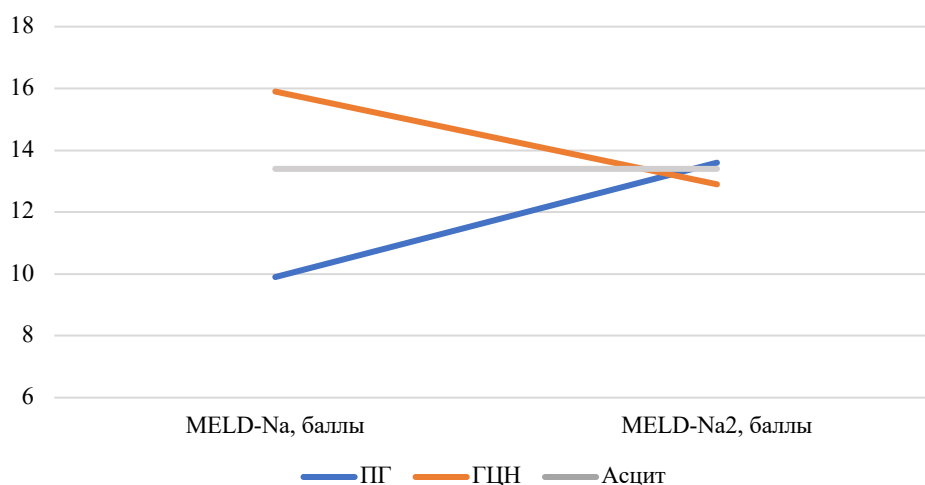


Рисунок 3.1 – Динамика уровня MELD-Na у пациентов группы сравнения

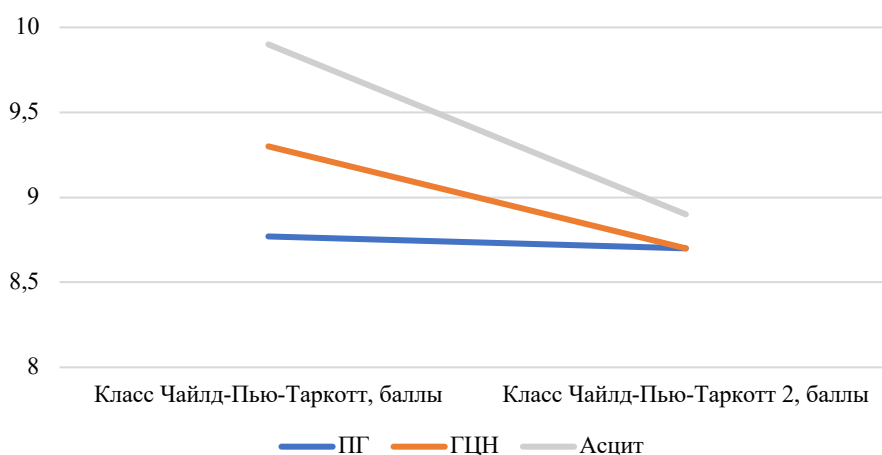


Рисунок 3.2 – Динамика класса Чайлд-Пью-Таркотт у пациентов группы сравнения

При сравнительной оценке самая высокая длительность компенсации отмечалась в группе пациентов с печеночной недостаточностью ($27,63 \pm 15,03$ недели). Самый короткий период компенсации отмечался среди больных 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 после выписки из стационара для проведения повторного дренирования брюшной полости (Рисунок 3.3).

Поводом для повторной госпитализации у 23 (76,7%) больных с преобладанием ПГ был рецидив кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка. У пациентов с ГЦН поводом для повторной госпитализации в 20 случаях (66,6%) было нарастание желтухи (уровень билирубина сыворотки более 60 мкмоль/л), у остальных пациентов – гипоальбуминемия с нарастанием отечного синдрома.

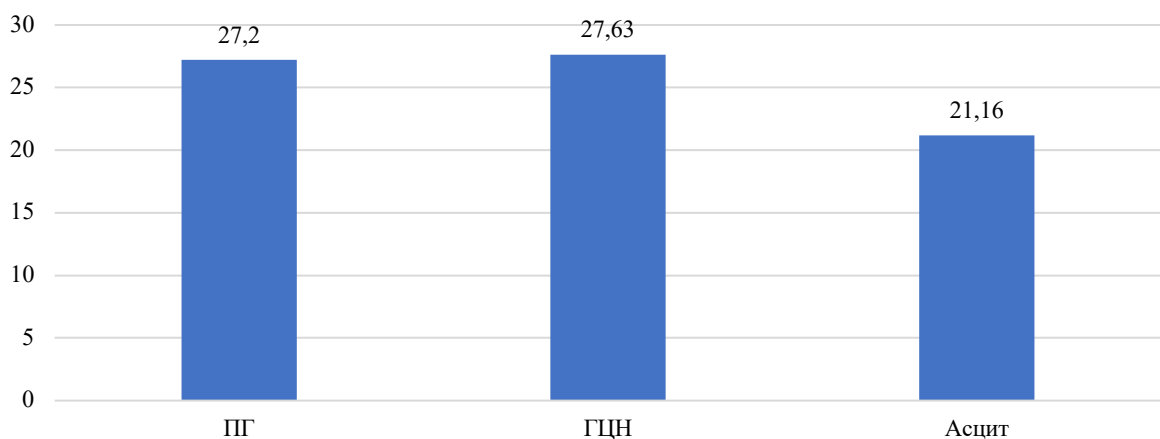


Рисунок 3.3 – Сравнительная характеристика длительности компенсации в группе сравнения (у пациентов с ПГ, ГЦН и асцитом)

Наиболее высокая летальность отмечалась у пациентов с преобладанием асцитического синдрома, она составила 41,9% и во всех случаях была ассоциирована с нарастанием асцита, развитием спонтанного бактериального перитонита и ГРС, в 7 случаях (22,5%) потребовавших проведения гемодиализа и урофильтрации в связи с развитием анурии и гиперкалиемии. У пациентов с преобладанием ПГ летальность в группе составила 36,7% (11 человек) и во всех случаях 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), потребовавшим проведения экстракорпоральных методов лечения, в 4 случаях причиной смерти стало прогрессирование гипопроteinемии и коагулопатии, с развитием отечно-асцитического синдрома и полиорганной недостаточности (Рисунок 3.4).

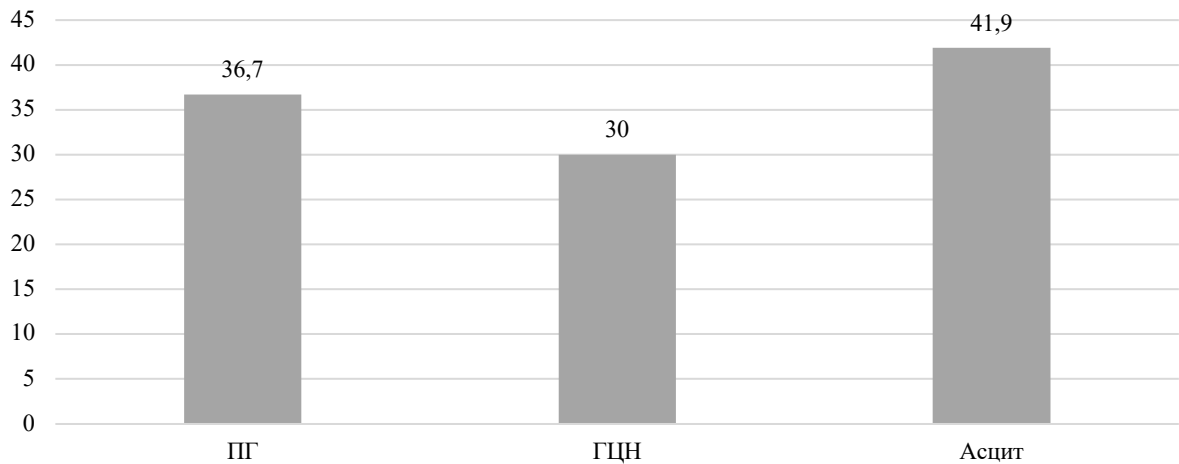


Рисунок 3.4 – Сравнительная летальность в подгруппах (у пациентов с ПГ, ГЦН и асцитом)

Суммарная летальность в группе сравнения составила 36,3% (33 человека), с незначительным преобладанием пациентов с асцитическим синдромом (38%), в 34% смерть была обусловлена осложнениями ПГ, в 28% – прогрессированием печеночной недостаточности (Рисунок 3.5).

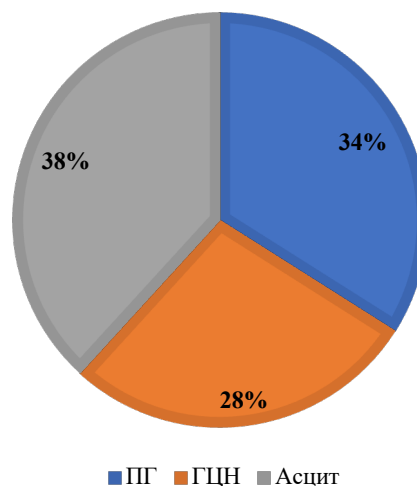


Рисунок 3.5 – Летальность в группе сравнения (у пациентов с ПГ, ГЦН и асцитом)

Таким образом, при сравнительном анализе у пациентов с различными проявлениями декомпенсации ЦП установлено, что наиболее тяжелое течение было выявлено в группе пациентов с асцитическим синдромом и кровотечением из ВРВ пищевода, в то же время течение заболевания в группе с ГЦН и более высоким показателем MELD-Na на фоне терапии характеризовалось более длительным периодом компенсации и лучшей выживаемостью.

3.2.2. Выявление прогностических факторов у пациентов с циррозом печени с преобладанием различных клинических проявлений

При построении кривой выживаемости методом Каплан-Майера, не выявлено достоверных закономерностей (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Показатели достоверности сравнения летальности в группе ретроспективного исследования

	Хи-квадрат	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	,866	,649
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,219	,544
Tarone-Ware	1,036	,596

Тенденция, отмечающаяся при регрессионном анализе в функции риска и функции выживания, позволяют предположить получение достоверных результатов при увеличении размеров выборки (Рисунок 3.6, Рисунок 3.7).

В группе 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, что позволяет предположить, что при коррекции осложнений ЦП, приоритет должен быть у пациентов с асцитическим синдромом в связи с ранними сроками декомпенсации состояния и летальности.

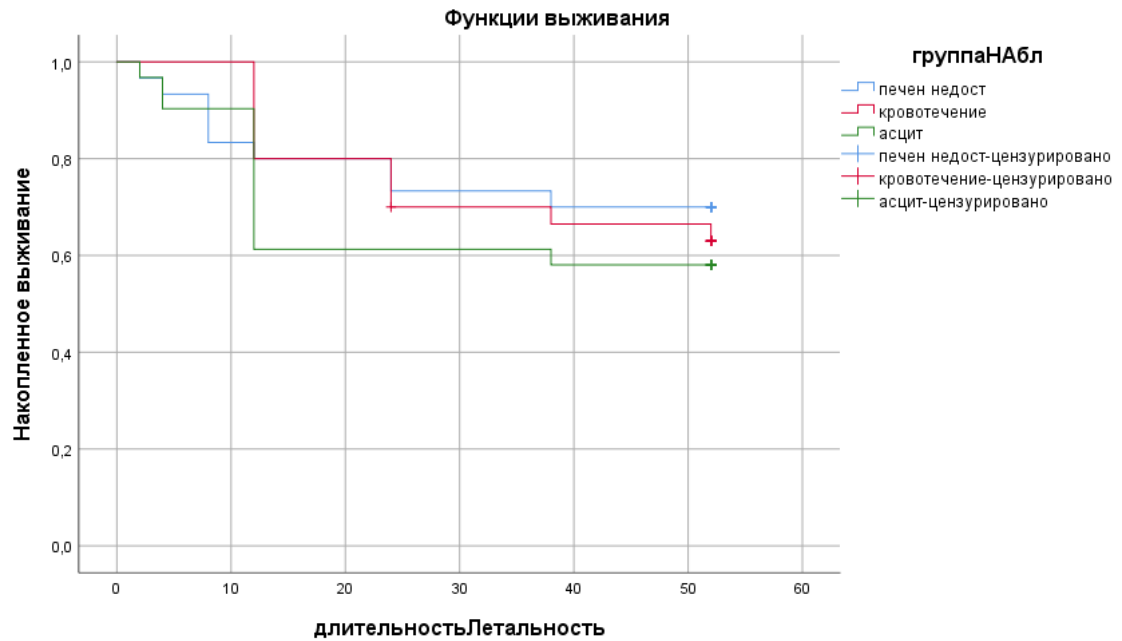


Рисунок 3.6 – Показатели накопления летальности в группе сравнения (у пациентов с ПГ, ГЦН и асцитом)

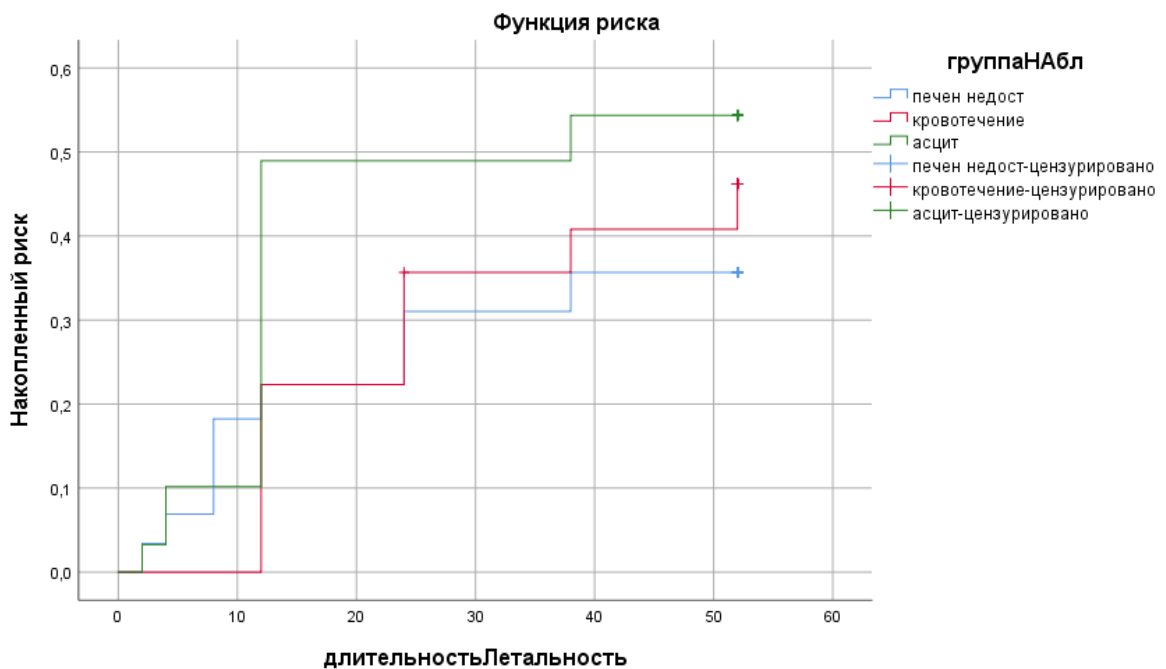


Рисунок 3.7 – Сравнительные показатели летальности у пациентов с ПГ, ГЦН и асцитом

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) (Таблица 3.5), что свидетельствует о необходимости рассматривать данные состояния в качестве показаний к проведению TIPS.

Таблица 3.5 – Оценка взаимосвязи проявлений ЦП и исхода заболевания (летальность)

Статистический показатель	Исход	Рецидив ВРВ пищевода	Рецидив кровотечения	Дренирование асцита повторно
Корреляция Пирсона	1	-0,019	-0,201	-0,058
Знач. двустороннее		0,859	0,056	0,582
N	91	91	91	91

При регрессионном анализе факторов, влияющих на длительность компенсации в течение года наблюдения, выявлены достоверные различия ($p=0,011$) в группе пациентов с рецидивом кровотечения из ВРВ пищевода или желудка (Рисунок 3.8).

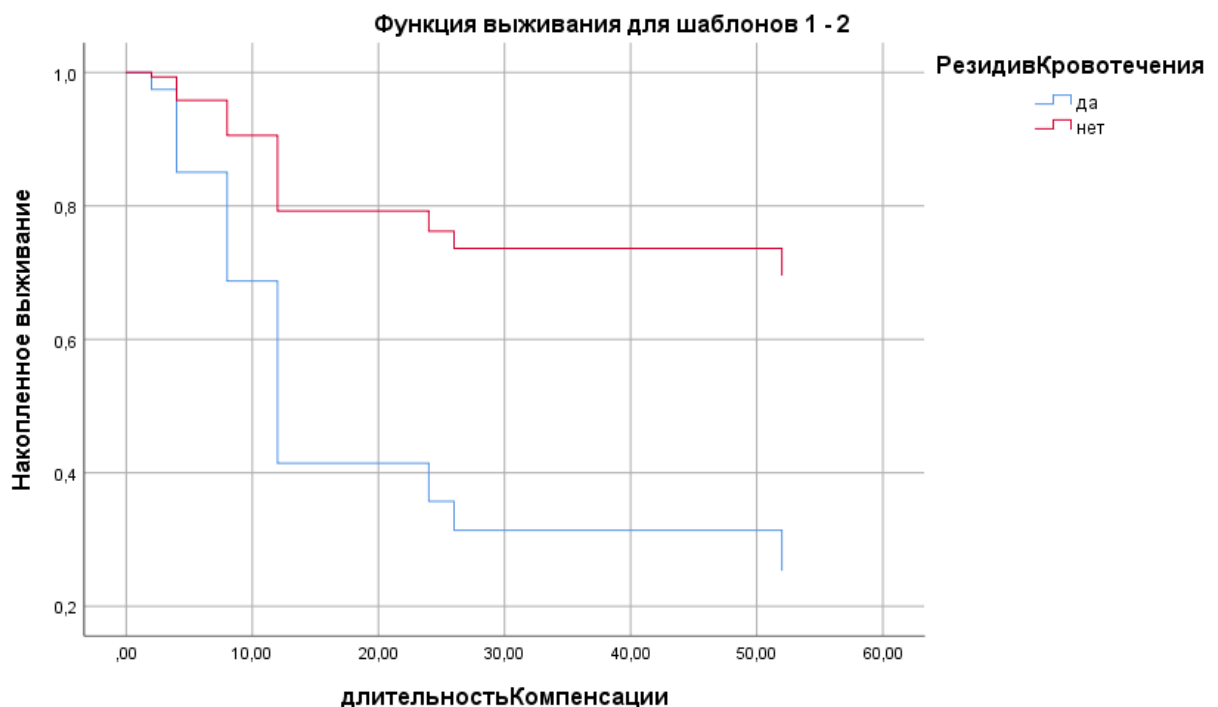


Рисунок 3.8 – Сравнительная оценка длительности компенсации в зависимости от наличия рецидивного кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка

В группах пациентов с рецидивом ВРВ пищевода и желудка, и с рецидивом асцита не выявлено достоверных различий (Рисунок 3.9, Рисунок 3.10) при оценке длительности периода компенсации.

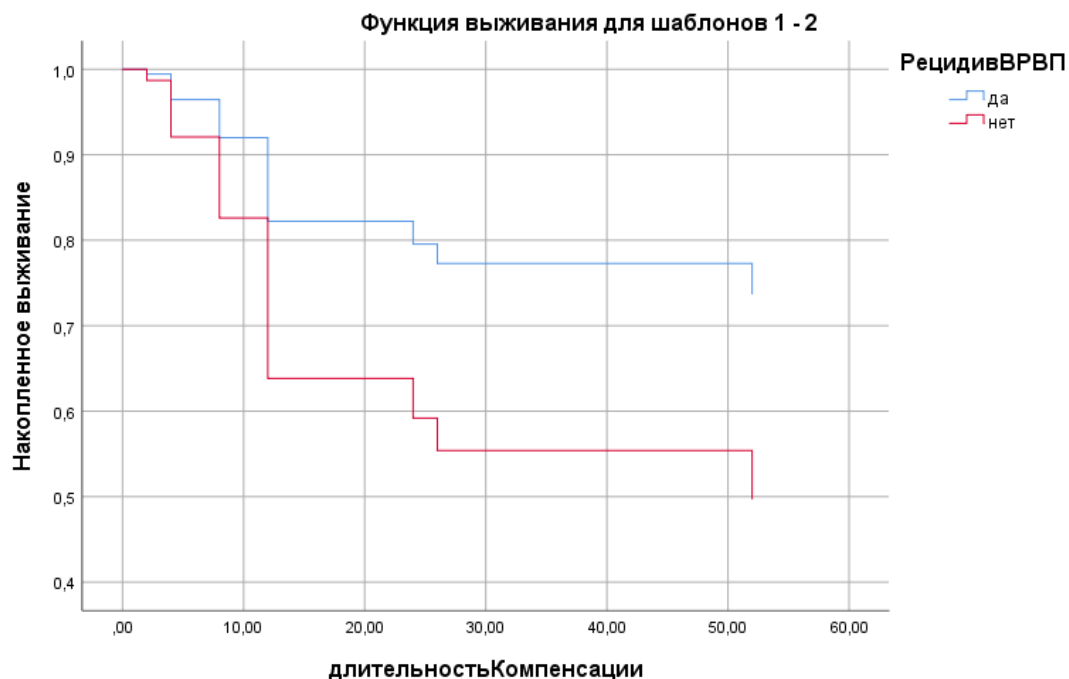


Рисунок 3.9 – Сравнительная оценка длительности компенсации в зависимости от наличия рецидива ВРВ пищевода и/или желудка

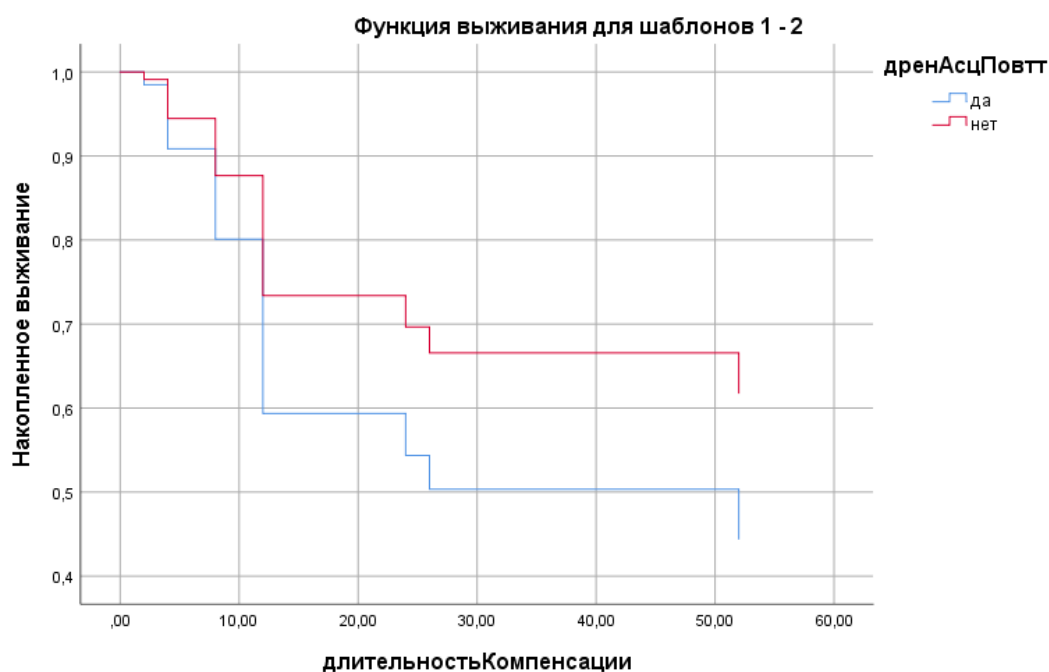


Рисунок 3.10 – Сравнительная оценка длительности компенсации в зависимости от наличия рецидивирующего асцита

Таким образом, статистический анализ показателей в группах пациентов с различными проявлениями ЦП продемонстрировал, что резистентный или напряженный асцит характеризуется более тяжелым течением и более высокой летальностью в первые месяцы наблюдения; также выявлено, что фактором, достоверно влияющим на длительность компенсации, является развитие рецидивного кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка, что позволило разработать алгоритм для дальнейшего лечения больных с осложненным ЦП.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПЕРСониФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

4.1. Оценка эффективности персонифицированного подхода у пациентов с преобладанием портальной гипертензии

При оценке течения ЦП в рамках ретроспективного исследования было выявлено, что эпизоды кровотечения из ВРВ пищевода, рецидив ВРВ пищевода и или желудка являются предикторами неблагоприятного исхода заболевания, как в части длительности компенсации, так и в части летальности.

