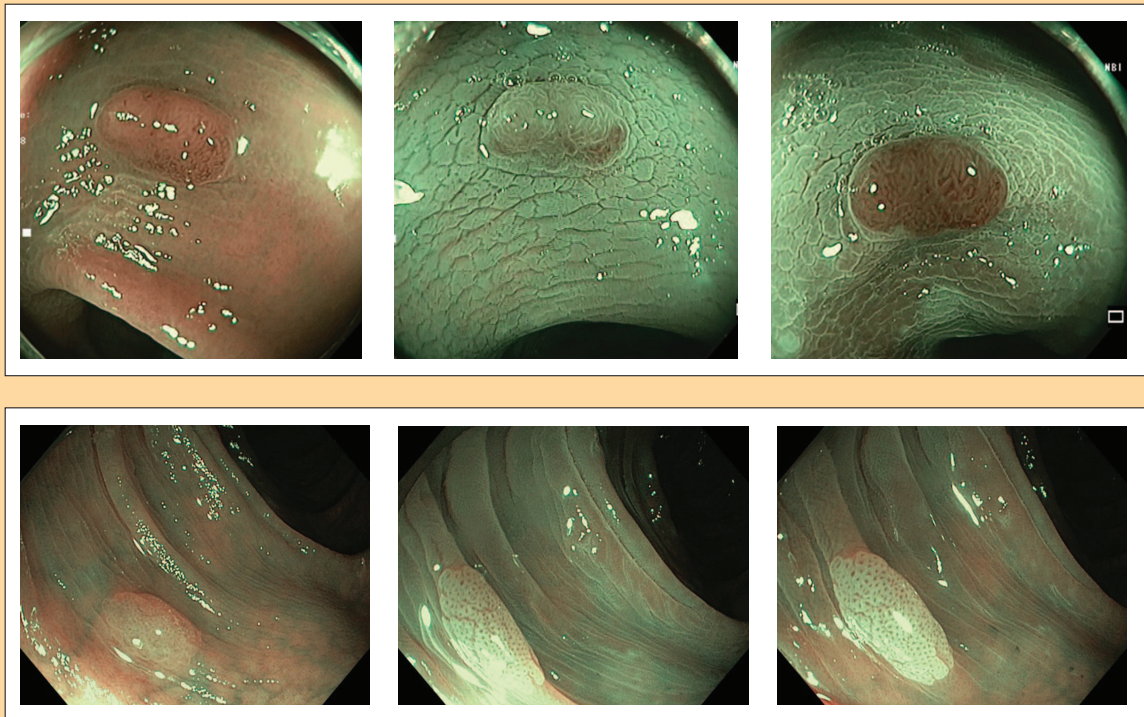




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Хромоскопия с применением уксусной кислоты в предварительной диагностике гистологического типа образований толстой кишки при колоноскопии. Пояснения на с. 29–40

Acetic acid chromoendoscopy in the preliminary diagnosis of histological type of colon polyp during colonoscopy. See pp. 29–40



ВЕБИНАРЫ РГА.

Лекции лучших специалистов
по гастроэнтерологии.

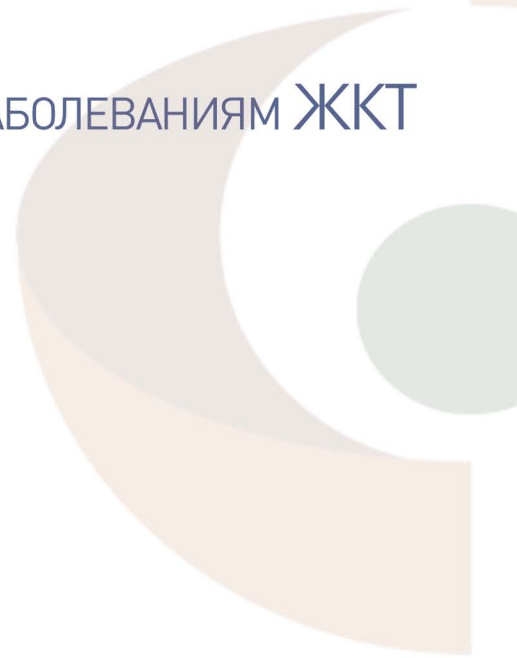
Онлайн. Регулярно.