4.1.1. Оценка эффективности лечения пациентов с варикозным расширением вен пищевода

Несмотря на отсутствие достоверных различий в эффективности профилактики кровотечений из ВРВ пищевода при применении НСББ и лигировании ВРВ пищевода, представляется очевидным более высокий риск кровотечения при наличии ВРВ более 0,5 см или вен, обтурирующих пищевод более чем на 50%, по сравнению с единичными узлами, в связи с чем в группе 1.1 при наличии варикозных узлов более 0,5 см, при отсутствии ВРВ желудка, проводилось лигирование ВРВ. Абсолютным показанием к лигированию мы рассматривали наличие одного или нескольких кровотечений в анамнезе.

В 1.1 группу 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 степени, у всех пациентов данной группы в анамнезе отмечены кровотечения из ВРВ пищевода, в 52,7% случаев (49 человек) – ВРВ пищевода 2 степени, у 29 больных – ВРВ пищевода 3 степени (Рисунок 4.1).

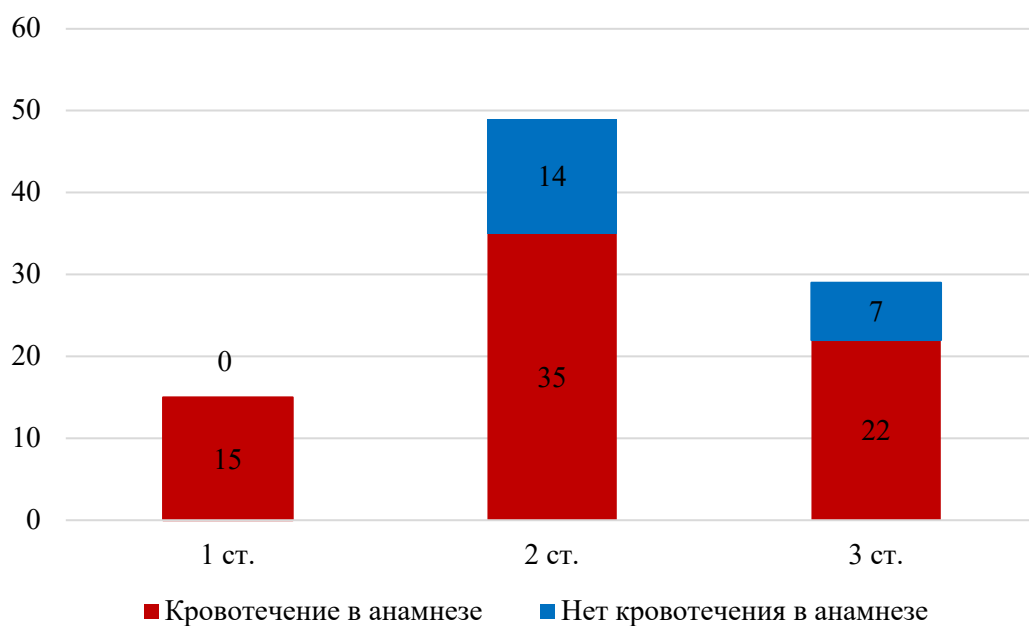


Рисунок 4.1 – Частота кровотечений в анамнезе у пациентов с ВРВ пищевода

В данную группу вошли пациенты без признаков декомпенсации ЦП, значимого асцита и ГЦН, средний индекс MELD–Na составил $11,56 \pm 3,087$ баллов, Чайлд-Пью-Таркотт – $9,2 \pm 1,59$ баллов. Лигирование ВРВ пищевода проводилось в 78 случаях (83,8%), то есть всем пациентам с ВРВ пищевода 2–3 степени. 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 в группе 1.1 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 степени, однако в анамнезе у этих пациентов зафиксировано 2 и более рецидива кровотечения за 1 год предшествующего наблюдения. В 90,3% случаев диагностированы ВРВ пищевода 2–3 степени, TIPS проводилось пациентам, ранее переносившим лигирование ВРВ пищевода, с последующим рецидивом расширения вен и эпизодами кровотечения в анамнезе (Рисунок 4.2).

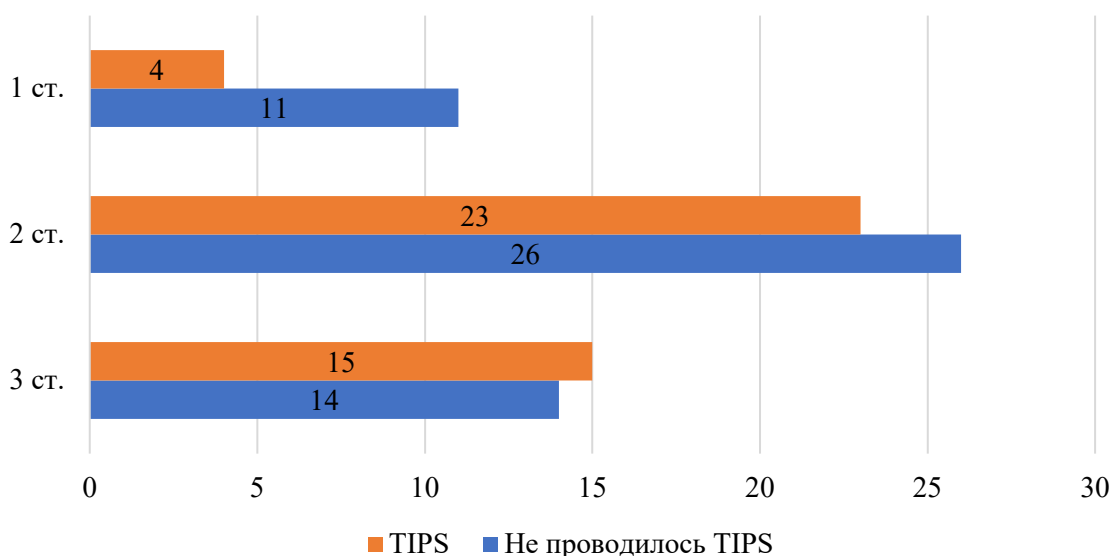


Рисунок 4.2 – Частота проведения TIPS в зависимости от выраженности ВРВ пищевода

В 4 случаях проведение шунтирующих вмешательств, несмотря на наличие показаний, было технически невыполнимо в связи с тромбозом воротной вены.

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, в котором зафиксирована несостоятельность шунта.

Значимой динамики печеночной недостаточности не выявлено на протяжении периода наблюдения (Рисунок 4.3).

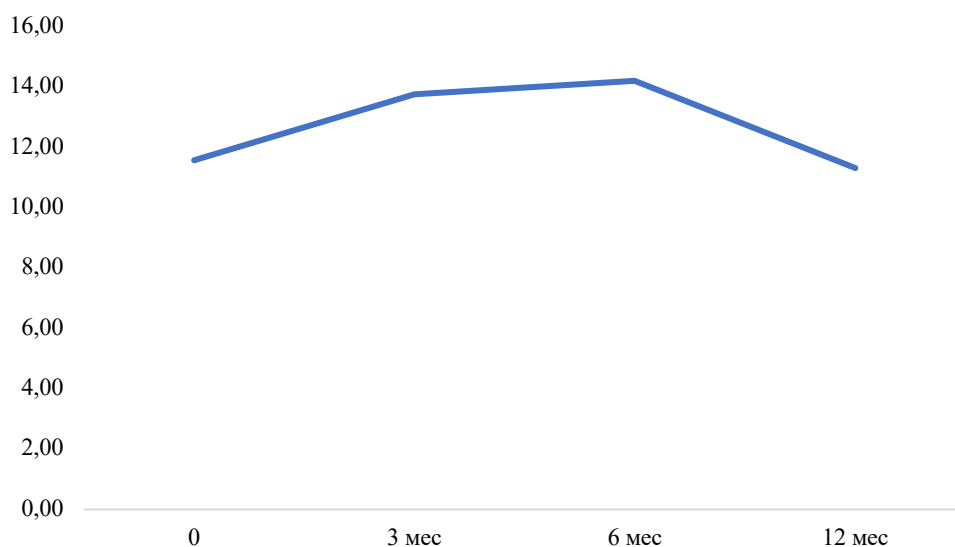


Рисунок 4.3 – Динамика MELD-Na у пациентов с ВРВ пищевода после лигирования или TIPS в течение 12 месяцев

В среднем, длительность компенсации в группе 1.1 составила $44,8 \pm 12,4$ недель, что было достоверно выше, чем среди пациентов группы сравнения ($p=0,000$) (Рисунок 4.4).

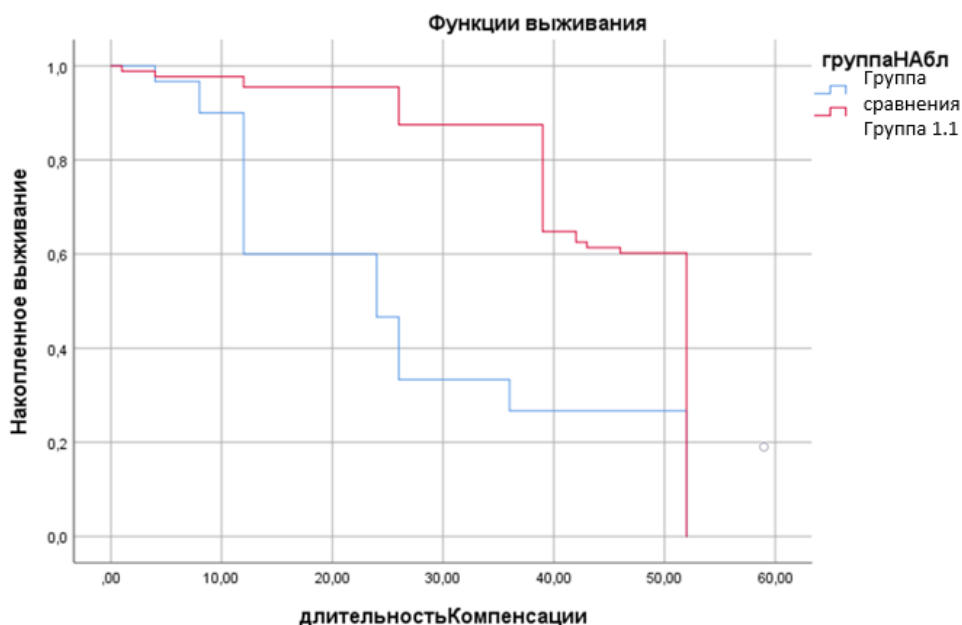


Рисунок 4.4 – Длительность компенсации в группе сравнения и у больных с ВРВ пищевода при персонифицированном подходе

Летальность в группе наблюдения 1.1 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 ($p=0,000$), в которой летальность составила 36,7% (Рисунок 4.5).

Таким образом, своевременное проведение лигирования ВРВ пищевода и/или TIPS позволяет значительно снизить летальность и продлить период компенсации у больных с ВРВ пищевода. Лигирование ВРВ пищевода является высокоэффективной методикой профилактики кровотечений и должно проводиться во всех случаях при наличии технической возможности, что позволяет достоверно увеличить период компенсации и снизить летальность у больных с ПГ. TIPS является более эффективной методикой, демонстрирует более длительный

период компенсации ($47,2 \pm 11,06$ недель), однако сопряжено с риском развития интраоперационных осложнений и поэтому должна рассматриваться при неэффективности лигирования ВРВ пищевода, наличии повторных кровотечений в анамнезе.

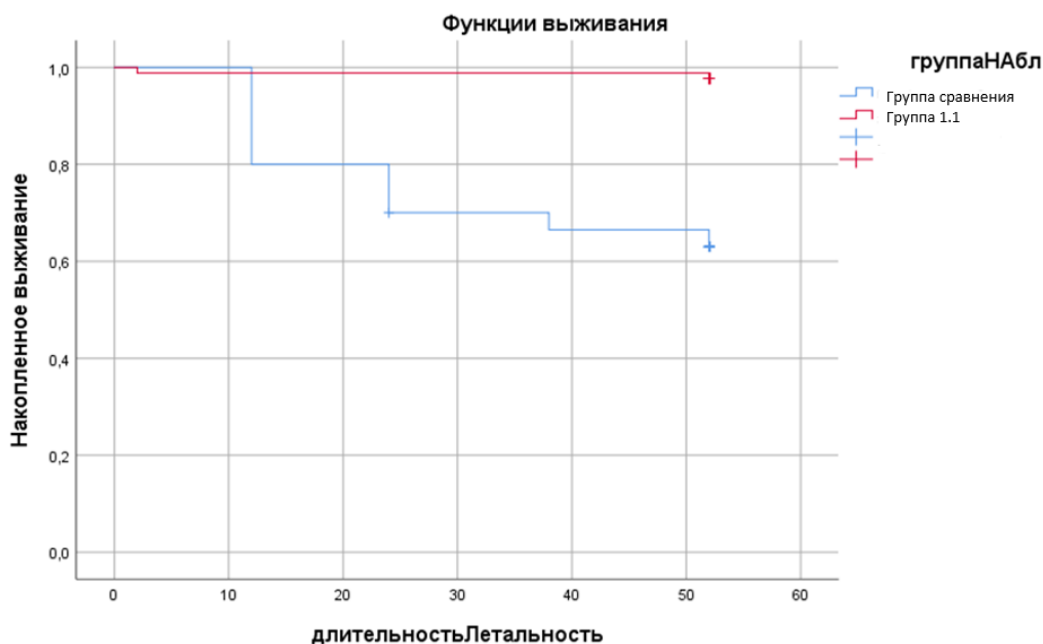


Рисунок 4.5 – Летальность в группе сравнения и у больных с ВРВ пищевода при персонафицированном подходе

4.1.2. Оценка эффективности лечения пациентов с варикозным расширением вен желудка

Стандартизированные методы лечения кровотечений из ВРВ желудка отсутствуют в силу значительной вариабельности сосудистой анатомии при ПГ. С учетом показаний и особенностей вмешательств, применяемых для коррекции ВРВ желудка, был разработан подход к лечению и профилактике кровотечений из ВРВ желудка, сочетающий применение инвазивных методов коррекции ПГ. Показаниями к применению TIPS в данной группе были: изолированное ВРВ желудка или сочетание ВРВ пищевода более 5 мм и желудка более 5 мм, эпизоды кровотечений в анамнезе (Рисунок 4.6).

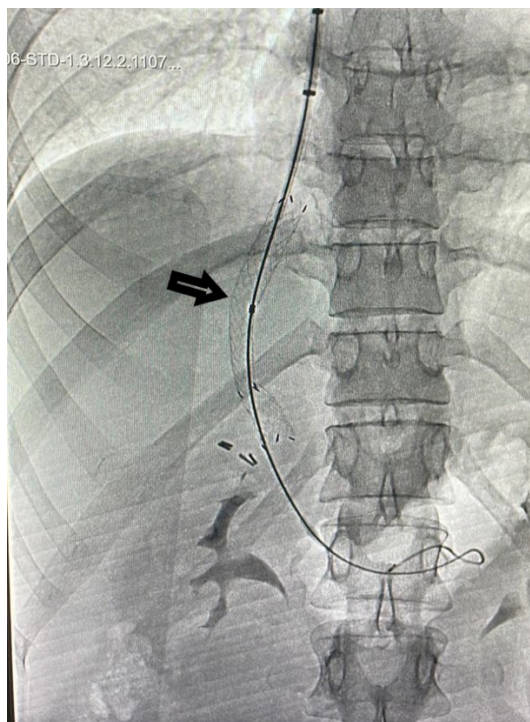


Рисунок 4.6 – Шунт, установленный путем интервенционного вмешательства (TIPS)

Показаниями к применению BRTO было изолированное ВРВ желудка и наличие технической возможности для проведения вмешательства. Противопоказанием служило наличие ВРВ пищевода 2–3 степени в связи с высоким риском их прогрессирования и развития кровотечения (Рисунок 4.7).



Рисунок 4.7 – Баллон, установленный в просвет вены желудка для проведения окклюзии в рамках BRTO

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 составил $11,1 \pm 2,78$ баллов, Чайлд-Пью-Таркотт $9,2 \pm 1,62$ балла, что позволило оценить эффективность лечения и длительность компенсации с минимальным воздействием ГЦН. У 13 пациентов (26,7%) ранее было выполнено лигирование. В 41 случае (87,2%) в анамнезе было кровотечение из ВРВ желудка, то есть отмечается достоверная сопряженность наличия ВРВ желудка с наличием осложнений ($p=0,013$).

Как представлено в Таблице 4.1, в 13 случаях у пациентов с ВРВ желудка не было ВРВ пищевода или отмечались единичные вариксы размером не более 5 мм, из них в 6 случаях при КТ с внутривенным болюсным усилением выявлены условия для проведения BRTO; в 41 случае в связи с сочетанием ВРВ пищевода и ВРВ желудка или отсутствием технической возможности для проведения BRTO, проводилось TIPS. В 12,8% (6 случаев) при наличии ВРВ желудка проводилось BRTO, в 87,2% случаев проводилось TIPS (41 пациент) (Рисунок 4.8).

Таблица 4.1 – Совокупная частота встречаемости ВРВ пищевода и ВРВ желудка в исследовании

Комбинация ВРВ пищевода*ВРВ желудка		ВРВ пищевода			
		нет	0–5 мм	5–10 мм	более 1 см
ВРВ желудка	нет	10	15	49	29
	да	3	10	26	8
Всего		13	25	75	37

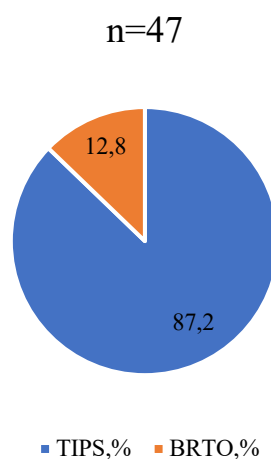


Рисунок 4.8 – Частота применения TIPS и BRTO в группе наблюдения

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 наблюдения составила $43,3 \pm 16,1$ недель, рецидив кровотечения зафиксирован в 3 случаях (7,3% случаев), у всех пациентов выявлена несостоятельность TIPS. Летальность в группе исследования составила 9,75% (4 пациента), в 1 случае смерть больного была ассоциирована с резистентной энцефалопатией 4 степени, в 3 случаях – с нарастанием печеночной недостаточности, после перенесенного кровотечения из ВРВ пищевода и ВРВ 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 4.9).

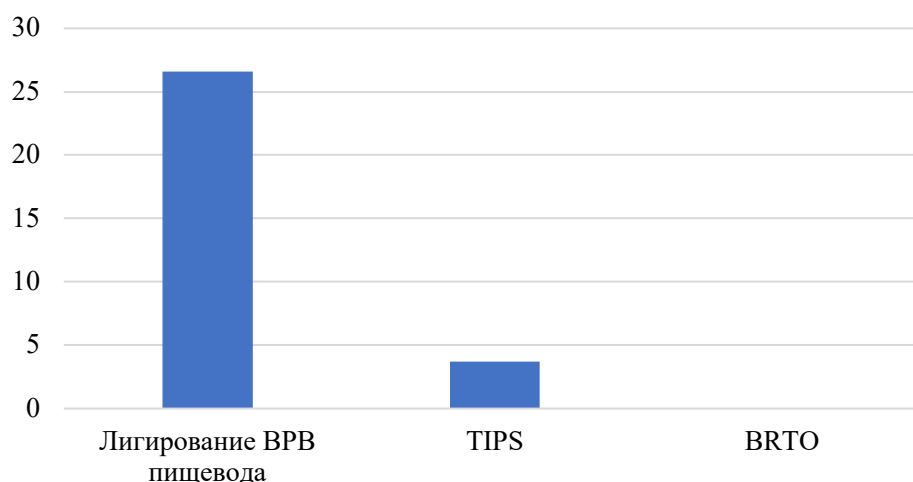


Рисунок 4.9 – Частота рецидивов кровотечения в группе 1.2 после лигирования ВРВ пищевода, TIPS и BRTO

С учетом непропорциональности групп, сравнение эффективности и безопасности TIPS и BRTO в рамках данного исследования условно, отмечается достоверно более высокая летальность при применении TIPS ($p=0,042$), которая в большей степени была ассоциирована с несостоятельностью TIPS и тяжелой ПЭ после перенесенного вмешательства.

В группе 1.2 период компенсации составил $44,3 \pm 15,1$ недели и был достоверно выше, чем в ретроспективной группе сравнения ($p=0,004$) (Рисунок 4.10).

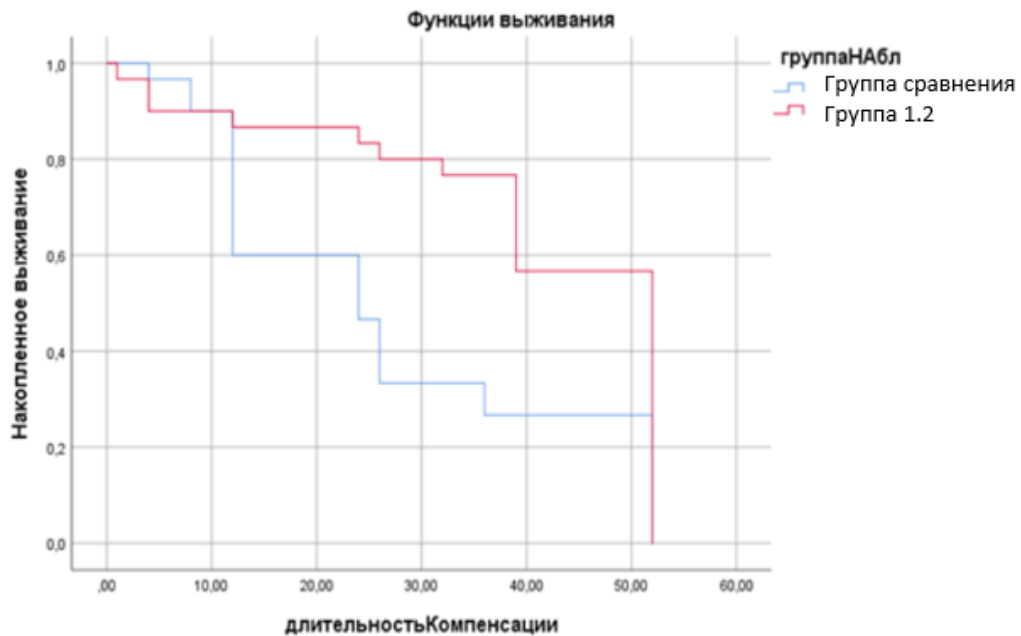


Рисунок 4.10 – Длительность компенсации пациентов с ВРВ пищевода и желудка и пациентов с ПГ группы сравнения

Летальность составила 8,5%, что так же было достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p=0,028$).

Значимого повышения уровня MELD-На среди пациентов без эпизодов кровотечения в группах 1.1 и 1.2 выявлено не было, однако в случае рецидивирующего кровотечения отмечено значительное нарастание печеночной недостаточности и декомпенсация ЦП (Рисунок 4.11).

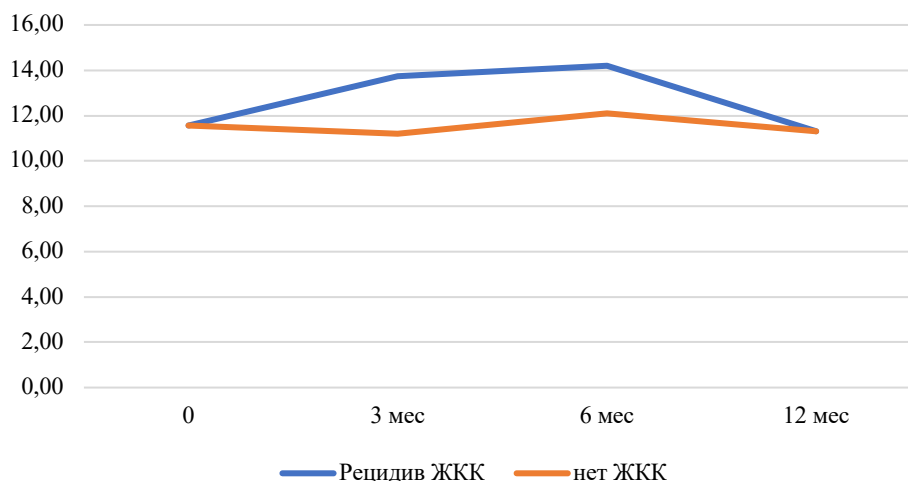


Рисунок 4.11 – Динамика уровня MELD-На в зависимости от наличия повторных кровотечений после вмешательства в группах 1.1 и 1.2

Отсутствие достоверных различий внутри группы обусловлено, вероятнее всего, несопоставимыми размерами выборки (рецидив кровотечений зафиксирован в 20 случаях, а в 130 случаях признаков кровотечения не выявлено), однако, несомненно, кровотечение из ВРВ является фактором, значимо ухудшающим состояние и прогноз пациентов с ЦП, что свидетельствует о необходимости рассматривать изолированную ПГ без признаков ГЦН в качестве показаний к включению в лист ожидания трансплантации печени.

4.1.3. Оценка эффективности проведения частичной эмболизации артерий селезенки у пациентов с циррозом печени

Практически у всех пациентов, включенных в данное исследование, была выявлена тромбоцитопения (298 человек – 99%). Геморрагический синдром и/или критическое снижение уровня тромбоцитов ниже $20 \cdot 10^9/\text{л}$ были показанием к лечению тромбопоэтином или проведению ЧЭАС. На всех этапах наблюдения, при наличии показаний, проводилась трансфузия тромбоконцентрата, которая, однако, при стойкой тромбоцитопении не влияла на прогноз заболевания.

В группы 1.3 и 1.4 были включены 59 пациентов, 32 мужчины и 27 женщин, средний возраст которых 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 в сутки 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 – группа 1.4 – проводилась ЧЭАС (Рисунок 4.12, Рисунок 4.13).

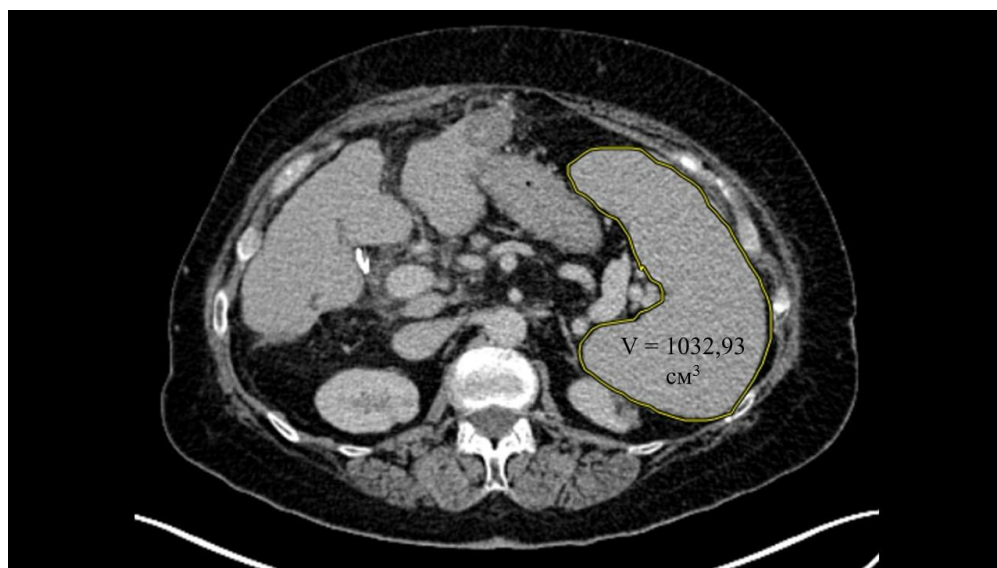


Рисунок 4.12 – КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием перед проведением ЧЭАС

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 4.14).

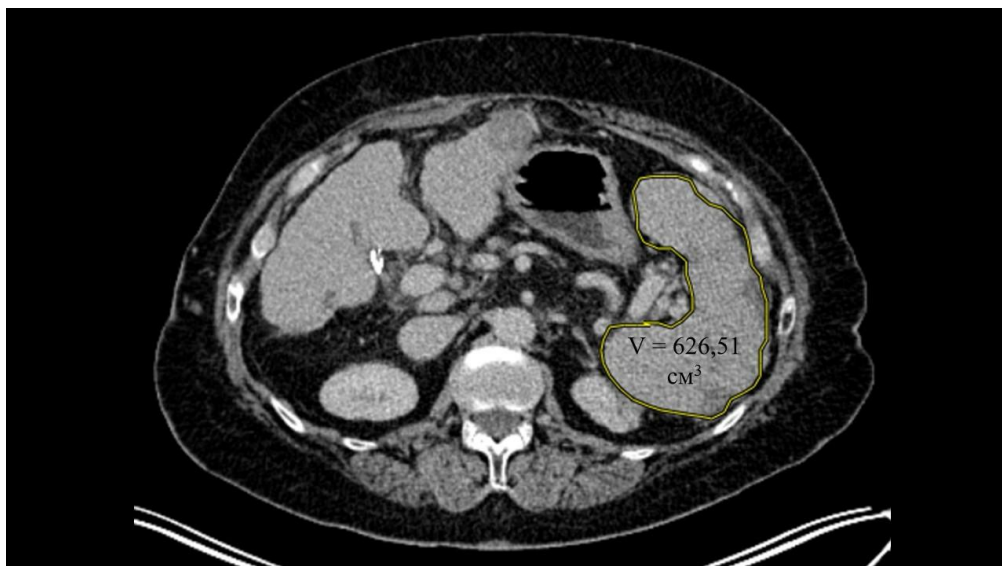


Рисунок 4.13 – КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием через 1 месяц после ЧЭАС

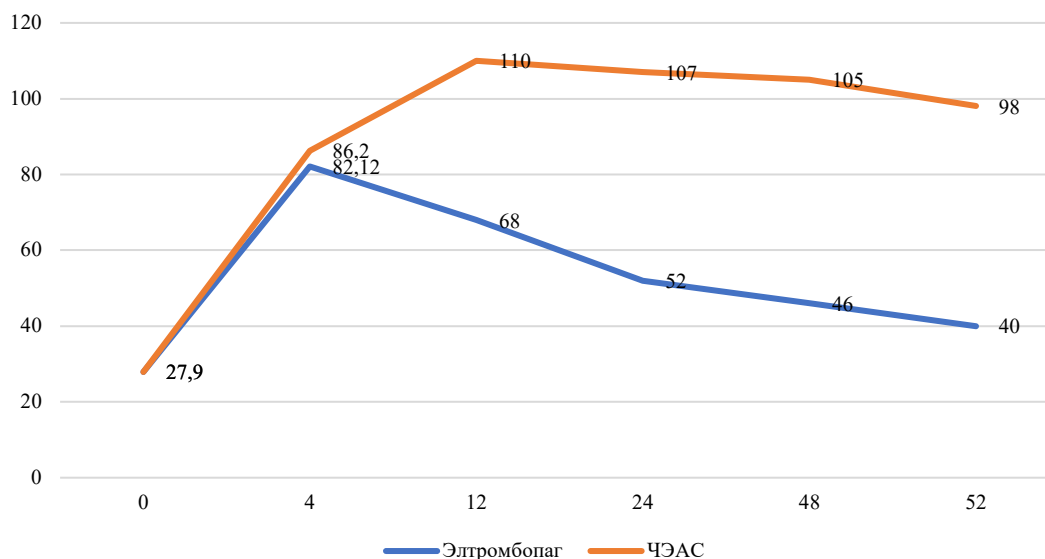


Рисунок 4.14 – Динамика уровня тромбоцитов в течение 52 недель наблюдения у пациентов после проведения ЧЭАС и приема элтромбопага

Несомненна эффективность ЧЭАС у пациентов с ЦП и тромбоцитопенией, обусловленной спленомегалией, на фоне ПГ, однако при определении показаний к данному вмешательству целесообразно учитывать риск развития осложнений.

У 15 пациентов (48,3%) выявлены осложнения после проведения ЧЭАС. В 13 случаях (41,9%) отмечено 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. В данном случае проводилось дренирование 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 не выявлено достоверной динамики MELD-Na на протяжении 1 года наблюдения (Рисунок 4.15).

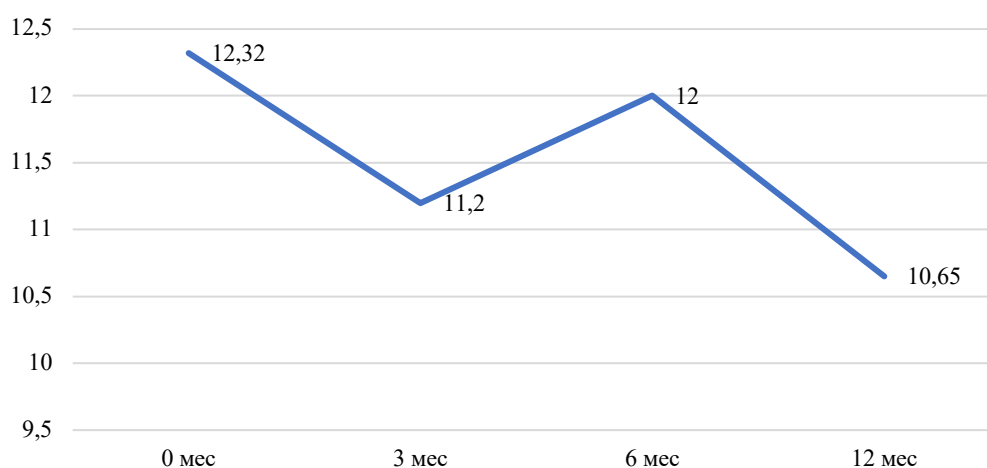


Рисунок 4.15 – Динамика уровня MELD-Na у пациентов с тромбоцитопенией после проведения ЧЭАС

Летальность среди пациентов, перенесших ЧЭАС, составила 3,22% (1 пациент) и была ассоциирована с прогрессированием ГЦН с развитием ГРС вследствие 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.

4.2. Оценка эффективности персонализированного подхода у пациентов с проявлениями резистентного асцита и ассоциированных состояний

Согласно данным, полученным при анализе в группе сравнения, развитие асцитического синдрома, напряженного и резистентного асцита 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.

4.2.1. Оценка эффективности персонализированного подхода у пациентов с асцитическим синдромом на фоне консервативной терапии

В группу пациентов, получавших диуретическую терапию, включены 35 человек, 25 мужчин и 10 женщин, средний возраст составил $49 \pm 7,53$ лет, средний уровень MELD-Na $13 \pm 2,6$ баллов, средний уровень Чайлд-Пью-Таркотт –

11±3,2. В группу были включены 5 пациентов (14,2%) с умеренным, 24 человека (68,5%) с напряженным и 6 больных (17,1%) с резистентным асцитом. У 10 пациентов (28,5%) был диагностирован спонтанный бактериальный перитонит, в 7 случаях с подтвержденной гемокультурой, в 3 случаях диагноз был установлен на основании признаков бактериальной инфекции (лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка), при условии исключения иных очагов инфекции. У 6 пациентов (17,1%) диагностирован ГРС, в последующем разрешившийся на фоне консервативной терапии и не потребовавший экстракорпоральных методов лечения. Дренаж брюшной полости проводился 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 включала спиронолактон 50 мг однократно в сутки, максимальная – спиронолактон 300 мг/сут. в сочетании с фуросемидом 80 мг/сут. внутрь на амбулаторном этапе. Рецидив асцита отмечался практически в половине случаев, у 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 (Таблица 4.2).

Длительность компенсации в группе 2.1 составила 31,2±10,31 недель (Рисунок 4.16) 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±14,32 недели, что, вероятно, было обусловлено персонифицированным режимом наблюдения, своевременной коррекцией диуретической терапии и проведением заместительной терапии альбумином в амбулаторном порядке.

Таблица 4.2 – Характеристики группы пациентов с асцитическим синдромом на фоне консервативной терапии

Признак	Значение
Число пациентов	35
Пол, м/ж	25/10
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	$49 \pm 7,53$
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы ($M \pm \sigma$)	$11 \pm 3,2$
MELD-Na, баллы ($M \pm \sigma$)	$13 \pm 2,6$
Число пациентов с напряженным асцитом, n (%)	24 (68,5%)
Число пациентов с резистентным асцитом, n (%)	6 (16,7%)
ГРС, n (%)	6 (17,1%)
Спонтанный бактериальный перитонит, n (%)	10 (28,5%)
Длительность периода компенсации, недели ($M \pm \sigma$)	$31,2 \pm 10,31$
Рецидив асцита, n (%)	16 (45,7%)
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	9 (25,7%)

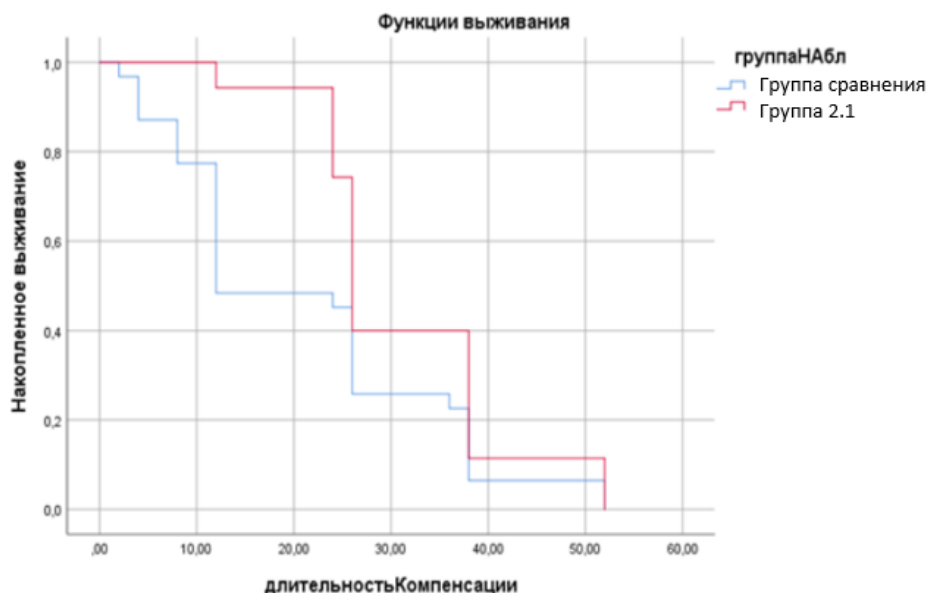


Рисунок 4.16 – Длительность компенсации у больных с асцитом на фоне консервативной терапии в группе сравнения и в группе исследования

Летальность в группе пациентов с резистентным асцитом составила 25,7% (9 человек) (Рисунок 4.17) и была что в полтора раза ниже ($p=0,0003$), чем у пациентов с асцитом в группе сравнения, что свидетельствует о значительном дефиците амбулаторной помощи больным с ЦП, отсутствии адекватного динамического наблюдения и лечения.

Применение персонализированного подхода к лечению пациентов с преобладанием асцитического синдрома позволило значительно улучшить результаты лечения пациентов с ЦП.

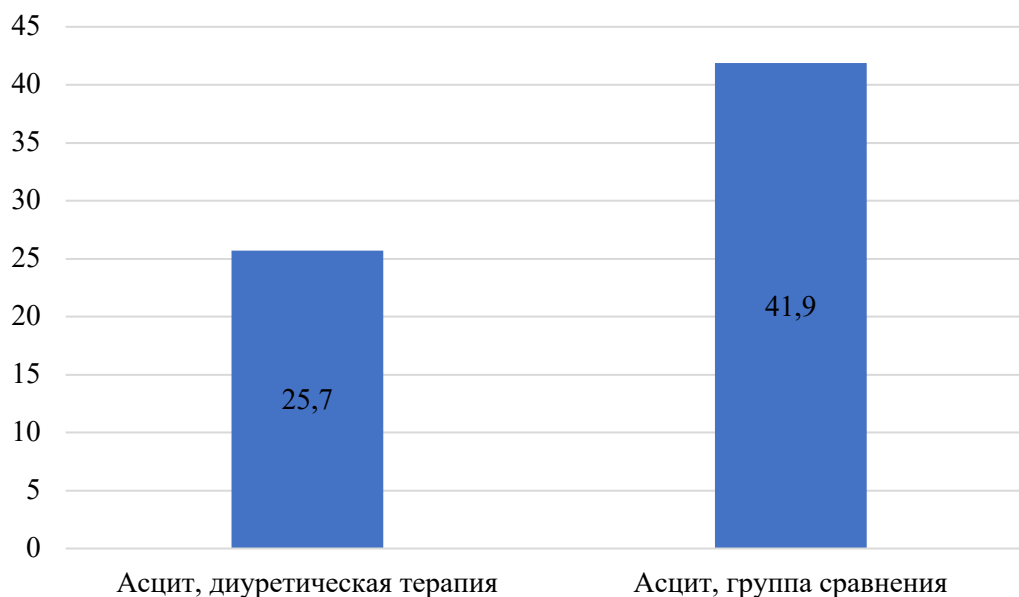


Рисунок 4.17 – Летальность больных с асцитом на фоне консервативной терапии в группе сравнения и в группе исследования

4.2.2. Оценка эффективности лечения у пациентов с асцитическим синдромом при проведении трансъюгулярного портосистемного шунтирования

В группу 2.2 был включен 31 человек, преобладали мужчины, их количество составило 67,7%, средний возраст составил $49,52 \pm 7,46$ лет. Средний уровень MELD-Na был на уровне $14,13 \pm 3,51$ баллов, средний уровень Чайлд-Пью-Таркотт – $9,39 \pm 0,91$. В группу были включены 11 человека (35,5%) с напряженным и 20 больных (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) (Таблица 4.3).

Эффективность лечения в виде полного регресса асцита или уменьшения до степени минимального достигнута в 90,3% случаев и позволила отказаться от диуретической терапии в течение месяца 70,97% пациентов. Отсутствие клинического эффекта отмечалось во всех случаях несостоятельности установленного шунта, зарегистрированной по данным УЗИ органов брюшной полости и КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Таблица 4.3 – Характеристики группы пациентов с асцитическим синдромом при применении TIPS

Признак	Значение
Число пациентов	31
Пол, м/ж	21/10
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	49,52±7,46
Чайлд-Пью- Таркотт, баллы ($M \pm \sigma$)	9,39±0,91
MELD-Na, баллы ($M \pm \sigma$)	14,13±3,51
Число пациентов с напряженным асцитом, n (%)	11 (35,5%)
Число пациентов с резистентным асцитом, n (%)	20 (64,5%)
ГРС, n (%)	10 (32,2%)
Спонтанный бактериальный перитонит, n (%)	24 (77,4%)
Послеоперационные осложнения, n (%)	1 (3,2%)
Длительность периода компенсации, недели ($M \pm \sigma$)	41,5±13,17
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	3 (9,67%)

Длительность компенсации у пациентов, перенесших TIPS по поводу резистентного или рецидивирующего асцита, составила 41,5±13,17 недель и вдвое превысила аналогичный показатель в группе сравнения (Рисунок 4.18).

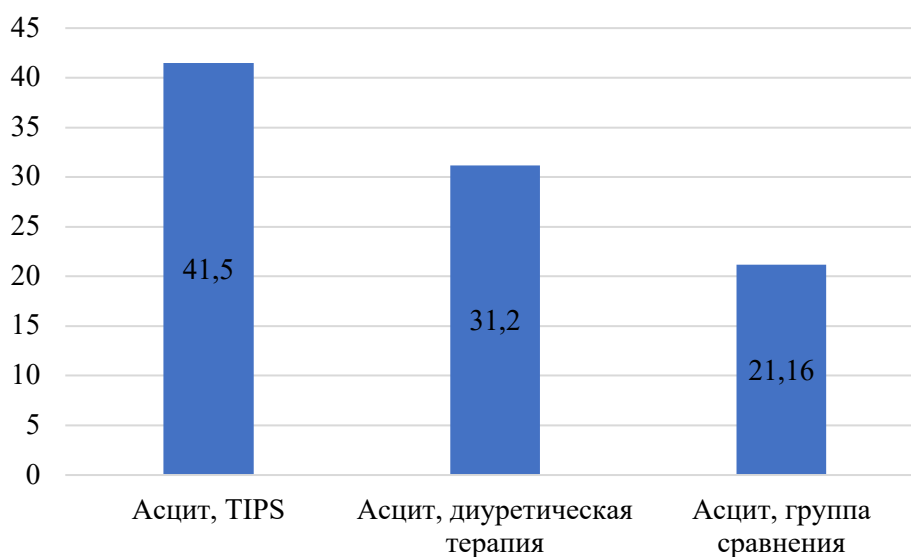


Рисунок 4.18 – Сравнительная длительность периода компенсации у больных с асцитом на фоне консервативной терапии, после проведения TIPS и в группе сравнения (недели)

Кроме того, длительность компенсации у пациентов, перенесших TIPS, была достоверно выше, чем среди пациентов, получавших консервативную терапию ($p < 0,05$) (Рисунок 4.19).

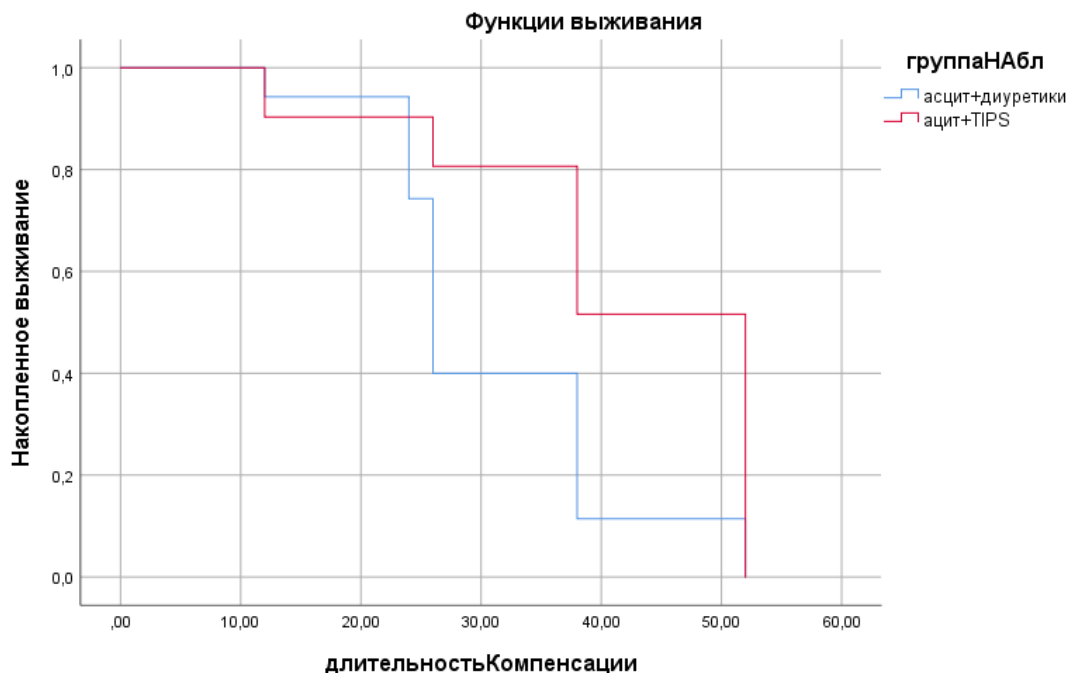


Рисунок 4.19 – Сравнительная длительность периода компенсации у больных с асцитом на фоне консервативной терапии и после проведения TIPS

Эффективность шунтирующих вмешательств для коррекция 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. При анализе послеоперационного периода после проведения TIPS в 1 случае развилось послеоперационное осложнение – миграция стента под капсулу печени с развитием внутрибрюшного кровотечения, потребовавшего проведения лапаротомии, санации и гемостаза.

Динамика уровня MELD-Na у пациентов после TIPS была сопоставима с аналогичными показателями у пациентов на фоне диуретической терапии (Рисунок 4.20).