Присоединяйтесь к нам и вы сможете:

- ПОЛУЧИТЬ АКТУАЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЖКТ
- ЗАДАТЬ СВОЙ ВОПРОС СПЕЦИАЛИСТУ
- ПОЛУЧИТЬ ЗАПИСЬ ВЕБИНАРА РГА

РАСПИСАНИЕ И РЕГИСТРАЦИЯ:

WWW.GASTRO.RU



Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 6 • Том 31 • 2021

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» www.gastro.ru
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,
Студёный проезд, 4-2-37,
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru
127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)
+79031926919

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть
опубликованы основные
научные результаты
диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук

Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

Материалы журнала распро-
страняются по лицензии
Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография
ООО «Пресс Бюро», 127015,
Москва, ул. Масловка Н., 3

Тираж: 3000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2021

Подписано в печать: 29.12.2021

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте www.gastro.ru.

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ; <https://mcbrm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последилового образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА (www.gastrohep.ru).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

Главный редактор

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Блюм Хуберт Е. — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

Шептулин Аркадий Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Хлынова Ольга Витальевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Редакционная коллегия

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО, профессор кафедры биомедицинских исследований МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Губергриц Наталья Борисовна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Королев Михаил Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Малфертейнер Питер — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Маммаев Сулейман Нурадинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

Масленников Роман Вячеславович — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Мараховский Юрий Харитонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

Нерсесов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-иссле-

довательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

Царьков Петр Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Черданцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association

www.gastro.ru

121615, Moscow, Rublevskoe
highway, 14-1-156

Publisher: «Gastro» LLC

127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)

Frequency: Bi-monthly

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

Editorial office;
editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,
Studeniy passage, 4-2-37
127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)
+79031926919

The Journal is included into the
Higher Attestation Commission
(HAC) of the Ministry of
Education and Science of
the Russian Federation list
of leading peer-reviewed
scientific journals and
periodicals recommended for
publishing the basic research
results of doctor theses

Open access

Journal is included in DOAJ

Content is distributed
under Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Printed: «Press-Bureau» LLC,
127015, Moscow,
Maslovka N., 3

Circulation: 3000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2021

Signed to print: 29.12.2021

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for the Study of Human Microbiome (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editors-in-chief

Hubert E. Blum — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Sergey A. Bulgakov — Dr. Sci. (Med.), professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Eduard H. Grigoryan — Dr. Sci. (Med.), professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Natalya B. Huberhrits — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Liman, Ukraine

Giovanni Casazza — PhD, Associate Professor, University of Milan, Milan, Italy

Alexey V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Michail P. Korolev — MD, PhD, professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Igor V. Mayev — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Peter Malfertheiner — MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Suleiman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Roman V. Maslennikov — MD, PhD, research assistant, department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Yuri Kh. Marakhovsky — Dr. Sci. (Med.), professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology with Endoscopy Course, Scientific and Research In-

stitution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gabriel Perlemuter — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Valery P. Puzyrev — Dr. Sci. (Med.), professor, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov — Dr. Sci. (Med.), professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), professor, Pathology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Petr V. Tzar'kov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dmitriy V. Cherdantsev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Обзоры

- Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых*
Возможности применения месалазина ММХ в терапии язвенного колита
в рутинной амбулаторной практике.....7