Наиболее частым осложнением TIPS является ПЭ, частота развития которой, согласно литературным данным, достигает 50%. ПЭ перед проведением TIPS отмечалась у всех пациентов, в 14 случаях I степени (минимальные когнитивные нарушения), в 15 случаях – II степени, у 2 пациентов – 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 (Рисунок 4.21).

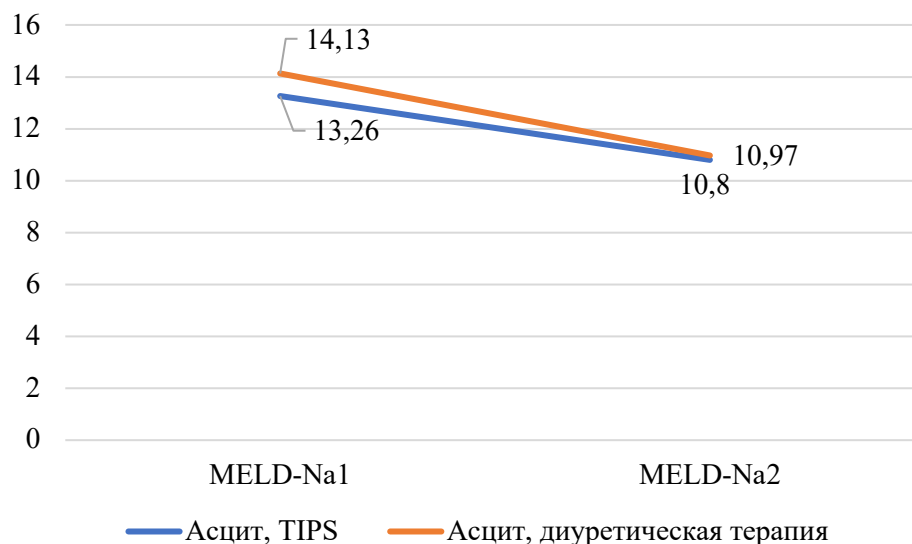


Рисунок 4.20 – Сравнительная динамика уровня MELD-Na у больных с асцитом на фоне консервативной терапии и после проведения TIPS

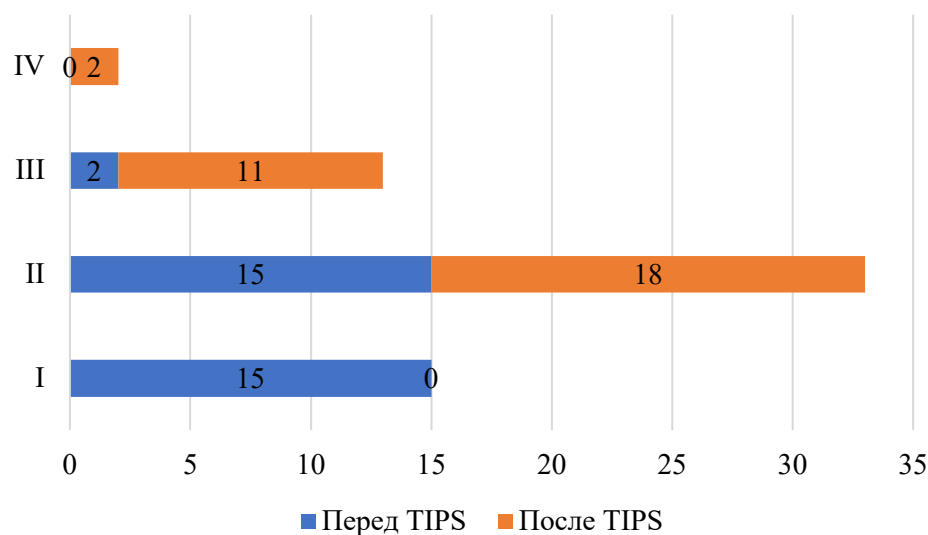


Рисунок 4.21 – Динамика ПЭ после проведения TIPS в группе наблюдения

Таким образом, тяжесть ПЭ не была связана с исходным состоянием пациента и прогрессирование ее было ассоциировано в большей степени с объемом шунтированной крови. Кроме того, наличие энцефалопатии III степени не является

противопоказанием к проведению TIPS при условии применения адекватной терапии, включающей применение орнитина, лактулозы и продленных курсов санации кишечника с использованием метронидазола или рифаксими́на или норфлоксацина.

Летальность в 2.2 группе больных составила 9,67% (3 случая), и в одном случае была ассоциирована с тяжелой ПЭ, а в двух случаях 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% (Рисунок 4.22).

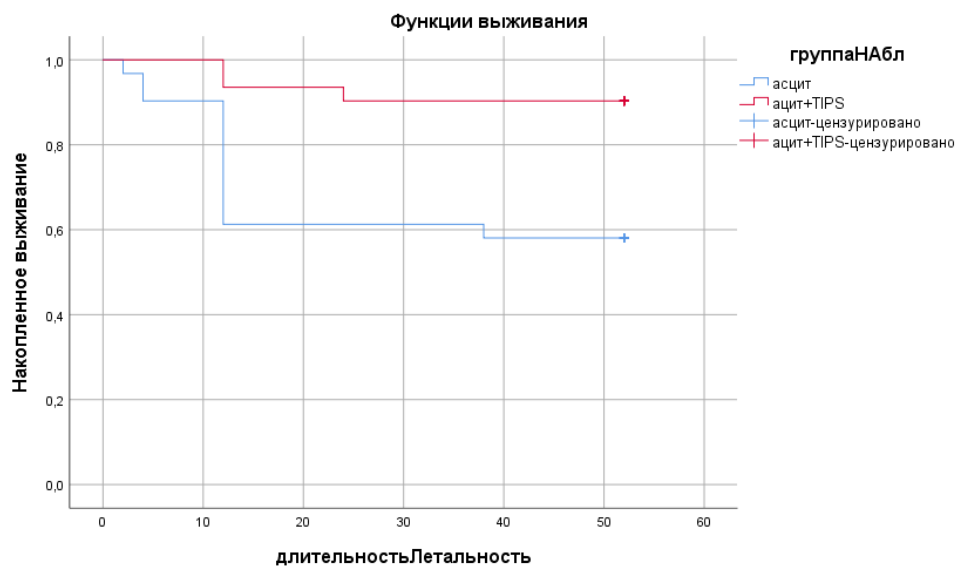


Рисунок 4.22 – Летальность больных с асцитом после проведения TIPS и в группе сравнения

Несмотря на противоречивые литературные данные и возможные риски осложнений, применение TIPS продемонстрировало значительный положительный эффект, достоверное увеличение длительности периода компенсации не только в сравнении с группой ретроспективного исследования, но и в сравнении с группой консервативной терапии, а также достоверное снижение летальности по сравнению с пациентами из группы ретроспективного исследования.

4.2.3. Оценка эффективности применения терлипрессина в комбинации с диуретической терапией у пациентов с асцитическим синдромом

Показания к применению терлипрессина 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-Na 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) (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Характеристики группы пациентов с асцитическим синдромом при применении терапии диуретиками в комбинации с терлипрессином

Признак	Значение
Число пациентов	26
Пол, м/ж	12/14
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	$49,5 \pm 7,46$
Чайлд-Пью-Таркотт, баллы ($M \pm \sigma$)	$9,62 \pm 0,75$
MELD-Na, баллы ($M \pm \sigma$)	$15,15 \pm 3,4$
Число пациентов с напряженным асцитом, n (%)	15 (57,7%)
Число пациентов с резистентным асцитом, n (%)	11 (42,3%)
ГРС, n (%)	24 (92,3%)
Спонтанный бактериальный перитонит, n (%)	17 (65,4%)
Длительность периода компенсации, недели ($M \pm \sigma$)	$37,38 \pm 11,43$
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	3 (11,5%)

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/час 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/час. 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 терлипессином 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 4.23).



Рисунок 4.23 – Эффективность лечения пациентов с напряженным или резистентным асцитом при использовании терлипессина в комбинации с петлевыми диуретиками

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 ретроспективного исследования ($p=0,02$) (Рисунок 4.24).

Летальность среди пациентов, получавших терапию терлипессином, составила 11,5% (3 случая), причиной смерти стала декомпенсация ЦП.

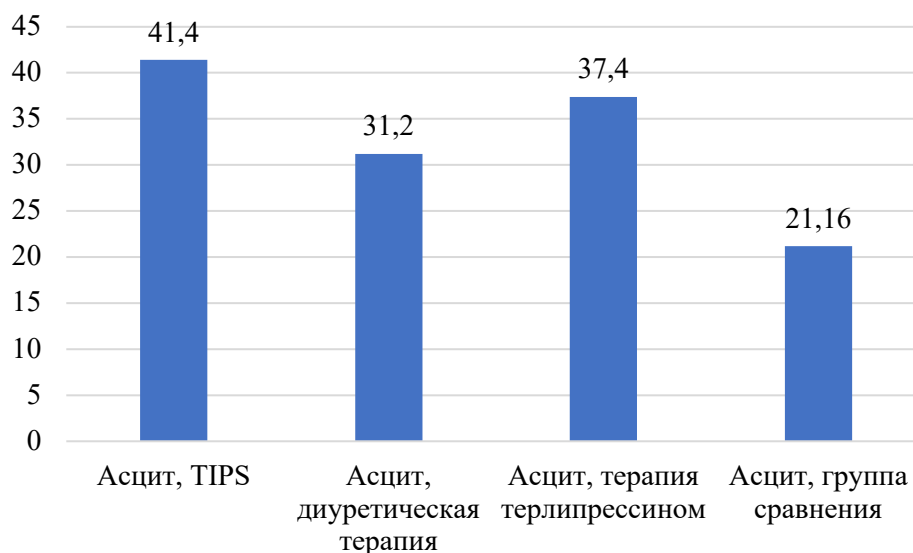


Рисунок 4.24 – Сравнительная длительность периода компенсации у больных с асцитом на фоне консервативной терапии, применения терлипрессина, после проведения TIPS и в группе сравнения (недели)

В группе комбинированного лечения с терлипрессином не отмечено достоверных различий с пациентами на фоне терапии диуретиками ($p=0,201$) и при применении TIPS ($p=0,881$), выявлены высоко достоверные различия с группой сравнения ($p=0,006$) (Рисунок 4.25).

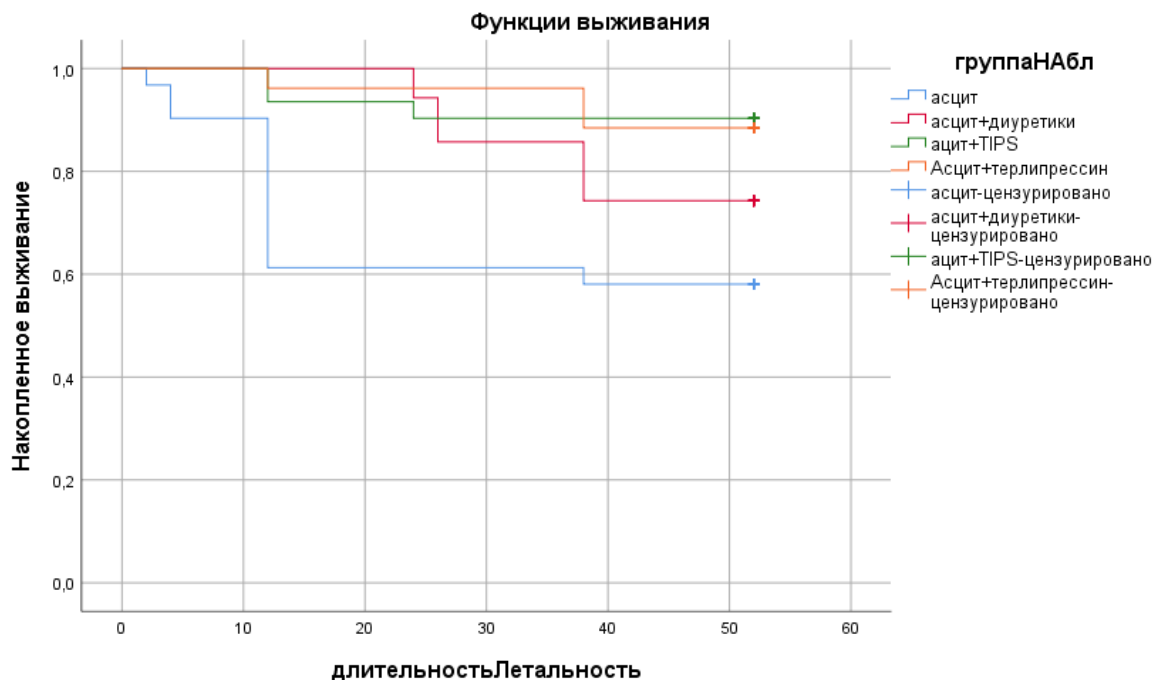


Рисунок 4.25 – Летальность пациентов с ЦП с преобладанием асцитического синдрома на фоне консервативной терапии, применения терлипрессина, после проведения TIPS и в группе сравнения

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.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

5.1. 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 колонийстимулирующий фактор (ГКСФ) в дозе 10 мкг/кг в течение 4–6 суток, в 31 случае – 20 мкг/кг (Таблица 5.1). В одном случае первое введение колонийстимулирующего фактора сопровождалось реакцией индивидуальной чувствительности в виде локального отека в месте введения препарата, стимуляция была прекращена.

Таблица 5.1 – Дозировка ГКСФ для стимуляции лейкопоза у пациентов с ЦП

Доза ГКСФ	Количество пациентов	Количество пациентов с эффективной стимуляцией костного мозга
10 мкг/кг	7	2 (28%)
20 мкг/кг	31	17 (54%)

На этапе стимуляции костного мозга было установлено, что при применении ГКСФ в дозе 10 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 МНК.

Однако, согласно литературным данным, эффективность стимуляции костного мозга у здоровых доноров при применении филграстима в дозе 10 мкг/кг достигает 78% для мобилизации лейкоцитов в концентрации

5,88 (0,16–27,39)×10⁸ CD34+ 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 может свидетельствовать о влиянии спленомегалии на эффективность мобилизации стволовых клеток периферической крови, однако требует дальнейших исследований.

Длительность введения ГКСФ составляла 3–6 суток, в зависимости от концентрации CD34+ клеток в периферической крови. При отсутствии эффекта на шестые сутки стимуляция прекращалась (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Длительность стимуляции до эффективного выхода клеток (n=19)

Длительность стимуляции	Количество больных	%
3 дня	1	5,3
4 дня	8	42,1
5 дней	6	31,6
6 дней	4	21

Таким образом, 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*10⁹ /л, у 25% – 11–20*10⁹ /л, у 37% – 20–30*10⁹ /л, у 15,2% – 31–40*10⁹ /л. Не выявлено корреляционной взаимосвязи между концентрацией лейкоцитов периферической крови и мобилизацией МНК (Таблица 5.3). В то же время имеется пограничная положительная корреляционная взаимосвязь (0,55) уровня нейтрофилов и мобилизации CD34+ клеток.

Таблица 5.3 – Лейкоцитоз и мобилизация красного костного мозга

Уровень лейкоцитоза	Мобилизация CD 34+, количество пациентов	%
5–11*10 ⁹ /л	5	26,3
11–20*10 ⁹ /л	4	21,1
20–30*10 ⁹ /л	6	31,5
>40*10 ⁹ /л	4	21,1

В одном случае уровень лейкоцитоза в течение 4 суток стимуляции достиг $86,5 \cdot 10^9/\text{л}$, что не сопровождалось ни субъективными ощущениями, ни мобилизацией клеток, ни последующими негативными последствиями. Ни в одном случае не отмечалось нарастания степени спленомегалии и иных описанных побочных эффектов.

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.

5.2. Особенности мобилизации мононуклеарных стволовых клеток 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 14.5 F 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.

5.3. Особенности интрапортального введения мононуклеарных стволовых клеток

При катетеризации воротной вены и процедуры введения МНК по методике, описанной в разделе 2.6.1, 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. Во всех случаях признаков внутрибрюшного кровотечения не было. Послеоперационный период протекал удовлетворительно во всех случаях, выписка из стационара проводилась на 2-е сутки, в 1 случае отмечалось нарастание ПЭ, связанное с выполненным портосистемного шунтирования (TIPS) и потребовавшее пребывания в стационаре в течение 10 суток и повторной госпитализации через 14 дней.

5.4. Оценка эффективности внутрипортального введения мононуклеарных клеток костного мозга у больных с циррозом печени

Согласно критериям включения, введение колонийстимулирующего фактора 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. Полученные данные представлены в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Характеристика пациентов с ГЦН при применении интрапортального введения МНК и комплексного подхода к лечению (n=58)

Характеристики групп	3.1	3.2	3.3
Число пациентов	20	19	19
Средний возраст, лет (M±σ)	51,32±7,304	47,18±6,825	49,78±7,02
Пол, м/ж	10/10	8/11	8/11
MELD-Na, баллы (M±σ)	13±2,498	15,08±2,832	14,7±3,03
Чайлд-Пью- Таркотт, баллы (M±σ)	10±0,798	10±0,609	10±0,867
Регресс асцита, количество пациентов	11	9	17
Длительность периода компенсации, дней (M±σ)	34±8,2	39±13,4	48±12,6
Летальность в группе в течение 1 года, n (%)	3 (15%)	0	0

Сформированные группы наблюдения сопоставимы по полу, возрасту, степени печеночной недостаточности.

При последующем наблюдении отмечена положительная динамика степени печеночной недостаточности у пациентов, перенесших интрапортальное введение МНК (Рисунок 5.1).

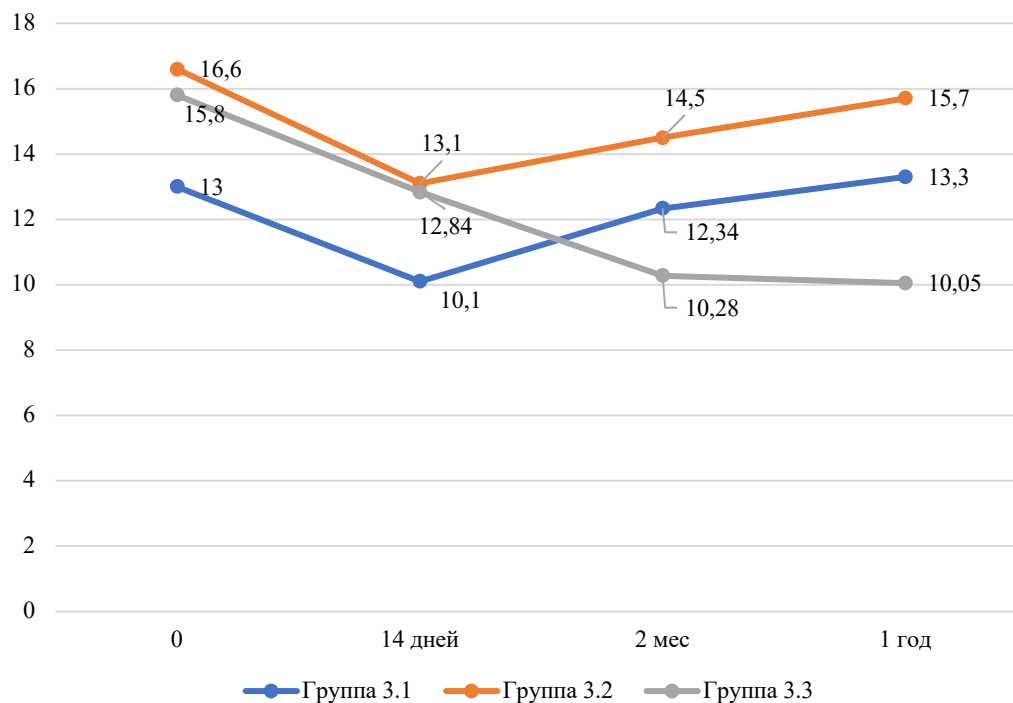


Рисунок 5.1 – Динамика печеночной недостаточности у пациентов с ЦП при применении интрапортального введения МНК

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась терапия печеночной недостаточности согласно клиническим рекомендациям, снижение уровня MELD-Na в течение 2 недель отмечалась 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 ($p < 0,05$).

Соответственно, 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 (Рисунок 5.2), 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 билирубина составил 72,34 мкмоль/л. В группе пациентов, получавших ГКСФ, но не достигших мобилизации МНК, также отмечено нарастание уровня билирубина до исходных значений.

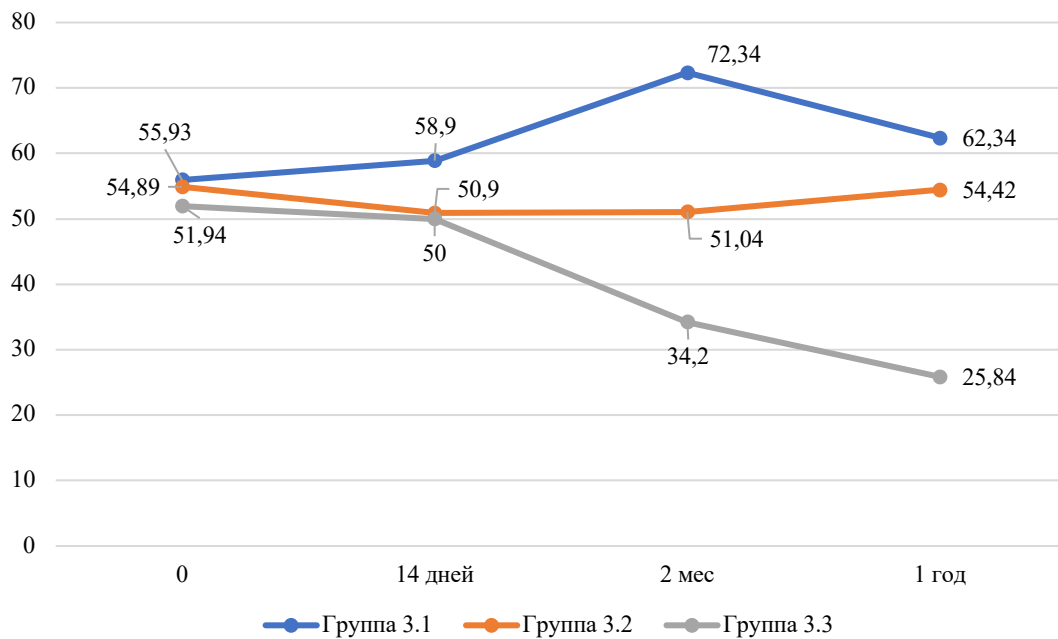


Рисунок 5.2 – Динамика уровня сывороточного билирубина при применении интрапортального введения МНК

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 $38,9 \pm 5,04$ г/л и $40 \pm 4,55$ 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 (Рисунок 5.3).

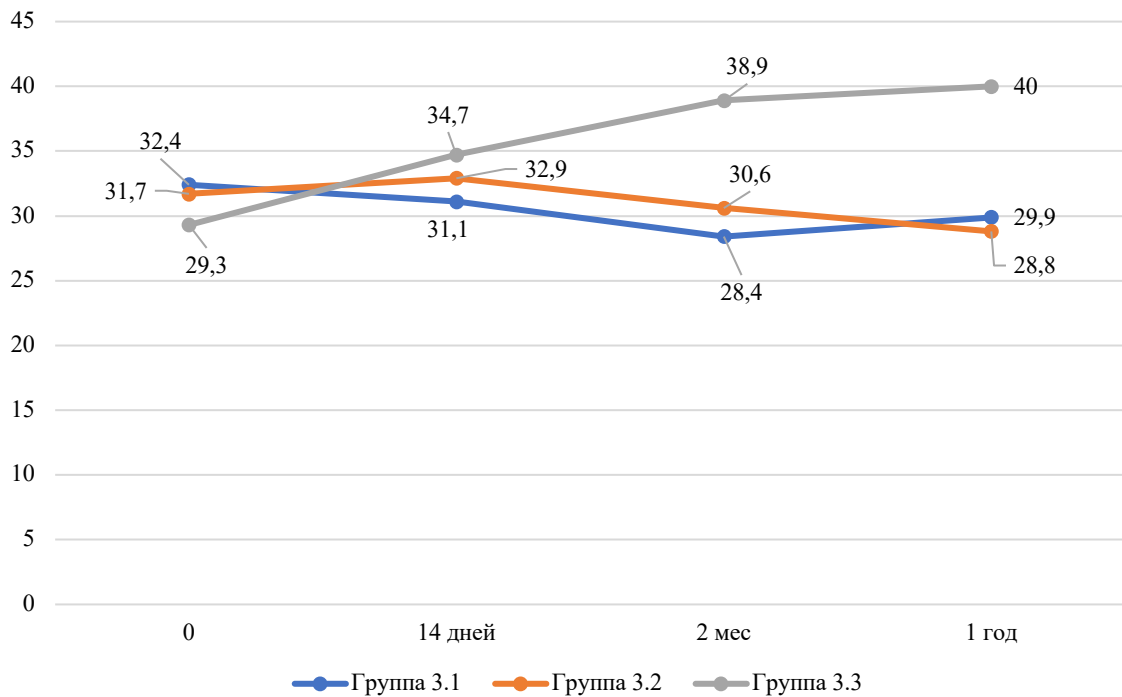


Рисунок 5.3 – Динамика уровня сывороточного альбумина при применении интрапортального введения МНК

В 17 случаях (89,47%) после введения МНК удалось отказаться от приема петлевых диуретиков, прогрессирования отечно-асцитического синдрома в течение периода наблюдения не отмечено.

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 ГЦН удалось стабилизировать состояние и не допустить прогрессирования, за исключением 1 случая, в котором у пациентки с высокой гипербилирубинемией сохранялись изменения, потребовавшие проведения ортотопической трансплантации печени по ускоренным показаниям.

5.5. Морфологическая оценка эффективности внутрипортального введения моноклеарных стволовых клеток

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 в биоптатах 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 (Рисунок 5.4, Рисунок 5.5).

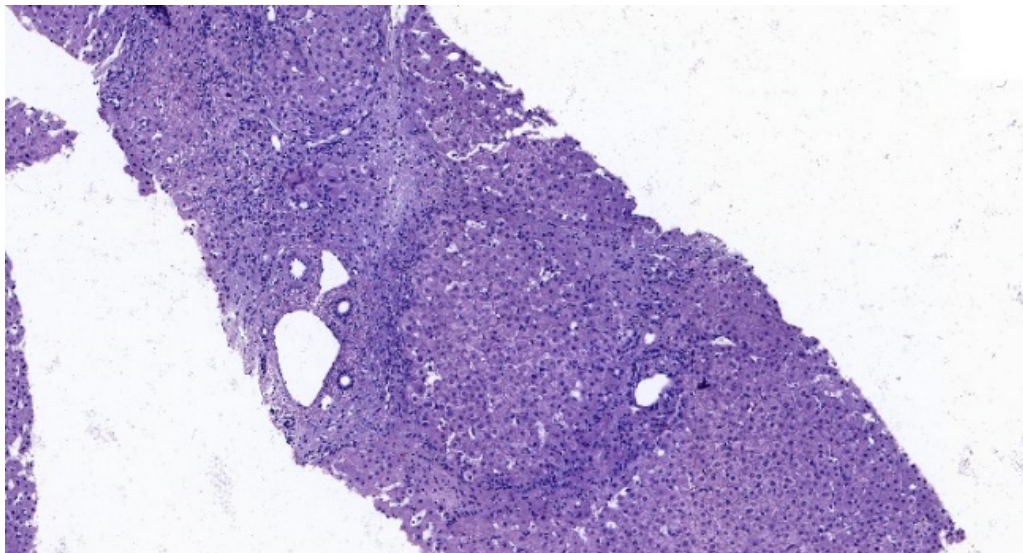


Рисунок 5.4 – Выраженная диффузная лимфоцитарная инфильтрация, формирование ложных долек. Активный ЦП. METAVIR A2F4.
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x10

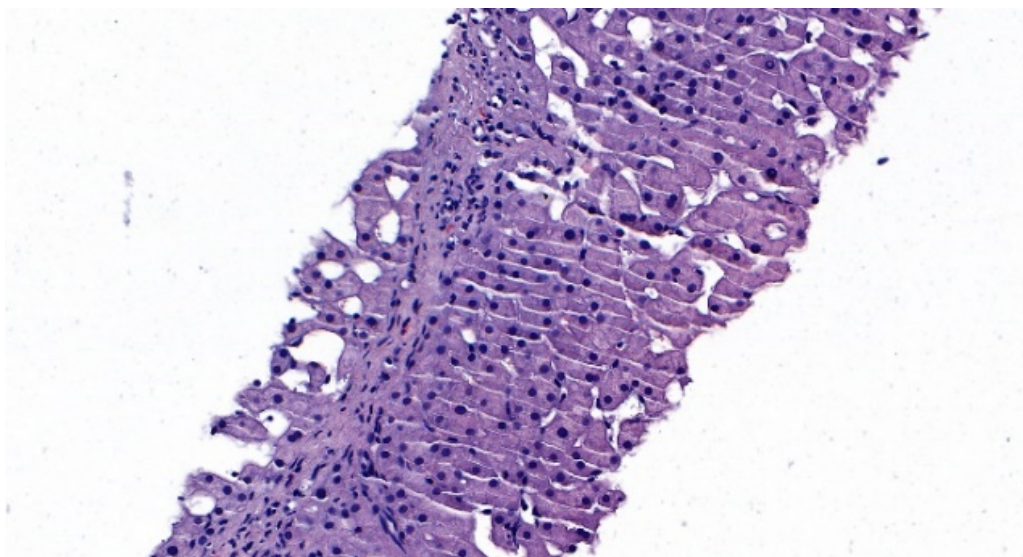


Рисунок 5.5 – Дольковое и трабекулярное строение печени сохранено. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов. METAVIR A2F2. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x10

Также при иммуногистохимическом исследовании ткани печени с оценкой CD68+ макрофагов выявлена положительная динамика в виде снижения инфильтрации портальных трактов макрофагами, что свидетельствует о стихании воспалительного процесса (Рисунки 5.6–5.9).

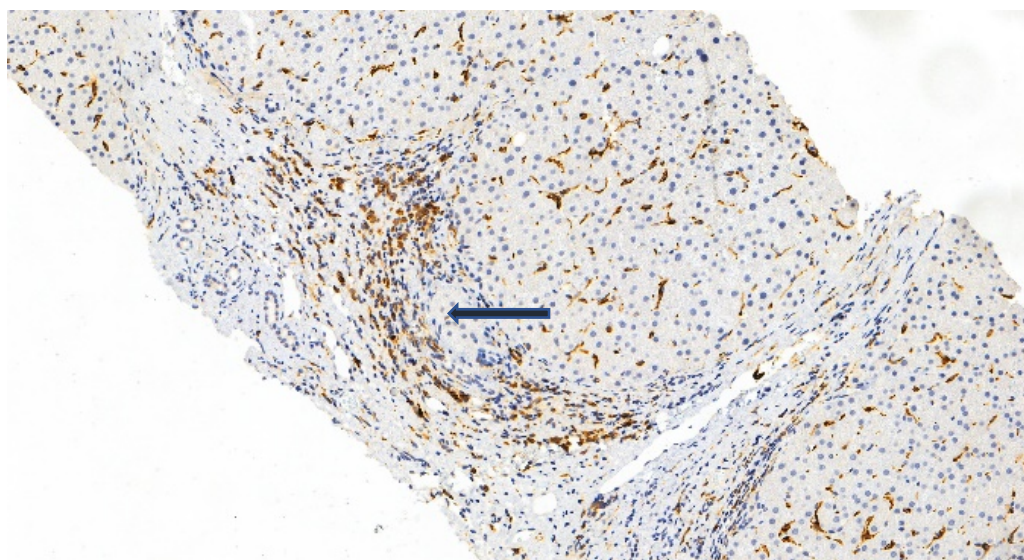


Рисунок 5.6 – Инфильтрация портальных трактов Купферовскими клетками перед введением МНК. Иммуногистохимическое окрашивание на CD68, увеличение x20

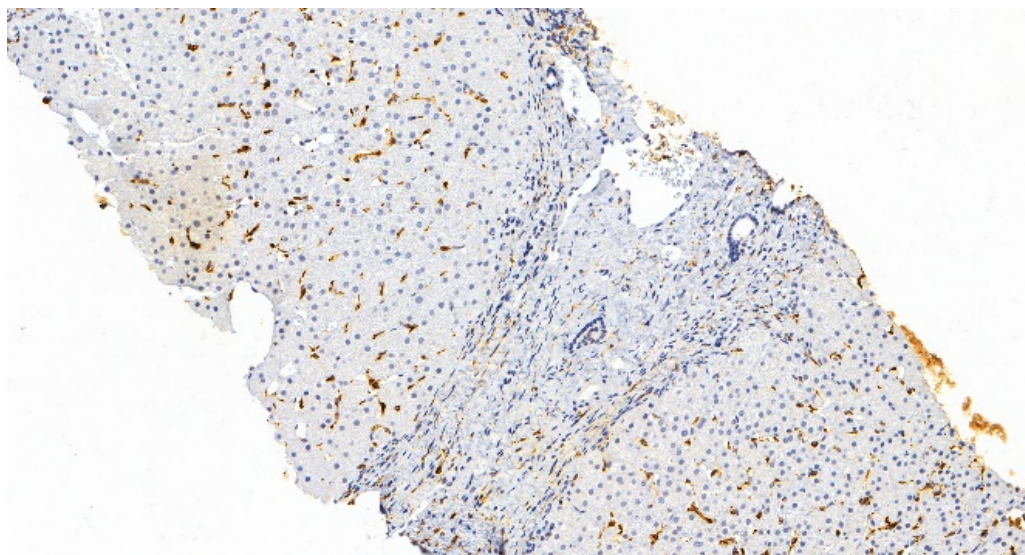


Рисунок 5.7 – Положительная динамика воспаления через 2 месяца после интрапортального введения МНК в виде снижения CD68+ позитивных клеток, несмотря на сохраняющиеся фибротические изменения.
Иммуногистохимическое окрашивание на CD68, увеличение x20

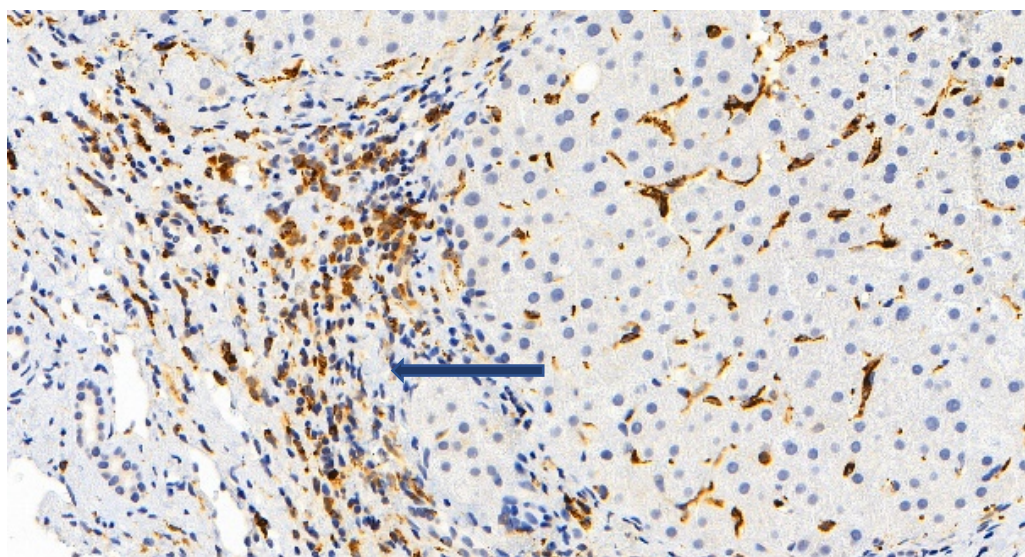


Рисунок 5.8 – Инфильтрация ткани печени CD68+ позитивными макрофагами перед введением МНК.
Иммуногистохимическое окрашивание на CD68, увеличение x20

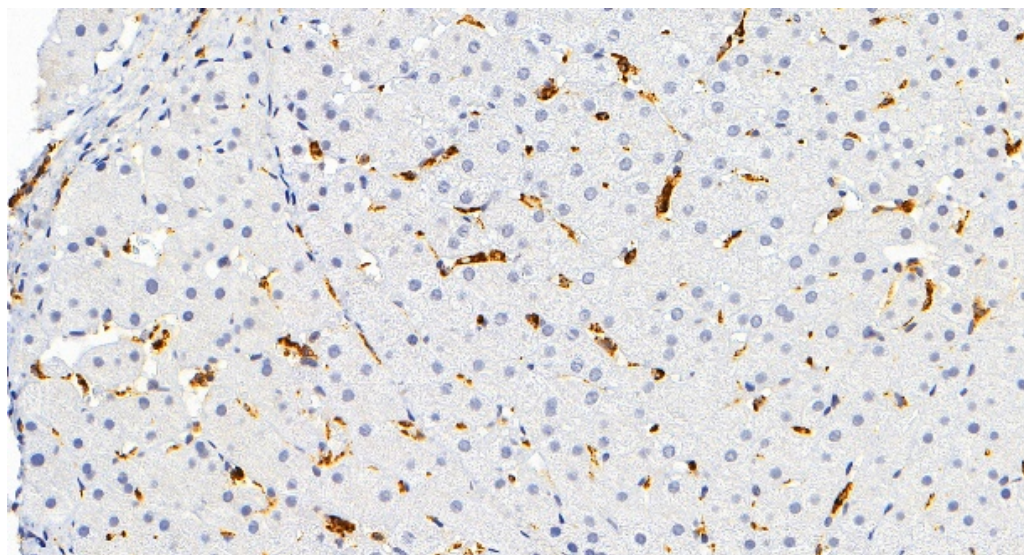


Рисунок 5.9 – Снижение количества инфильтрирующих CD68+ позитивных макрофагов через 2 месяца после введения МНК. Иммуногистохимическое окрашивание на CD68, увеличение x20

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%), в двух случаях сохранялось повышение уровня макрофагов до 17% и 22% (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – 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 (Рисунок 5.10), что, вероятно, связано с хроническим характером воспаления ткани печени, которое исходно не сопровождается высоким уровнем цитолитической активности.

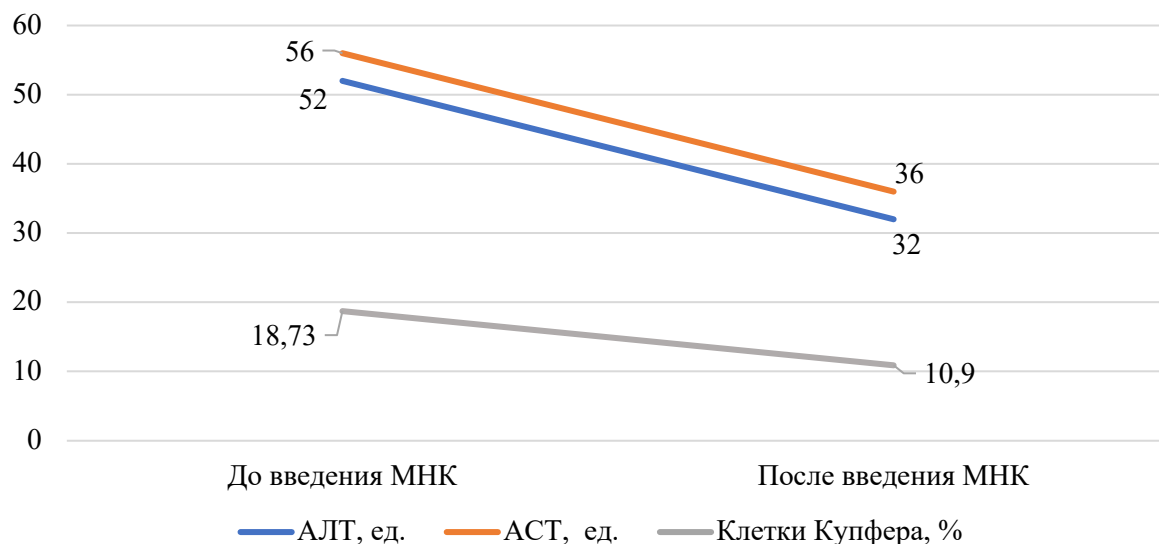


Рисунок 5.10 – Динамика уровня цитолитических показателей и количества Купферовских клеток через 2 месяца после введения МНК

Таким образом, у пациентов с преобладанием 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.

ГЛАВА 6. КОМПЛЕКСНЫЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Проведенный анализ продемонстрировал достоверные различия между исследуемыми группами и группой сравнения (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – 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

Полученные данные демонстрируют, что персонифицированный подход к лечению позволяет достоверно продлить период компенсации и снизить летальность у больных с декомпенсированным ЦП.

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 мультидисциплинарного подхода в данной группе пациентов, с применением терлипрессина для купирования

ренальной дисфункции. Также весомыми факторами явились рецидивирующий асцит и повторное развитие ВРВ, при наличии которых длительность компенсации не превышала полугод. Наиболее значимым осложнением, оказывающим влияние на исход у пациентов с ЦП, явился рецидивирующий асцит, который втрое увеличивал летальность (с 13,3% до 37,5%), что свидетельствует о необходимости применения терлипессина, позволяющего продлить период компенсации, и проведения трансъюгулярного шунтирования для предотвращения дальнейших рецидивов состояния. Вторым важным признаком был 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 ВРВ, с применением и НСББ, и лигирования ВРВ пищевода, а при развитии рецидива ВРВ пищевода или желудка – применения шунтирующих вмешательств (Рисунок 6.1).

Таким образом, проведенная работа позволила выявить факторы, оказывающие значимое влияние на длительность компенсации и летальность у больных с ЦП, (Рисунок 6.2) и построить алгоритм лечения пациента с осложненным течением заболевания, позволяющий снизить летальность и увеличить период компенсации (Рисунок 6.3).

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 увеличить период компенсации в 78,9% случаев и снизить летальность на 30% ($p=0,000$).

Исход

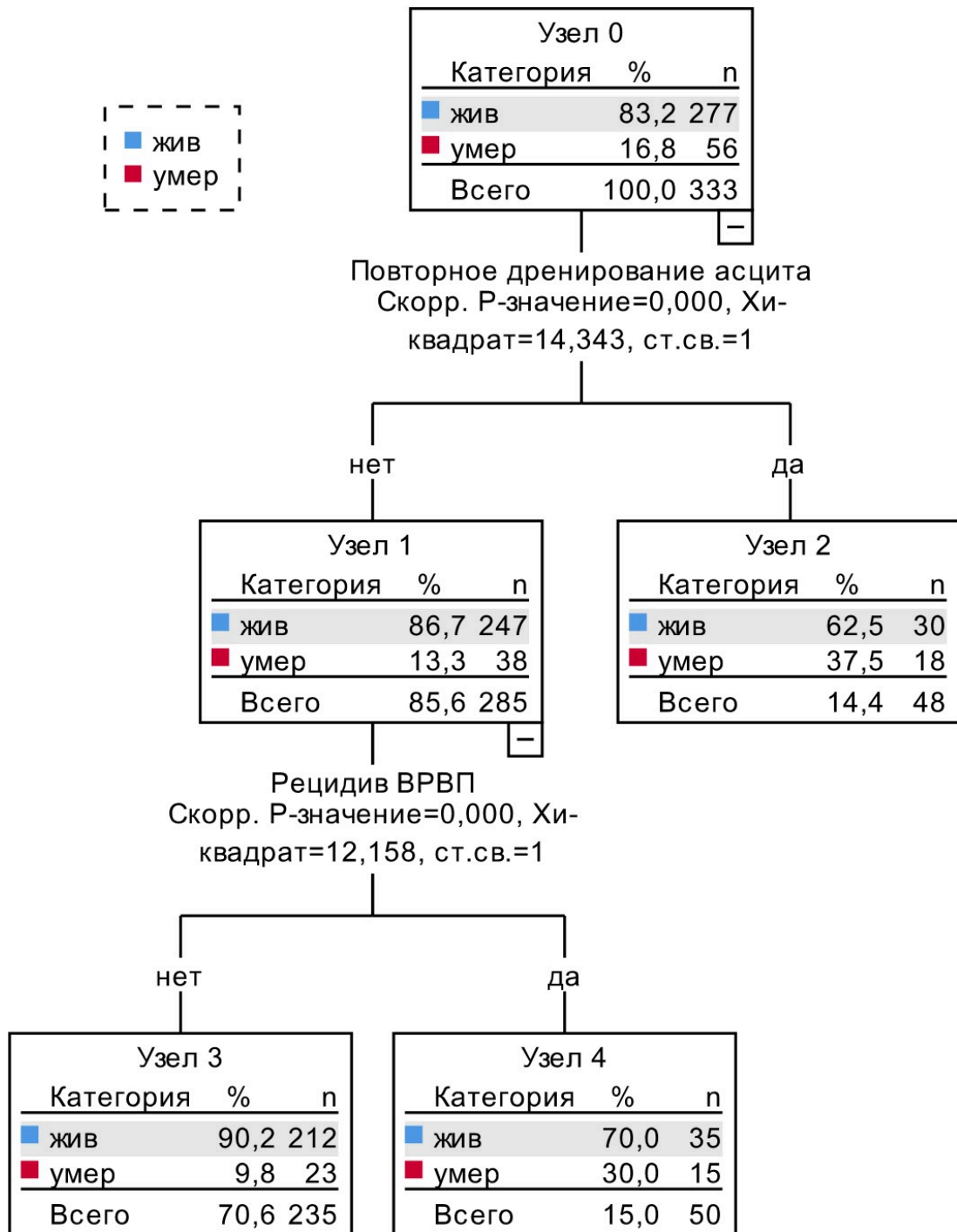


Рисунок 6.2 – Выявление факторов, оказывающих достоверное влияние на летальность у больных с осложненным ЦП

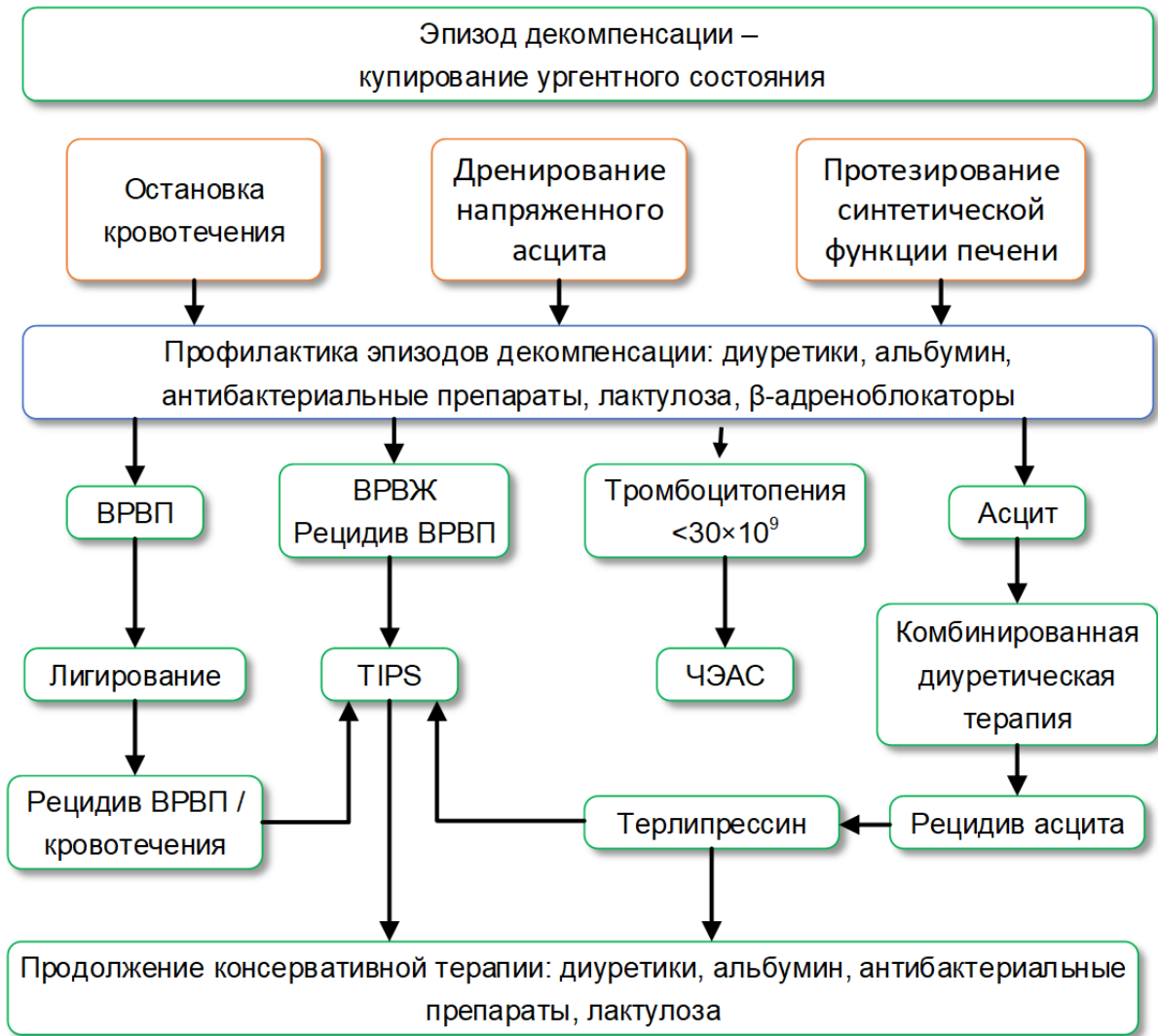


Рисунок 6.3 – Алгоритм ведения пациентов с осложненным течением ЦП

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 позволит добиться стойкого повышенный уровня тромбоцитов в течение года и снизить геморрагические риски у больных с ЦП, целесообразно рассматривать возможность одновременного проведения TIPS и ЧЭАС при наличии ВРВ или рецидивирующего асцитического синдрома.

При появлении признаков рецидивирующего асцита и ВРВ пищевода или желудка проведение шунтирующих вмешательств должно быть спланировано до очередного эпизода декомпенсации, что позволит достоверно улучшить результаты лечения больных с ЦП как на этапе листа ожидания, так и в группе пациентов, не планирующих проведение трансплантации печени.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Растущая распространенность ЦП, тяжесть его течения, частота заболевания среди лиц молодого и среднего возраста свидетельствуют о недостаточной эффективности действующих путей коррекции данной патологии, и на необходимость поиска новых подходов к лечению [20], которые либо станут эффективной альтернативой трансплантации печени и уменьшат долю пациентов, нуждающихся в оперативном лечении, либо позволят улучшить качество жизни на этапе листа ожидания.

В течение последних десятилетий достигнут прогресс во внедрении в клиническую практику этиотропной противовирусной терапии, которая способна предотвратить процесс фиброза, снизить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и, в ряде случаев, привести к улучшению течения заболевания [25, 29, 50]. Однако при наличии сформированного ЦП подходы к лечению сводятся преимущественно к проведению симптоматической терапии: остановке кровотечения из ВРВ пищевода или желудка, проведению диуретической терапии и/или дренированию резистентного асцита, использованию экстракорпоральных методов коррекции гипербилирубинемии и ГЦН [2, 30].

Переломным моментом течения ЦП является первый эпизод декомпенсации, после которого каскад неблагоприятных событий приводит к развитию дисфункции кровообращения и прогрессированию полиорганной недостаточности [143], поэтому важнейшим аспектом мы полагаем во-первых профилактику критических событий, приводящих к клинической манифестации заболевания, а во-вторых – проведение комплексного мультидисциплинарного лечения, направленного на компенсацию состояния больного с ЦП.

На первом этапе исследования мы проанализировали факторы, влияющие на длительность периода компенсации и летальность больных с ЦП, и установили, что наиболее тяжелое течение наблюдалось в группе пациентов с асцитическим синдромом и кровотечениями из ВРВ пищевода, в то время как группа с ГЦН и более высоким показателем MELD-На на фоне адекватной терапии

характеризовалась более длительным периодом компенсации и лучшей выживаемостью. Кроме того, статистический анализ показателей продемонстрировал, что группа пациентов с резистентных или напряженным асцитом характеризуется более тяжелым течением и более высокой летальностью в первые месяцы наблюдения, что определило данное клиническое проявление ЦП как требующее приоритетной коррекции.

Полученные данные позволили составить протокол дальнейшего исследования с последующей разработкой алгоритма персонифицированного лечения пациентов с различными осложнениями ЦП: с преобладанием ПГ, асцитического синдрома и ГЦН, отдельно проведен анализ способов коррекции тромбоцитопении с последующей интеграцией методов в единый персонифицированный алгоритм.

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. Несмотря на отсутствие достоверных различий в эффективности профилактики кровотечений из ВРВ пищевода при применении НСББ и лигировании ВРВ пищевода по данным консенсуса по лечению ПГ Baveno VII, абсолютным показанием к лигированию мы рассматривали наличие одного или нескольких кровотечений в анамнезе. Поскольку кровотечения из ВРВ желудка характеризуются более тяжелым течением и в течение 3 лет в 16–45% приводят к летальному исходу [203, 204], а в связи с особенностями сосудистой анатомии не имеют определенных подходов к лечению, выбор метода коррекции зависел от данных КТ, возможности проведения TIPS или BRTO [3, 35]. У пациентов с ВРВ пищевода лигирование проводилось в 78 случаях (83,8%), то есть всем пациентам с ВРВ пищевода 2–3 ст., а TIPS – в 41 случае (44,1%) – проводилась больным, ранее переносившим лигирование ВРВ пищевода, с последующим рецидивом расширения вен и эпизодами кровотечения в анамнезе. В среднем, длительность компенсации в данной группе составила $44,8 \pm 12,4$ недель, что было достоверно выше, чем среди пациентов группы сравнения ($p=0,000$). Выбранная лечебная

тактика позволила снизить летальность до 2,1% (2 человека) – более чем в 15 раз в сравнении с ретроспективной группой. Таким образом, лигирование ВРВ пищевода является высокоэффективной методикой профилактики кровотечений и должно проводиться во всех случаях при наличии технической возможности, что позволяет достоверно увеличить период компенсации и снизить летальность у больных с ПГ. В свою очередь, TIPS демонстрирует более длительный период компенсации ($47,2 \pm 11,06$ недель) и должно рассматриваться при неэффективности лигирования ВРВ пищевода, наличии повторных кровотечений в анамнезе, несмотря на риск развития энцефалопатии в послеоперационном периоде [43, 45].

При выявлении ВРВ пищевода более 5 мм и желудка более 5 мм, эпизодах кровотечения в анамнезе нами проводилось TIPS, при наличии изолированного расширения вен желудка и наличии технической возможности проводилось BRTO. Выбранная тактика проведения плановых вмешательств позволила также достоверно снизить летальность (до 8,5%) и продлить срок компенсации до $44,3 \pm 15,1$ недель, что было достоверно выше, чем в группе сравнения, несмотря на интраоперационные риски и угрозу нарастания энцефалопатии. В настоящее время ПГ, не сопровождающаяся признаками ГЦН, 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.

Тромбоцитопения, которая при ЦП является следствием гиперспленизма, не является самостоятельным прогностическим фактором, однако представляет дополнительные риски при кровотечениях и при инвазивных вмешательствах, поэтому коррекции подлежит снижение тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ при планировании инвазивных вмешательств или при наличии геморрагического синдрома. Основные патогенетические подходы к коррекции тромбоцитопении в настоящее время направлены на уменьшение размеров селезенки и активизацию

синтеза тромбopoэтина путем применения агонистов рецепторов тромбopoэтина [207]. Практически у всех пациентов, включенных в наше исследование, была выявлена тромбоцитопения (298 человек – 81,6%), снижение уровня тромбоцитов ниже референсной границы нормы определялось во всех группах больных. Показанием к коррекции тромбоцитопении путем назначения тромбopoэтина или проведения ЧЭАС мы расценивали 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 является симптоматической мерой, позволяющий повысить концентрацию тромбоцитов на 24–72 часа. При сравнении методов коррекции тромбоцитопении у больных с гиперспленизмом мы выявили, что применение агонистов тромбopoэтина не сопряжено с риском осложнений, однако при рекомендованной длительности применения 14 дней до достижения клинического эффекта не дает стойкого повышения, в связи с чем целесообразно рассматривать его применение при подготовке к плановым 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 [36]. Даже с учетом риска осложнений ЧЭАС, которые развились у 15 пациентов (48,3%) после вмешательства, не отмечено достоверного роста летальности или снижения длительности компенсации.

Наиболее неблагоприятным прогностическим признаком, согласно данным анализа группы ретроспективного исследования, было развитие резистентного или рефрактерного асцита. В патогенезе асцитического синдрома основную роль играют ПГ, висцеральная и периферическая артериальная вазодилатация и нейрогуморальная активация [66, 261]. Пусковым механизмом цирротического асцита можно считать нарушения экскреции натрия почками, что приводит к положительному балансу натрия, а, следовательно, к задержке воды и увеличению объема внеклеточной жидкости. Декларированные принципы лечения

асцита в настоящее время включают диуретическую терапию, парацентез, проведение TIPS, а также лечение осложнений асцита, таких как спонтанный бактериальный перитонит, который развивается примерно у 25% пациентов вследствие бактериальной транслокации из кишечника [126, 263]. При рефрактерном асците проведение повторных лапароцентезов является эффективной тактикой, однако, она не влияет на патогенетические факторы асцита, и может приводить к рецидиву патологических симптомов у 93% пациентов, а медиана выживаемости у этих больных значительно снижается: летальность достигает 50% в течение следующих 6 месяцев.

Отдельного внимания заслуживают эффекты НСББ, применяющихся с целью профилактики кровотечений из ВРВ пищевода, которые могут усугублять тяжесть асцитического синдрома и увеличивать риск развития ГРС [94, 153]. В связи с этим в нашем исследовании мы исключали применение данной группы препаратов у пациентов с ВРВ пищевода и асцитом, а методикой выбора в данном случае являлось портосистемное шунтирование, являющееся патогенетически обоснованным способом коррекции обоих состояний.

Таким образом, для лечения асцита мы выбрали методики, направленные на различные аспекты патофизиологического процесса, приводящего к висцеральной артериальной вазодилатации, центральной гиповолемии и снижению артериального давления, развития тяжелой гипонатриемии [121].

Большинство последних исследований показывают, что TIPS сопровождается более низкой смертностью и частым развитием ПЭ по сравнению с другими инвазивными методами лечения резистентного асцита, такими как установка постоянного брюшно-венозного шунта, постоянного перитонеального катетера и повторные объемные лапароцентезы [13].

Соответственно, группа пациентов с преобладанием асцита была разделена на 3 клинических протокола для оценки эффективности различных подходов к лечению. В результате исследования было установлено, что персонафицированный режим наблюдения со своевременной коррекцией диуретической терапии, направленной на достижение минимально эффективной

дозы и проведением заместительной терапии альбумином в амбулаторном порядке, позволил увеличить длительность компенсации больных с циррозом до $31,2 \pm 10,31$ недель, что было достоверно выше ($p=0,03$) аналогичного показателя в группе сравнения, где длительность компенсации составила в среднем $21,16 \pm 14,32$ недели, и снизить летальность в полтора раза, что, вероятно, свидетельствует о значительном дефиците амбулаторной помощи пациентам с ЦП.

Применение портосистемного шунтирования позволило в 90,3% случаев достичь полного регресса асцита или уменьшения его до минимального и отказаться от диуретической терапии в течение месяца у 70,97% пациентов. Длительность компенсации у пациентов, перенесших TIPS по поводу резистентного или рецидивирующего асцита, достигала $41,5 \pm 13,17$ недель, вдвое превысила аналогичный показатель в группе сравнения, и была достоверно выше, чем у больных на фоне консервативной терапии. Согласно литературным данным, наиболее распространенным осложнением TIPS является ПЭ, которая может достигать 50%, согласно нашим исследованиям, нарастание энцефалопатии отмечалось у 17 человек (54,8%), тяжесть ее определялась зачастую объемом шунтированной крови. Летальность после TIPS была достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p=0,03$), и составила 9,67% (3 случая), и в одном случае была ассоциирована с тяжелой ПЭ.

Особого интереса на наш взгляд заслуживает проведение терапии синтетическим аналогом вазопрессина – терлипрессином, который позволяет уменьшить портальный приток за счет прямой и мощной вазоконстрикции висцеральных сосудов [128] и приводит к регрессу асцита, улучшает гемодинамику, функцию почек, предупреждает парацентез-индуцированную дисфункцию кровообращения при ЦП с асцитом с ГРС и без него [251]. По данным нашего исследования, длительность компенсации после введения терлипрессина была достоверно выше, чем среди пациентов на фоне консервативной терапии ($p=0,012$), однако несколько уступала эффективности TIPS. Применение синтетического аналога вазопрессина было ограничено у пациентов с тромбозом воротной вены, в связи с развитием болевого синдрома

лечение было прервано. Летальность среди пациентов, получавших терапию терлипрессином, составила 11,5% (3 случая), не было выявлено достоверных различий с пациентами на фоне терапии диуретиками и при применении TIPS, однако определялись высоко достоверные различия с группой сравнения ($p=0,006$).

Таким образом, все исследуемые подходы к лечению продемонстрировали увеличение длительности периода компенсации и снижение летальности в сравнении с группой ретроспективного исследования, при возможности тщательного отбора и персонализированного подхода к коррекции сопутствующих состояний.

Совершенствование методов коррекции ГЦН началось с 70-х годов прошлого столетия, когда в широкую практику вошли эфферентные методы терапии – диализно-фльтрационные методы (гемодиализ, ультрафильтрация, гемодиафильтрация, каскадный диализ) и молекулярные абсорбирующие рециркулирующие системы, позволяющие эффективно удалять из крови или плазмы эндотоксины, однако не приводящие к регенерации ткани печени [47]. В последующем началась разработка методов, позволяющих увеличить массу действующей печеночной ткани с применением клеточных технологий, которые на первых этапах включали «биоискусственную печень» – введение взвеси здоровых донорских гепатоцитов при сеансах экстракорпоральной перфузии, в последующем – метод культивирования гепатоцитов на микроносителях, при изучении которого было установлено, что применение экстракорпоральных методов сопряжено с потерей эффективности клеточного компонента [59]. В 2014 г. С. Kordes et al. впервые доказали, что резидентной клеткой печени может являть популяция стеллатных клеток [233].

Согласно современным представлениям, развитие печеночной недостаточности является как следствием некроза гепатоцитов, так и патологическим функционированием стволовых клеток печени, изменением процессов физиологической и репаративной регенерации, нарушением обновления и пролиферации клеточного состава печени. В процессе фиброгенеза ведущую роль играют ряд клеточных популяций – клетки Ито, фибробласты портальных

триад, холангиоциты, Купферовские и мезотелиальные клетки печеночной паренхимы, которые находятся в покое в здоровой печени. Фактором, индуцирующим развитие фиброгенеза, является асептическое воспаление, приводящее к высвобождению провоспалительных и профибротических цитокинов, активации и пролиферации stellatных клеток, оказывающих мощное митогенное действие на портальные фибробласты. Фиброзирование сопровождается капилляризацией эндотелия синусоидальных трактов, снижением fenestrations базальной мембраны, что приводит к ишемии гепатоцитов и нарастанию воспалительного процесса. Стабилизаторами тканевого гомеостаза являются резидентные стволовые клетки, однако под действием каскада воспалительных реакций они могут дифференцироваться в холангиоциты, усугубляя фиброзный процесс. Хотя стволовые клетки, как резидентные, так и интегрированные в ткань печени, могут обладать профибротическим потенциалом, важным представляется их противоапоптотическое действие, опосредованное факторами EGF и HGF и подавлением активности супероксиддисмутазы. Кроме того, ряд исследований подтверждает способность среды, кондиционированной стволовыми клетками костного мозга, индуцировать дедифференцировку зрелых гепатоцитов в овальные клетки и способные к созреванию пролиферирующие гепатоциты, что может вносить вклад в восстановление фиброзированной паренхимы.

Таким образом, наиболее перспективным методом регенеративной терапии, согласно литературным данным и текущим исследованиям, мы предполагали введение МНК аутологичного костного мозга, не способных к трансдифференцировке, а следовательно, к дополнительному фиброгенезу, однако секретирующих факторы (MMP-2, MMP-3, MMP-9, VEGF, NO, HGF, EGF, ПГЕ 2), способные тормозить асептическое воспаление ткани печени и не только останавливать патологический процесс, но и в определенной степени приводить к его обратному развитию. Отдельного внимания заслуживал оптимальный способ трансплантации культуры клеток – внутривенное введение сопряжено с большой потерей клеточного пула в связи с депонированием его в ткани легких [90],

а прямое введение может быть сопряжено с геморрагическими и инфекционным осложнениями [7].

В связи с перспективными данными исследований, направленных на восстановление иммунологического гомеостаза печени [77, 123, 141, 143], нами было начато исследование интрапортального введения моноклеарных стволовых клеток аутологичного костного мозга, полученных путем афереза из периферической крови. Отдельное внимание уделялось методике стимуляции клеток аутологичного костного мозга: с одной стороны, сбор достаточного количества клеток путем трепанобиопсии костного мозга сопряжен с высокой травматизацией и требует анестезиологического пособия в связи с выраженным болевым синдромом, с другой стороны, получение достаточной концентрации CD34+ клеток аутологического костного мозга у пациентов с гиперспленизмом потребовала разработки методики стимуляции костного мозга с учетом возможной потери МНК при прохождении селезенки. Согласно литературным данным, введение ГКСФ в дозе 5–10 мкг/кг у здоровых доноров в 78% случаев приводило к мобилизации лейкоцитов в концентрации $5,88 (0,16–27,39) \times 10^8$ CD34+ клеток, у пациентов с ЦП доза ГКСФ оказалась вдвое выше (20 мкг/кг).

При проведении афереза МНК из периферической крови с помощью гравитационного сепаратора во всех случаях переносимость процедуры была удовлетворительной. При катетеризации воротной вены и процедуры введения МНК по методике, описанной в разделе 2.3, серьезных нежелательных явлений отмечено не было (I степень по Clavien-Dindo). Во всех случаях признаков внутрибрюшного кровотечения не было, послеоперационный период протекал удовлетворительно. В последующем отмечена положительная динамика степени печеночной недостаточности у пациентов, перенесших интрапортальное введение МНК в виде стойкого снижения MELD-Na, уровня сывороточного билирубина и повышения концентрации альбумина, которая сохранялась в референсных значениях в течение года. При морфологической оценке 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.

При исследовании уровня CD68+ позитивных макрофагов через 2 месяца положительная динамика снижения уровня активированных макрофагов отмечена в 13 случаях (68,4%).

Методика интрапортального введения МНК продемонстрировала эффективность и безопасность и должна быть рассмотрена для широкого применения у пациентов с ЦП для рутинного применения для улучшения структурного и функционального состояния печени (Патент на изобретение RU 2822653 С1, заявл. 18.08.2023; опубл. 11.07.2024) [28, 32]. Необходимо учитывать, что интрапортальное введение МНК возможно при наличии акустического окна для пункции воротной вены, при отсутствии свободной жидкости в животе и при возможности коррекции коагулопатии для минимизации рисков геморрагических осложнений. При стимуляции лейкопоза целесообразно применение ГКСФ в дозе 20 мкг/кг, что приводит к выходу достаточного количества CD34+ клеток более, чем в половине случаев [6, 18].

С целью создания персонифицированного алгоритма лечения больных с осложненным ЦП был проведен статистический анализ: сегментация групп с последующей стратификацией высокого и низкого риска и идентификацией взаимодействий с построением формальной параметрической модели (дерева решений). Разработанный алгоритм помогает в принятии решения на этапе ургентного состояния и определения дальнейшей лечебной тактики с определением приоритетных факторов уже при первом эпизоде декомпенсации, что позволяет достоверно улучшить результаты лечения больных с ЦП как на этапе листа ожидания, так и в группе больных, не планирующих проведение трансплантации печени (Государственная регистрация программы для ЭВМ RU 2025680395, заявл. 25.07.2025; опубл. 05.08.2025) [42]. При проведении вмешательств целесообразно рассматривать возможность симультанного проведения инвазивных методик (TIPS, ЧЭАС, интрапортального введения клеток

костного мозга), что позволяет минимизировать интраоперационные риски [27, 31, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволило выявить факторы, достоверно влияющие на исход ЦП, и продемонстрировало, что идеальная стратегия ведения пациентов с циррозом должна быть основана на предотвращении развития симптомов, приводящих к декомпенсации данного заболевания, а не только на коррекцию осложнений по мере их возникновения.

Несмотря на отсутствие литературных данных, сравнивающих совместное применение консервативной терапии НСББ и лигирование ВРВ с применением этих методов по отдельности, представляется экономически привлекательным проведение монотерапии карведилолом для первичной профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка, однако при наличии ВРВ 2–3 ст. целесообразно рассматривать одновременное проведение лигирования ВРВ пищевода и продолжение терапии НСББ в последующем, поскольку кровотечение из ВРВ является событием, значительно ухудшающим течение ЦП и повышающим риск неблагоприятного исхода. Наличие у пациентов ВРВ пищевода, особенно осложненных кровотечениями, является самостоятельным показанием для включения в лист ожидания трансплантации печени. Лечение пациентов с ВРВ желудка целесообразно осуществлять с помощью совместного междисциплинарного подхода с участием гастроэнтерологов, интервенционных радиологов и эндоскопистов.

Коррекция асцитического синдрома и ассоциированных осложнений должна быть приоритетной целью лечения при ЦП. Персонализированный подход к терапии пациентов с асцитическим синдромом, включающий своевременную коррекцию диуретической терапии и проведение заместительной терапии альбумином в амбулаторном порядке, позволяет достоверно снизить летальность и улучшить качество жизни этих пациентов.

Применение методов регенераторной терапии, направленных на восстановление целостности архитектоники печени путем подавления воспаления, индукции обратного развития фиброза, нормализации портального

кровообращения, восстановления количества и функции клеток, необходимо проводить уже на ранних стадиях ЦП. Своевременное начало лечения позволяет достичь регресса фиброзных изменений и в ряде случаев отказаться от трансплантации печени. Биохимические, морфологические, иммуногистохимические данные подтверждают безусловную эффективность методики и позволяют рекомендовать данную технологию для эффективной коррекции печеночной недостаточности в клинической практике.

С целью предотвращения эпизодов декомпенсации и прогрессирования заболевания необходимо широкое внедрение мультидисциплинарных подходов в лечении терминальных стадий ЦП.

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 внутripеченочного 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 персонифицированного 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 $10\text{--}15 \cdot 10^9/\text{мл}$ 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 персонифицированный 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 терлипессина 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ВРВ – варикозное расширение вен

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГРС – гепаторенальный синдром

ГЦН – гепатоцеллюлярная недостаточность

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

КТ – компьютерная томография

МНК – моноклеарные клетки

МНО – международное нормализованное отношение

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

НСББ – неселективные β -адреноблокаторы

ОР – относительный риск

ПГ – портальная гипертензия

ПГЕ – простагландин Е

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

EGF – epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста

FGF – fibroblast growth factor, фактор роста фибробластов

HGF – hepatocyte growth factor, фактор роста гепатоцитов
IDO – indoleamine 2,3-dioxygenase, индоламин-2,3-диоксигеназа
IGF –insulin-like growth factor, инсулиноподобный фактор роста
MELD – model for end-stage liver disease
METAVIR – meta-analysis of histological data in viral hepatitis
MMP – matrix metalloproteinase, матриксная металлопротеиназа
NGF – nerve growth factor, фактор роста нервов
NO – nitric oxide, оксид азота
PDGF- β – platelet-derived growth factor β , фактор роста тромбоцитарного происхождения β
PDGFR- β – receptor platelet-derived growth factor β , рецептор фактора роста тромбоцитарного происхождения β
SDF-1 – stromal cell-derived factor-1, фактор стромальных клеток-1
TGF β 1 – transforming growth factor β 1, трансформирующий фактор роста β 1
TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinases, тканевой ингибитор металлопротеиназ
TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt, трансъюгулярное портосистемное шунтирование
TNF- α – tumor necrosis factor α , фактор некроза опухоли α
VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, К.И. Ранняя хирургическая портальная декомпрессия («спасительный» и «упреждающий» TIPS/ТИПС) при варикозных пищеводно-желудочных кровотечениях: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.9. Хирургия / Абдуллаев Кямран Интигам оглы; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Ростов-на-Дону, 2023. – 167 с.
2. Анализ причин развития острой декомпенсации у пациентов с циррозом печени / Б.М. Тараки, И.Г. Адамова, И.Г. Федоров [и др.] // Терапия. – 2024. – Т. 10. – № S6. – С. 298.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Внутрипортальное введение моноклеарных стволовых клеток для коррекции гепатоцеллюлярной недостаточности. Особенности стимуляции лейкопоэза 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.
7. Возможность развития воспалительных повреждений интактной печени после инъекции мультипотентных стромальных клеток в эксперименте /

И.В. Майбородин, Н.Ф. Фигуренко, А.А. Еловский [и др.] // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27. – № 1. – С. 5–15.

8. Деева, Т.А. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени агонистами рецептора тромбопоэтина перед плановыми хирургическими операциями или инвазивными процедурами / Т.А. Деева, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 34. – № 6. – С. 76–84.

9. Журавель, О.С. Гибридная технология хирургического лечения варикозного расширения вен пищевода, желудка и гиперспленизма: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 – Хирургия / Журавель Олеся Сергеевна; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – Москва, 2022. – 124 с.

10. Использование клеточных технологий в лечении патологий печени / О.С. Петракова, Е.С. Черниогло, В.В. Терских [и др.] // Acta Naturae. – 2012. – Т. 4. – № 3 (14). – С. 18–33.

11. Использование МСК различной онтогенетической зрелости для коррекции хронического фиброзирующего повреждения печени / М.Ю. Шагидулин, А.А. Горкун, Н.А. Онищенко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. 15. – № 3. – С. 73–82.

12. Калинин, Д.С. Прогнозирование и оптимизация результатов внутрипеченочного портосистемного стент-шунтирования (TIPS) с эмболизацией путей притока к пищеводным и желудочным вариксам у пациентов с циррозом печени: клинико-анатомическое исследование: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.9. Хирургия / Калинин Денис Сергеевич; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Ростов-на-Дону, 2024. – 137 с.

13. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 4. – С. 71–102.

14. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31. – № 6. – С. 56–102.
15. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С / В.Т. Ивашкин, В.П. Чуланов, Н.А. Мамонова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33. – № 1. – С. 84–124.
16. Кодзоева, Х.Б. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены у больных циррозом печени: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология / ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 133 с.
17. 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. Сорокалетов, Г.М. Чеченин, А.В. Араблинский, М.Л. Таривердиев, Ю.А. Олейник. – Москва: ММНКЦ им. С.П. Боткина, 2025. – 25 с. – Текст: непосредственный.
18. Коррекция гепатоцеллюлярной недостаточности путем внутриворотного 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.
19. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов) / М.В. Маевская, М.Ю. Надинская, Е.Н. Бессонова [и др.] //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 34. – № 3. – С. 115–134.

20. Коррекция хронической печеночной недостаточности в эксперименте путем имплантации клеточно-инженерных конструкций: морфофункциональные характеристики / М.Ю. Шагидулин, Н.А. Онищенко, А.В. Гречина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 60–72.

21. Кулебина, Е.А. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления / Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 166–170.

22. Мезенхимальные стволовые клетки как перспективный метод терапии фиброза/цирроза печени / С.П. Лукашик, О.В. Алейникова, В.М. Цыркунов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 12. – С. 3–7.

23. Могилевец, Э.В. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени / Э.В. Могилевец, П.В. Гарелик, Н.И. Батвинков // Новости хирургии. – Т. 21. – № 3. – С. 103–109.

24. Некоторые практические вопросы ведения больных с декомпенсированным циррозом печени / Е.А. Федосына, А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, Н.П. Староверова // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 8. – С. 148–154.

25. Никитин, И.Г. Современные подходы к безинтерфероновой противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С / И.Г. Никитин // Лечебное дело. – 2021. – № 2. – С. 121–128.

26. Никитин, И.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России / И.Г. Никитин, Л.Д. Попович, Е.Г. Потапчик // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 6. – С. 9–13.

27. 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.

28. 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.
29. Отдаленные результаты этиотропной терапии субкомпенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита С / П.О. Богомоллов, А.О. Буеверов, В.Э. Бакирова [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2019. – Т. 29. – № 6. – С. 30–35.
30. Павлов, А.И. Ведение пациента с циррозом печени / А.И. Павлов, А.О. Буеверов, П.О. Богомоллов. – Москва: ФГБОУ ВО Российский биотехнологический университет, 2023. – 84 с. – ISBN: 978-5-9920-0390-1. – Текст: непосредственный.
31. 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.
32. 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.
33. 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 ММНКиЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. – 2024120902, заявл. 24.07.2024; опубл. 14.04.2025, Бюл. № 11.

34. Паюшина, О.В. Мезенхимные стромальные клетки как ресурс для регенерации / О.В. Паюшина, Е.И. Домарацкая // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2014. – Т. 9. – № 4. – С. 54–63.
35. Первый опыт применения трансъюгулярного внутripеченочного 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.
36. 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.
37. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай — контроль» / М.Ю. Надинская, Х.Б. Кодзоева, К.А. Гуляева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51. – № 4. – С. 207–217.
38. Регуляторное влияние мезенхимных стромальных клеток на развитие фиброза печени: клеточно-молекулярные механизмы и перспективы клинического применения / О.В. Паюшина, Д.А. Цомартова, Е.В. Черешнева [и др.] // Журнал общей биологии. – 2020. – Т. 81. – № 2. – С. 83–95.
39. 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.
40. Роль иммунных реакций в гомеостазе и патологии печени / Н.Д. Газатова, К.А. Юрова, Н.М. Тодосенко [и др.] // Цитология. – 2019. – Т. 61. – № 3. – С. 185–197.

41. Рубрикатор клинических рекомендаций. Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.10.2025)
42. 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. Багателья, 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; опубли. 05.08.2025, Бюл. № 8.
43. 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.
44. Сравнительное исследование клонального роста и дифференцировки мезенхимных стромальных клеток из печени зародышей крысы на разных сроках пренатального развития / О.В. Паюшина, Н.Н. Буторина, Т.М. Никонова [и др.] // Цитология. – 2011. – Т. 53. – № 11. – С. 859–867.
45. Тяжелая печеночная энцефалопатия после трансъюгулярного мнтрапеченочного 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.
46. Хронический вирусный гепатит С. Клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин, Н.Д. Ющук, П.О. Богомолов [и др.]. – Москва: Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», 2021. – 71 с. – Текст: непосредственный.
47. Шагидулин, М.Ю. Разработка и экспериментальное исследование клеточно-инженерных конструкций печени для лечения печёночной недостаточности: дис.

... док. мед. наук: 14.01.24 – Трансплантология и искусственные органы / Шагидулин Мурат Юнусович; ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова». – Москва, 2015. – 257 с.

48. Шералиев, А.Р. Обоснование технологии лечения печеночной недостаточности мононуклеарными клетками аутологичного костного мозга у пациентов с циррозом печени: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 – Хирургия / Шералиев Аслан Рахимджонович; ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2021. – 128 с.

49. Эмболизация селезеночной артерии у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени / Д.А. Гранов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 17–21.

50. Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов и ее предикторы у пациентов с хроническим гепатитом В / Т.Х. Нгуен, Л.Ю. Ильченко, Л.И. Мельникова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2024. – Т. 14. – № 2 (76). – С. 124–131.

51. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / C. Villanueva, A. Albillos, J. Genescà [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – № 10181. – P. 1597–1608.

52. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites / G. Fernández-Esparrach, A. Sánchez-Fueyo, P. Ginès [et al.] // J Hepatol. – 2001. – Vol. 34. – № 1. – P. 46–52.

53. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding / G.H. Lo, H.L. Liang, W.C. Chen [et al.] // Endoscopy. – 2007. – Vol. 39. – № 8. – P. 679–685.

54. A transgenic model for conditional induction and rescue of portal hypertension reveals a role of VEGF-mediated regulation of sinusoidal fenestrations / D. May, V. Djonov, G. Zamir [et al.] // *PloS One*. – 2011. – Vol. 6. – № 7. – P. e21478.
55. Abdullah, M.H. Terlipressin versus norepinephrine to counteract intraoperative paracentesis induced refractory hypotension in cirrhotic patients / M.H. Abdullah, S.M. Saleh, W.S. Morad // *EgJA*. – 2012. – Vol. 28. – № 17. – P. 29–35.
56. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with AD of cirrhosis / R. Moreau, R. Jalan, P. Gines [et al.]; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. – № 7 – P. 1426–1437.
57. An updated meta-analysis of partial splenic embolization versus splenectomy in the treatment of hypersplenism due to cirrhosis / Y. Huang, D. Ren, F. Gao [et al.] // *Minim Invasive Ther Allied Technol*. – 2022. – Vol. 31. – № 5. – P. 664–675.
58. Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment / P. Ginès, V. Arroyo, J. Rodés, R. Schrier (eds). – 2nd Edition. – Malden, MA: Wiley-Blackwell, 2005. – 464 p. – ISBN: 978-1405118040. – Текст: непосредственный.
59. Assessment and improvement of liver specific function of AMC-bioartificial liver / M.P. van de Kerkhove, P.P. Poyck, A.C. van Wijk [et al.] // *Int J Artif Organs*. – Vol. 28. – № 6. – P. 617–630.
60. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013 / R. Jalan, J. Fernandez, R. Wiest [et al.] // *J Hepatol*. – 2014. – Vol. 60. – № 6. – P. 1310–1324.
61. Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis / J. Martínez, V. Hernández-Gea, E. Rodríguez-de-Santiago [et al.] // *J Hepatol*. – 2021. – Vol. 75. – № 2. – P. 342–350.
62. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) for treatment of gastric varices: review and meta-analysis / J.K. Park, S. Saab, S.T. Kee [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 2015. – Vol. 60. – № 6. – P. 1543–1553.

63. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of gastric variceal bleeding / G. Gimm, Y. Chang, H.C. Kim [et al.] // *Gut Liver*. – 2018. – Vol. 12. – № 6. – P. 704–713.
64. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of gastric varices due to portal hypertension: a meta-analysis / Y.B. Wang, J.Y. Zhang, J.P. Gong [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2016. – Vol. 31. – № 4. – P. 727–733.
65. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension / R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao [et al.]; Baveno VII Faculty // *J Hepatol*. – 2022. – Vol. 76. – № 4. – P. 959–974.
66. Bernardi, M. Pathogenesis of ascites and hepatorenal syndrome: altered haemodynamics and neurohumoral systems / M. Bernardi, P. Caraceni. – In: *Hepatology 2000 – Symposium in Honour of Gustav Paumgartner. Falk Symposium 117* / A.L. Gerbes, U. Beuers, D. Jünger [et al.]. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 185–203. – ISBN: 978-0792387657. – Текст: непосредственный
67. Bleeding gastric varices obliteration with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration using sodium tetradecyl sulfate foam / S.S. Sabri, W. Swee, U.C. Turba [et al.] // *J Vasc Interv Radiol*. – 2011. – Vol. 22. – № 3. – P. 309–316.
68. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells / B.E. Petersen, W.C. Bowen, K.D. Patrene [et al.] // *Science*. – 1999. – Vol. 284. – № 5417. – P. 1168–1170.
69. Borkham-Kamphorst, E. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis / E. Borkham-Kamphorst, R. Weiskirchen // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2016. – Vol. 28. – P. 53–61.
70. Bosch, J. Current management of portal hypertension / J. Bosch, J.G. Abraldes, R. Groszmann // *J Hepatol*. – 2003. – Vol. 38. – Suppl. 1. – P. S54–68.
71. Bosch, J. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments / J. Bosch, R.J. Groszmann, V.H. Shah // *J Hepatol*. – 2015. – Vol. 62. – № 1, Suppl. – P. S121–130.

72. Canine mesenchymal stem cells show antioxidant properties against thioacetamide-induced liver injury in vitro and in vivo / L.F. Quintanilha, T. Takami, Y. Hirose [et al.] // *Hepato Res.* – 2014. – Vol. 44. – № 10. – P. E206–217.
73. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol / T. Reiberger, G. Ulbrich, A. Ferlitsch [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62. – № 11. – P. 1634–1641.
74. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites / R. Sinha, K.A. Lockman, N. Mallawaarachchi [et al.] // *J Hepatol.* – 2017. – Vol. 67. – № 1. – P. 40–46.
75. Carvedilol vs endoscopic band ligation for the prevention of variceal bleeding: a meta-analysis / S. Tian, R. Li, Y. Guo [et al.] // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 191–200.
76. Changes in portal systemic pressure gradient after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices and aggravation of esophageal varices / H. Tanihata, H. Minamiguchi, M. Sato [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2009. – Vol. 32. – № 6. – P. 1209–1216.
77. Characterization and clinical application of human CD34⁺ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor / M.Y. Gordon, N. Levicar, M. Pai [et al.] // *Stem Cells.* – 2006. – Vol. 24. – № 7. – P. 1822–1830.
78. Chawla, Y.K. Portal vein thrombosis / Y.K. Chawla, V. Bodh // *J Clin Exp Hepatol.* – 2015. – Vol. 5. – № 1. – P. 22–40.
79. Clinical efficacy of partial splenic arterial embolization in treatment of hypersplenism in patients with HBV-related cirrhosis / P. Wan, K.Q. Zhang, Y. Zhang, A.P. Bai // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2020. – Vol. 28. – № 3. – P. 273–275.
80. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings / M. Casado, J. Bosch, J.C. García-Pagán [et al.] // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 114. – № 6. – P. 1296–1303.

81. Comparative treatment and literature review for laparoscopic splenectomy alone versus preoperative splenic artery embolization splenectomy / Z. Wu, J. Zhou, P. Pankaj, B. Peng // *Surg Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – № 10. – P. 2758–2766.
82. Comparison of bone marrow-vs. adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for attenuating liver fibrosis / T. Hao, J. Chen, S. Zhi [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2017. – Vol. 14. – № 6. – P. 5956–5964.
83. Comparison of patients with hepatic encephalopathy and those with gastric varices before and after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration / T. Ishikawa, R. Sasaki, T. Nishimura [et al.] // *Hepatol Res.* – 2018. – Vol. 48. – № 12. – P. 1020–1030.
84. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients / G. D'Amico, L. Pasta, A. Morabito [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 39. – № 10. – P. 1180–1193.
85. Contribution of bone marrow mesenchymal stem cells to porcine hepatocyte culture in vitro / J. Gu, X. Shi, X. Chu [et al.] // *Biochem Cell Biol.* – 2009. – Vol. 87. – № 4. – P. 595–604.
86. Contribution of resident stem cells to liver and biliary tree regeneration in human diseases / D. Overi, G. Carpino, V. Cardinale [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19. – № 10. – P. 2917.
87. Corticosterone mediates the inhibitory effect of restraint stress on the migration of mesenchymal stem cell to carbon tetrachloride-induced fibrotic liver by downregulating CXCR4/7 expression / S. Zhang, C. Lv, X. Yang [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2015. – Vol. 24. – № 5. – P. 587–596.
88. Cost effectiveness of splenic artery embolization versus splenectomy after trauma in the Netherlands / T.A. Kanters, C.P.A.M. Raaijmakers, P.N.M. Lohle [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2022. – Vol. 33. – № 4. – P. 392–398.e4.
89. Cross-talk between autophagy and KLF2 determines endothelial cell phenotype and microvascular function in acute liver injury / S. Guixé-Muntet, F.C. de Mesquita, S. Vila [et al.] // *J Hepatol.* – 2017. – Vol. 66. – № 1. – P. 86–94.

90. Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease / S.F.H. de Witte, A.M. Merino, M. Franquesa [et al.] // *Stem Cell Res Ther.* – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 140.
91. D'Amico, G. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies / G. D'Amico, G. Garcia-Tsao, L. Pagliaro // *J Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – № 1. – P. 217–231.
92. de Franchis, R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R. de Franchis; Baveno VI Faculty // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 63. – № 3. – P. 743–752.
93. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis / V. Arroyo, P. Ginès, A.L. Gerbes [et al.] // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23. – № 1. – P. 164–176.
94. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites / T. Sersté, C. Melot, C. Francoz [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52. – № 3. – P. 1017–1022.
95. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / F. Salerno, A. Gerbes, P. Ginès [et al.] // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – № 9. – P. 1310–1318.
96. Does mesenchymal stem cell improve the liver regeneration after the 70% hepatectomy? / A.K.S. Alves, V. Lanzoni, R.A. Fuziy [et al.] // *Acta Cir Bras.* – 2017. – Vol. 32. – № 7. – P. 515–522.
97. Dudley, F. Pathophysiology of ascites formation / F. Dudley // *Gastroenterol Clin North Am.* – 1992. – Vol. 21. – № 1. – P. 215–235.
98. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis / European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69. – № 2. – P. 406–460.
99. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis / European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – № 3. – P. 397–417.

100. Effect of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration on the natural history of coexisting esophageal varices / Y.S. Choi, J.H. Lee, D.H. Sinn [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 42. – № 9. – P. 974–979.
101. Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic fibrosis in a thioacetamide-induced cirrhotic rat model / Y.O. Jang, M.Y. Kim, M.Y. Cho [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 198.
102. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute –on-chronic liver failure / V. Stadbauer, P. Krisper, R. Aigner [et al.] // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10. – № 6. – P. R169.
103. Effects of all-oral antiviral therapy on HVPG and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis / S. Lens, E. Alvarado-Tapias, Z. Mariño [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153. – № 5. – P. 1273–1283.e1.
104. Effects of megakaryocyte growth and development factor on platelet production, platelet life span, and platelet function in healthy human volunteers / L.A. Harker, L.K. Roskos, U.M. Marzec [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 95. – № 8. – P. 2514–2522.
105. Effects of terlipressin on water excretion after oral water load test in nonazotemic cirrhotic patients with ascites without hyponatremia / G.N. Kalambokis, K. Pappas, G. Baltayiannis [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – № 12. – P. 1509–1515.
106. Efficacy and surgical procedures of preoperative splenic artery embolization for laparoscopic splenectomy of a massive splenomegaly: a case report / T. Nitta, K. Fujii, H. Kawasaki [et al.] // *Int J Surg Case Rep.* – 2015. – Vol. 16. – P. 174–176.
107. Efficacy of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of large spontaneous lienorenal shunt in patients with severe recurrent hepatic encephalopathy with foam sclerotherapy: initial experience / A. Mukund, S. Rajesh, A. Arora [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2012. – Vol. 23. – № 9. – P. 1200–1206.
108. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis / J.H. Shim, H.C. Lee, K.M. Kim [et al.] // *J Hepatol.* – 2010. – Vol. 52. – № 2. – P. 176–182.

109. Eggert, R.C. Spironolactone diuresis in patients with cirrhosis and ascites / R.C. Eggert // *Br Med J.* – 1970. – Vol. 4. – № 5732. – P. 401–403.
110. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia / N.H. Afdhal, E.G. Giannini, G. Tayyab [et al.]; ELEVATE Study Group // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367. – № 8. – P. 716–724.
111. Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis / N.J. Procaccini, A.M. Al-Osaimi, P. Northup [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – Vol. 70. – № 5. – P. 881–887.
112. Eom, Y.W. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis / Y.W. Eom, K.Y. Shim, S.K. Baik // *Korean J Intern Med.* – 2015. – Vol. 30. – № 5. – P. 580–589.
113. Esophageal variceal ligation for hemostasis of acute variceal bleeding: efficacy and safety / M. Lahbabi, M. Elyousfi, N. Aqodad [et al.] // *Pan Afr Med J.* – 2013. – Vol. 14. – P. 95.
114. Exploratory analyses of predictors of thrombotic events in the ELEVATE study / E.G. Giannini, N.H. Afdhal, F.M. Campbell [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52. – Suppl. 1. – P. 1071.
115. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology / I. Mederacke, C.C. Hsu, J.S. Troeger [et al.] // *Nat Commun.* – 2013. – Vol. 4. – P. 2823.
116. Fernandez, M. Molecular pathophysiology of portal hypertension / M. Fernandez // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 61. – № 4. – P. 1406–1415.
117. Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver / R.M. Baertschiger, V. Serre-Beinier, P. Morel [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – № 8. – P. e6657.
118. Fu, Q. Conditioned medium from human amnion-derived mesenchymal stem cells regulates activation of primary hepatic stellate cells / Q. Fu, S. Ohnishi, N. Sakamoto // *Stem Cells Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 4898152.
119. Functionality of beta-adrenergic receptors in patients with cirrhosis treated chronically with non-selective beta-blockers / S. Almenara, B. Lozano, P. Gimenez [et al.] // *Hepatol Int.* – 2020. – Vol. 14. – № 5. – P. 858–868.

120. G-CSF-primed hematopoietic stem cells or G-CSF per se accelerate recovery and improve survival after liver injury, predominantly by promoting endogenous repair programs / E. Yannaki, E. Athanasiou, A. Xagorari [et al.] // *Exp Hematol.* – 2005. – Vol. 33. – № 1. – P. 108–119.
121. Ginès, P. Renal failure in cirrhosis / P. Ginès, R.W. Schrier // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – № 13. – P. 1279–1290.
122. Ginès, P. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis / P. Ginès, A. Cárdenas // *Semin Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – № 1. – P. 43–58.
123. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): an open-label, randomised, controlled phase 2 trial / P.N. Newsome, R. Fox, A.L. King [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 3. – № 1. – P. 25–36.
124. Groszmann, R.J. Portal hypertension: from bedside to bench / R.J. Groszmann, J.G. Abraldes // *J Clin Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39. – № 4, Suppl. 2. – P. S125–130.
125. Guan, Y.S. Clinical application of partial splenic embolization / Y.S. Guan, Y. Hu // *Scientific World Journal.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 961345.
126. Guarner, C. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis / C. Guarner, G. Soriano // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol. 17. – № 1. – P. 27–31.
127. Hadduck, T.A. Partial splenic artery embolization in cirrhotic patients / T.A. Hadduck, J.P. McWilliams // *World J Radiol.* – 2014. – Vol. 6. – № 5. – P. 160–168.
128. Hemodynamic effects of a combination of octreotide and terlipressin in patients with viral hepatitis related cirrhosis / H.C. Lin, Y.Y. Yang, M.C. Hou [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37. – № 4. – P. 482–487.
129. Hemodynamic response to carvedilol is maintained for long periods and leads to better clinical outcome in cirrhosis: a prospective study / V. Kirnake, A. Arora, V. Gupta [et al.] // *J Clin Exp Hepatol.* – 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. 175–185.
130. Henry, Z. Treatment of gastro-fundal varices (including a discussion of BRTO) / Z. Henry // *Curr Hepatol Rep.* – 2018. – Vol. 17. – P. 184–192.

131. Hepatic fibrosis: Concept to treatment / C. Trautwein, S.L. Friedman, D. Schuppan, M. Pinzani // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 62. – № 1, Suppl. – P. S15–24.
132. Hepatic stellate cells require a stiff environment for myofibroblastic differentiation / A.L. Olsen, S.A. Bloomer, E.P. Chan [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2011. – Vol. 301. – № 1. – P. G110–118.
133. Hepatocyte-like versus mesenchymal stem cells in CCl₄-induced liver fibrosis / S.F. Ewida, A.G. Abdou, A.A. El-Rasol Elhosar, S.A. El-Ghane Metawe // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2017. – Vol. 25. – № 10. – P. 736–745.
134. Hernandez-Gea, V. Pathogenesis of liver fibrosis / V. Hernandez-Gea, S.L. Friedman // *Annu Rev Pathol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 425–456.
135. Horn, T. Alcoholic liver injury: defenestration in noncirrhotic livers - a scanning electron microscopic study / T. Horn, P. Christoffersen, J.H. Henriksen // *Hepatology.* – 1987. – Vol. 7. – № 1. – P. 77–82.
136. Human amnion-derived mesenchymal stem cell transplantation ameliorates liver fibrosis in rats / K. Kubo, S. Ohnishi, H. Hosono [et al.] // *Transplant Direct.* – 2015. – Vol. 1. – № 4. – P. e16.
137. Human mesenchymal stem cells provide protection against radiation-induced liver injury by antioxidative process, vasculature protection, hepatocyte differentiation, and trophic effects / S. Francois, M. Mouiseddine, B. Allenet-Lepage [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 151679.
138. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list / W.R. Kim, S.W. Biggins, W.K. Kremers [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – № 10. – P. 1018–1026.
139. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis / C. Corpechot, V. Barbu, D. Wendum [et al.] // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – № 5. – P. 1010–1021.
140. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury / M. Ruart, L. Chavarria, G. Campreciós [et al.] // *J Hepatol.* – 2019. – Vol. 70. – № 3. – P. 458–469.

141. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy / S. Terai, T. Ishikawa, K. Omori [et al.] // *Stem Cells*. – 2006. – Vol. 24. – № 10. – P. 2292–2298.
142. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis / V. Arvaniti, G. D'Amico, G. Fede [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – № 4. – P. 1246–1256.
143. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvement of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study / A.C. Lyra, M.B. Soares, L.F. da Silva [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2010. – Vol. 22. – № 1. – P. 33–42.
144. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells / E. Novo, C. Busletta, L.V. Bonzo [et al.] // *J Hepatol*. – 2011. – Vol. 54. – № 5. – P. 964–974.
145. Iwakiri, Y. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule / Y. Iwakiri, R.J. Groszmann // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – № 2, Suppl. 1. – P. S121–131.
146. Iwakiri, Y. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis / Y. Iwakiri, R.J. Groszmann // *J Hepatol*. – 2007. – Vol. 46. – № 5. – P. 927–934.
147. Kaushansky, K. Lineage-specific hematopoietic growth factors / K. Kaushansky // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354. – № 19. – P. 2034–2045.
148. Kim, M.Y. Can hypersplenism secondary to portal hypertension be treated by non-selective beta blockers? / M.Y. Kim, Y. Iwakiri // *Hepatol Int*. – 2015. – Vol. 9. – № 3. – P. 337–338
149. Kolios, G. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease / G. Kolios, B. Valatas, E. Kouroumalis // *World J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 12. – № 46. – P. 7413–7420.
150. Kordes, C. Hepatic stem cell niches / C. Kordes, D. Häusseinger // *J Clin Invest*. – 2013. – Vol. 123. – № 5. – P. 1874–1880.
151. Kostallari, E. Pericytes in the liver / E. Kostallari, V.H. Shah // *Adv Exp Med Biol*. – 2019. – Vol. 1122. – P. 153–167.

152. Koyama, Y. Liver inflammation and fibrosis / Y. Koyama, D.A. Brenner // *J Clin Invest.* – 2017. – Vol. 127. – № 1. – P. 55–64.
153. Krag, A. To block or not to block in advanced cirrhosis: that is the question / A. Krag, B.S. Madsen // *Gut.* – 2015. – Vol. 64. – № 7. – P. 1015–1017.
154. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients / M.A. Alvarez, I. Cirera, R. Solà [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 45. – № 10. – P. 906–911.
155. Long-term outcome of 154 patients receiving balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices / Y. Imai, M. Nakazawa, S. Ando [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 31. – № 11. – P. 1844–1850.
156. Lua, I. The role of mesothelial cells in liver development, injury, and regeneration / I. Lua, K. Asahina // *Gut Liver.* – 2016. – Vol. 10. – № 2. – P. 166–176.
157. Maan, R. Management of thrombocytopenia in chronic liver disease: focus on pharmacotherapeutic strategies / R. Maan, R.J. de Knegt, B.J. Veldt // *Drugs.* – 2015. – Vol. 75. – № 17. – P. 1981–1992.
158. Macrophage therapy for murine liver fibrosis recruits host effector cells improving fibrosis, regeneration, and function / J.A. Thomas, C. Pope, D. Wojtacha [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53. – № 6. – P. 2003–2015.
159. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis / M. Bernardi, R. Moreau, P. Angeli [et al.] // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 63. – № 5. – P. 1272–1284.
160. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension / M. Hennenberg, J. Trebicka, T. Sauerbruch, J. Heller // *Gut.* – 2008. – Vol. 57. – № 9. – P. 1300–1314.
161. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration in vitro and in vivo / D. van Poll, B. Parekkada, C.H. Cho [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – № 5. – P. 1634–1643.
162. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells – an experimental study / N. Milosavljevic, M. Gazdic, B. Simovic Markovic [et al.] // *Transpl Int.* – 2018. – Vol. 31. – № 1. – P. 102–115.

163. Mesenchymal stem cells attenuate sepsis-induced liver injury via inhibiting M1 polarization of Kupffer cells / X. Liang, T. Li, Q. Zhou [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2019. – Vol. 452. – № 1–2. – P. 187–197.
164. Mesenchymal stem cells restore CCl₄-induced liver injury by an antioxidative process / K.A. Cho, S.Y. Woo, J.Y. Seoh [et al.] // *Cell Biol Int.* – 2012. – Vol. 36. – № 12. – P. 1267–1274.
165. Mesenchymal stem cells suppress hepatic fibrosis accompanied by expanded intrahepatic natural killer cells in rat fibrosis model / D.G. Duman, N. Zibandeh, M.U. Ugurlu [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2019. – Vol. 46. – № 3. – P. 2997–3008.
166. Mesenchymal stem cells: In vivo therapeutic application ameliorates carbon tetrachloride induced liver fibrosis in rats / N. Raafat, S.M. Abdel Aal, F.K. Abdo, N.M. El Ghonaimy // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 109–118.
167. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers / R. Wiesner, E. Edwards, R Freedman [et al.]; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – № 1. – P. 91–96
168. Modified balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) techniques for the treatment of gastric varices: vascular plug-assisted retrograde transvenous obliteration (PARTO)/coil-assisted retrograde transvenous obliteration (CARTO)/balloon-occluded antegrade transvenous obliteration (BATO) / D.J. Kim, M.D. Darcy, N.B. Mani [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2018. – Vol. 41. – № 6. – P. 835–847.
169. Moon, A.M. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis / A.M. Moon, A.G. Singal, E.B. Tapper // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 18. – № 12. – P. 2650–2666.
170. Moore, K.P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis / K.P. Moore, G.P. Aithal // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – Suppl. 6. – P. vi1–12.
171. Moreau, R. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond / R. Moreau, D. Lebrec // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – № 3. – P. 385–394.

172. Moschowitz, E. The pathogenesis of splenomegaly in hypertension of the portal circulation; congestive splenomegaly / E. Moschowitz // *Medicine (Baltimore)*. – 1948. – Vol. 27. – № 2. – P. 187–221.
173. Multifaceted therapeutic benefits of factors derived from dental pulp stem cells for mouse liver fibrosis / M. Hirata, M. Ishigami, Y. Matsushita [et al.] // *Stem Cells Transl Med*. – 2016. – Vol. 5. – № 10. – P. 1416–1424.
174. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis / T. Kisseleva, M. Cong, Y. Paik [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2012. – Vol. 109. – № 24. – P. 9448–9453.
175. Natarajan, V. SECs (Sinusoidal Endothelial Cells), Liver Microenvironment, and Fibrosis / V. Natarajan, E.N. Harris, S. Kidambi // *Biomed Res Int*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 4097205.
176. Natriuretic response to the combination of atrial natriuretic peptide and terlipressin in patients with cirrhosis and refractory ascites / A. Gadano, R. Moreau, F. Vachery [et al.] // *J Hepatol*. – 1997. – Vol. 26. – № 6. – P. 1229–1234.
177. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding / J.R. Butler, G.J. Eckert, N.J. Zyromski [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2011. – Vol. 13. – № 12. – P. 839–845.
178. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document / P. Angeli, G. Garcia-Tsao, M.K. Nadim, C.R. Parikh // *J Hepatol*. – 2019. – Vol. 71. – № 4. – P. 811–822.
179. Non-selective beta-blockers are not associated with increased mortality in cirrhotic patients with ascites / S. Onali, M. Kalafateli, A. Majumdar [et al.] // *Liver Int*. – 2017. – Vol. 37. – № 9. – P. 1334–1344.
180. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Alcoholic Liver Disease are Major Drivers of Liver Mortality in the United States / J.M. Paik, P. Golabi, R. Biswas [et al.] // *Hepatol Commun*. – 2020. – Vol. 4. – № 6. – P. 890–903.

181. Nonselective beta-blockers do not affect survival in cirrhotic patients with ascites / A. Facciorusso, S. Roy, S. Livadas [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2018. – Vol. 63. – № 7. – P. 1737–1746.
182. Notch signaling regulates CXCR4 expression and the migration of mesenchymal stem cells / J. Xie, W. Wang, J.W. Si [et al.] // *Cell Immunol.* – 2013. – Vol. 281. – № 1. – P. 68–75.
183. Novel insights into the function and dynamics of extracellular matrix in liver fibrosis / M.A. Karsdal, T. Manon-Jensen, F. Genovese [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2015. – Vol. 308. – № 10. – P. G807–830.
184. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema / C.H. Chen, C.M. Shih, J.W. Chou [et al.] // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31. – № 3. – P. 417–424.
185. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis / M.C.M. Cheung, A.J. Walker, B.E. Hudson [et al.]; HCV Research UK // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 65. – № 4. – P. 741–747.
186. Outpatient terlipressin infusion for the treatment of refractory ascites / P.J. Gow, Z.S. Ardalan, A. Vasudevan [et al.] // *Am J Gasrtoenterol.* – 2016. – Vol. 111. – № 7. – P. 1041–1042.
187. Partial splenic artery embolization for the treatment of a patient with hypersplenism due to liver cirrhosis / V. Guralnik, A. Schäffler, J. Schölmerich [et al.] // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2008. – Vol. 133. – № 38. – P. 1893–1896.
188. Partial splenic artery embolization to treat hypersplenism secondary to hepatic cirrhosis: a meta-analysis / Y.B. Wang, J.Y. Zhang, F. Zhang [et al.] // *Am Surg.* – 2017. – Vol. 83. – № 3. – P. 274–283.
189. Partial splenic embolization / H. Yoshida, Y. Mamada, N. Taniai, T. Tajiri // *Hepatol Res.* – 2008. – Vol. 38. – № 3. – P. 225–233.
190. Partial splenic embolization for hypersplenism in cirrhosis: a long-term outcome in 62 patients / K. Zhu, X. Meng, J. Qian [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2009. – Vol. 41. – № 6. – P. 411–416.

191. Partial splenic embolization in a child with sickle cell disease and hypersplenism / J.A. Bazebo, L.M. Tshilolo, C.L. Mbongo, J.I. Bilbao // *J Vasc Interv Radiol.* – 2016. – Vol. 27. – № 11. – P. 1738–1739.
192. Partial splenic embolization in five children with hypersplenism: effects of reduced-volume embolization on efficacy and morbidity / R.K. Harned 2nd, H.R. Thompson, D.A. Kumpe [et al.] // *Radiology.* – 1998. – Vol. 209. – № 3. – P. 803–806.
193. Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long-term outcome in 32 patients / G. N’Kontchou, O. Seror, V. Bourcier [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol. 17. – № 2. – P. 179–184.
194. Partial Splenic Embolization: successful treatment of hypersplenism, secondary to biliary cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis / E. Aslanidou, M. Fotoulaki, I. Tsitouridis, S. Nousia-Arvanitakis // *J Cyst Fibros.* – 2007. – Vol. 6. – № 3. – P. 212–214.
195. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review) / H.Z. Ying, Q. Chen, W.Y. Zhang [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2017. – Vol. 16. – № 6. – P. 7879–7889.
196. Peck-Radosavljevic, M. Hypersplenism / M. Peck-Radosavljevic // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2001. – Vol. 13. – № 4. – P. 317–323.
197. Pedersen, J.S. Management of cirrhotic ascites / J.S. Pedersen, F. Bendtsen, S. Møller // *Ther Adv Chronic Dis.* – 2015. – Vol. 6. – № 3. – P. 124–137.
198. Penz-Österreicher, M. Fibrosis in autoimmune and cholestatic liver disease / M. Penz-Österreicher, C.H. Österreicher, M. Trauner // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 25. – № 2. – P. 245–258.
199. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis / R.W. Schrier, V. Arroyo, M. Bernardi [et al.] // *Hepatology.* – 1988. – Vol. 8. – № 5. – P. 1151–1157.
200. Portal Hypertension: Pathophysiology and Treatment / J. Bosch, R.J. Groszmann (eds.). – Oxford; Boston: Blackwell Scientific, Oxford, 1994. – 190 p. – ISBN: 9780865428461. – Текст: непосредственный.

201. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases / G. Garcia-Tsao, J.G. Abraldes, A. Berzigotti, J. Bosch // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65. – № 1. – P. 310–335.
202. Powell, J.W. Jr. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease / W.J. Powell Jr, G. Klatskin // *Am J Med*. – 1968. – Vol. 44. – № 3. – P. 406–420.
203. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients / S.K. Sarin, D. Lahoti, S.P. Saxena [et al.] // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 16. – № 6. – P. 1343–1349.
204. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial / S.R. Mishra, B.C. Sharma, A. Kumar, S.K. Sarin // *J Hepatol*. – 2011. – Vol. 54. – № 6. – P. 1161–1167.
205. Prioritization of therapeutic targets and trial design in cirrhotic portal hypertension / J.G. Abraldes, J. Trebicka, N. Chalasani [et al.] // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 69. – № 3. – P. 1287–1299.
206. Pulavendran, S. Differential antiinflammatory and anti-fibrotic activity of transplanted mesenchymal vs. hematopoietic stem cells in carbon tetrachloride-induced liver injury in mice / S. Pulavendran, J. Vignesh, C. Rose // *Int Immunopharmacol*. – 2010. – Vol. 10. – № 4. – P. 513–519.
207. Qureshi, K. The use of thrombopoietin receptor agonists for correction of thrombocytopenia prior to elective procedures in chronic liver diseases: review of current evidence / K. Qureshi, S. Patel, A. Meillier // *Int J Hepatol*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1802932.
208. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system / R.M. Pérez-Ayuso, V. Arroyo, R. Planas [et al.] // *Gastroenterology*. – 1983. – Vol. 84. – № 5, Pt. 1. – P. 961–968.

209. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed / D. Tripathi, J.W. Ferguson, N. Kochar [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – № 3. – P. 825–833.
210. Rat liver sinusoidal endothelial cell phenotype is maintained by paracrine and autocrine regulation / L.D. DeLeve, X. Wang, L. Hu [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2004. – Vol. 287. – № 4. – P. G757–763.
211. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis / F. Salerno, M. Guevara, M. Bernardi [et al.] // *Liver Int*. – 2010. – Vol. 30. – № 7. – P. 937–947.
212. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study / P. Marcellin, E. Gane, M. Buti [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – № 9865. – P. 468–475.
213. Regulation of platelet activation in vitro by the c-Mpl ligand, thrombopoietin / J. Chen, L. Herceg-Harjacek, J.E. Groopman, J. Grabarek // *Blood*. – 1995. – Vol. 86. – № 11. – P. 4054–4062.
214. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis / V. Stadlbauer, G.A. Wright, M. Banaji [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – № 1. – P. 111–119.
215. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis / A. Cárdenas, P. Ginès, J. Uriz [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – № 4, Pt. 1. – P. 671–676.
216. Review article: the signalling and functional role of the extracellular matrix in the development of liver fibrosis / I.F. Villesen, S.J. Daniels, D.J. Leeming [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2020. – Vol. 52. – № 1. – P. 85–97.
217. Risk factors for complications after partial splenic embolization for liver cirrhosis / H. Hayashi, T. Beppu, K. Okabe [et al.] // *Br J Surg*. – 2008. – Vol. 95. – № 6. – P. 744–750.
218. Rockey, D.C. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension / D.C. Rockey // *Clin Liver Dis*. – 2006. – Vol. 10. – № 3. – P. 459–479.

219. Role of Terlipressin in Cirrhotic Patients with Ascites and without Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review of Current Evidence / Z. Bai, Y. An, X. Guo [et al.] // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 5106958.
220. Runyon, B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update / B.A. Runyon; AASLD Practice Guidelines Committee // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – № 6. – P. 2087–2107.
221. Saad, W.E. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) for the management of gastric varices / W.E. Saad, M.D. Darcy // *Semin Intervent Radiol.* – 2011. – Vol. 28. – № 3. – P. 339–349.
222. Saad, W.E. Vascular anatomy and the morphologic and hemodynamic classifications of gastric varices and spontaneous portosystemic shunts relevant to the BRTO procedure / W.E. Saad // *Tech Vasc Interv Radiol.* – 2013. – Vol. 16. – № 2. – P. 60–100.
223. Sauerbruch, T. Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis / T. Sauerbruch, R. Schierwagen, J. Trebicka // *F1000Res.* – 2018. – Vol. 7. – P. F1000 Faculty Rev-533.
224. SCALFI-terlipressin mobilizes refractory ascites safely in decompensated liver cirrhosis / G. Pande, V.A. Saraswat, K. Kumar, S. Mohindra // *Hepatol Int. ernational.* – 2016. – Vol. 10. – № 1. – P. S501.
225. Schuppan, D. Evolving therapies for liver fibrosis / D. Schuppan, Y.O. Kim // *J Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123. – № 5. – P. 1887–1901.
226. Schuppan, D. Liver fibrosis: Common mechanisms and antifibrotic therapies / D. Schuppan // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 39. – Suppl. 1. – P. S51–59.
227. Seki, E. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis / E. Seki, D.A. Brenner // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – Vol. 22. – № 7. – P. 512–518.
228. Song, J. The Ashwell-Morell receptor and regulation of thrombopoietin expression / J. Song // *Clin Exp Thromb Hemost.* – 2015. – Vol. 2. – № 1. – P. 1–3.

229. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety / J. Santos, R. Planas, A. Pardo [et al.] // *J Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – № 2. – P. 187–192.
230. Splanchnic vein thrombosis in liver cirrhosis after splenectomy or splenic artery embolization: a systematic review and meta-analysis / Y. Wu, H. Li, T. Zhang [et al.] // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38. – № 4. – P. 1904–1930.
231. Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis / K. Murata, K. Ito, K. Yoneda [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2008. – Vol. 55. – № 85. – P. 1407–1411.
232. Splenic artery embolization versus splenectomy: analysis for early in-hospital infectious complications and outcomes / A. Aiolfi, K. Inaba, A. Strumwasser [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2017. – Vol. 83. – № 3. – P. 356–360.
233. Stellate cells are mesenchymal stem cells / C. Kordes, I. Sawitza, S. Götze [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2014. – Vol. 19. – Suppl. 1. – P. S6.
234. Stem cell therapy improves the outcome of liver resection in cirrhotics / A. Ismail, O. Fouad, A. Abdelnasser [et al.] // *J Gastrointest Cancer.* – 2010. – Vol. 41. – № 1. – P. 17–23.
235. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma and secondary hypersplenism / Q. Wang, K. Sun, X.H. Li [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2006. – Vol. 5. – № 3. – P. 396–400.
236. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension / M. Mandorfer, K. Kozbial, P. Schwabl [et al.] // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 65. – № 4. – P. 692–699.
237. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis / T.L. Tergast, M. Kimmann, H. Laser [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2019. – Vol. 50. – № 6. – P. 696–706.
238. Targeting oxidative stress for the treatment of liver fibrosis / T. Luangmonkong, S. Suriguga, H.A.M. Mutsaers [et al.] // *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175. – P. 71–102.

239. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study / V. Singh, R. Kumar, C.K. Nain [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 21. – № 1, Pt. 2. – P. 303–307.
240. TGF-beta signalling and liver disease / I. Fabregat, J. Moreno-Càceres, A. Sánchez [et al.] // *FEBS J.* – 2016. – Vol. 283. – № 12. – P. 2219–2232.
241. TGF-beta/SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis / F. Xu, C. Liu, D. Zhou, L. Zhang // *J Histochem Cytochem.* – 2016. – Vol. 64. – № 3. – P. 157–167.
242. TGF- β 1 up-regulates the expression of PDGF β receptor mRNA and induces a delayed PI3K-, AKT- and p70(S6K)-dependent proliferative response in activated hepatic stellate cells / R. Shah, K. Reyes-Gordillo, J. Arellanes-Robledo [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2013. – Vol. 37. – № 11. – P. 1838–1848.
243. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study / D. Lebrech, P. Hillon, C. Muñoz [et al.] // *Hepatology.* – 1982. – Vol. 2. – № 5. – P. 523–527.
244. The efficacy of terlipressin in comparison with albumin in the prevention of circulatory changes after the paracentesis of tense ascites—a randomized multicentric study / J. Lata, Z. Marecek, T. Fejfar [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2007. – Vol. 54. – № 79. – P. 1930–1933.
245. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art / M. Rössle, V. Siegerstetter, M. Huber, A. Ochs // *Liver.* – 1998. – Vol. 18. – № 2. – P. 73–89.
246. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Cirrhosis Collaborators // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 5. – № 3. – P. 245–266.
247. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease / O. Mitchell, D.M. Feldman, M. Diakow, S.H. Sigal // *Hepat Med.* – 2016. – Vol. 8. – P. 39–50.
248. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology / J. Trebicka, J. Fernandez, M. Papp [et al.];

PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 73. – № 4. – P. 842–854.

249. The use of terlipressin in cirrhotic patients with refractory ascites and normal renal function: a multicentric study / B. Fimiani, D.D. Guardia, C. Puoti [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2011. – Vol. 22. – № 6. – P. 587–590.

250. The window hypothesis: Haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease / A. Krag, R. Wiest, A. Albillos, L.L. Gluud // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – № 7. – P. 967–969.

251. Therapondos, G. Systemic, portal and renal effects of terlipressin in patients with cirrhotic ascites: pilot study / G. Therapondos, A.J. Stanley, P.C. Hayes // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – № 1. – P. 73–77.

252. TIPS for Refractory Ascites: A 6-Year Single-Center Experience With Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Stent-Grafts / Z.L. Bercu, A.M. Fischman, E. Kim [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2015. – Vol. 204. – № 3. – P. 654–661.

253. Tonsil-derived mesenchymal stem cells ameliorate CCl₄-induced liver fibrosis in mice via autophagy activation / M. Park, Y.H. Kim, S.Y. Woo [et al.] // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 8616.

254. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data / F. Salerno, C. Cammà, M. Enea [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – № 3. – P. 825–834.

255. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice / I. Sakaida, S. Terai, N. Yamamoto [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – № 6. – P. 1304–1311.

256. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes / X.Y. Luo, X.J. Meng, D.C. Cao [et al.] // *Stem Cell Res Ther.* – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 16.

257. Treatment Options for Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing a Scheduled Procedure / S. Saab, D. Bernstein, T. Hassanein [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 54. – № 6. – P. 503–511.

258. Trebicka, J. Gut-liver Axis links portal hypertension to acute-on-chronic liver failure / J. Trebicka, T. Reiberger, W. Laleman // *Visc Med.* – 2018. – Vol. 34. – № 4. – P. 270–275.
259. Tsuchida, T. Mechanisms of hepatic stellate cell activation / T. Tsuchida, S.L. Friedman // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 14. – № 7. – P. 397–411.
260. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis / G. D'Amico, A. Luca, A. Morabito [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 129. – № 4. – P. 1282–1293.
261. Update on ascites and hepatorenal syndrome / P. Gentilini, F. Vizzutti, A. Gentilini [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2002. – Vol. 34. – № 8. – P. 592–605.
262. Use of mesenchymal stem cells to treat liver fibrosis: Current situation and future prospects / S. Berardis, P. Dwisthi Sattwika, M. Najimi, E.M. Sokal // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 742–758.
263. Wiest, R. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis / R. Wiest, M. Lawson, M. Geuking // *J Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. – № 1. – P. 197–209.
264. Will, V. Current treatment options of refractory ascites in liver cirrhosis – A systematic review and meta-analysis / V. Will, S.G. Rodrigues, A. Berzigotti // *Dig Liver Dis.* – 2022. – Vol. 54. – № 8. – P. 1007–1014.
265. Wisse, E. An electron microscopic study of the fenestrated endothelial lining of rat liver sinusoids / E. Wisse // *J Ultrastruct Res.* – 1970. – Vol. 31. – № 1. – P. 125–150.
266. Wu, H.H. Exosomes from mesenchymal stem cells induce the conversion of hepatocytes into progenitor oval cells / H.H. Wu, O.K. Lee // *Stem Cell Res Ther.* – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 117.
267. Zhang, D. Transplanted human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in mouse / D. Zhang, M. Jiang, D. Miao // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – № 2. – P. e16789.