Оригинальные исследования

- А.А. Симушев, Е.Ю. Медведева, Ю.О. Шульпекова, М.Р. Схиртладзе, В.М. Нечаев, И.Р. Попова, В.Т. Ивашкин*
Пересмотр значения рутинных лабораторных параметров в оценке тяжести течения
инфекции COVID-19.....16
- Я.Ю. Феклина, М.Г. Мнацаканян, А.П. Погромов, О.В. Тащян*
Развитие синдрома раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной
инфекции (COVID-19).....23
- Н.В. Агейкина, Е.Д. Федоров, П.Г. Мальков, Т.В. Николайчук, Н.А. Олейникова*
Хромоскопия с применением уксусной кислоты в предварительной диагностике
гистологического типа образований толстой кишки при колоноскопии.....29

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова*
Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: спорные и нерешенные вопросы.....41

Клинические наблюдения

- Л.С. Холопов, Н.Б. Губергриц, Е.А. Дядык, Ю.Э. Чирков, Ю.В. Цогоева*
Случай первичного амилоидоза с вовлечением печени, желудка, кишечника и сердца,
который не сопровождался поражением почек47

Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, С.Б. Жигалова, Е.А. Киценко, Г.В. Манукян, А.С. Трухманов, И.В. Маев, И.Н. Тихонов, Т.А. Деева*
Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и
Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза
и цирроза печени и их осложнений.....56

Письмо в редакцию

- С.М. Курбацкий*
Нужен ли гастроэнтерологам искусственный интеллект?.....103

Contents

Reviews

- Yury P. Uspenskiy, Sergei V. Ivanov, Yulia A. Fominykh*
Prospects of MMX Mesalazine in Routine Outpatient Treatment of Ulcerative Colitis.....7

Original articles

- Aleksandr A. Simushev, Evgeniya Yu. Medvedeva, Yuliya O. Shulpekova, Manana R. Skhirtladze, Vladimir M. Nechaev, Irina R. Popova, Vladimir T. Ivashkin*
Reassessment of disease severity routine laboratory tests in the COVID-19 infection.....16
- Iana Yu. Feklina, Marina G. Mnatsakanyan, Alexander P. Pogromov, Olga V. Tashchyan*
Irritable Bowel Syndrome Onset after New Coronavirus Infection COVID-19.....23
- Natalia V. Ageykina, Evgeny D. Fedorov, Pavel G. Malkov, Tatyana V. Nikolaychuk, Nina A. Oleynikova*
Acetic Acid Chromoendoscopy in the Preliminary Diagnosis of Histological Type of Colon Polyp during Colonoscopy.....29

National college of gastroenterology, hepatology

- Arkadiy A. Sheptulin, Marina A. Vize-Khripunova*
Postinfectious Irritable Bowel Syndrome: Polemic and Open Issues.....41

Clinical cases

- Leonid S. Kholopov, Natalya B. Gubegrits, Olena A. Dyadyk, Yuriy E. Chirkov, Yuliya V. Tsohoyeva*
A Case of Primary Amyloidosis Involving Liver, Stomach, Intestines, and Heart without Evident Kidney Involvement47

Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Svetlana B. Zhigalova, Evgeniy A. Kitsenko, Garik V. Manukyan, Aleksandr S. Trukhmanov, Igor V. Maev, Igor N. Tikhonov, Tatyana A. Deeva*
Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications56

Letter to the editorial office

- Sergey M. Kurbatsky*
Does Gastroenterology Need Artificial Intelligence?.....103



КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ЧЛЕНА РГА

на 2021–2022 гг.

МЕРОПРИЯТИЕ	СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
XL Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2021. Защита слизистой оболочки, моторика, канцерпревенция”	16 сентября 2021 г.	Онлайн
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	17–19 сентября 2021 г.	Онлайн
Объединённая Европейская гастроэнтерологическая неделя	2–6 октября 2021 г.	Онлайн
XXVII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	18–20 октября 2021 г.	Онлайн
XLI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2021. Воспаление, моторика, микробиом”	2 декабря 2021 г.	Онлайн
XLII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Желудок 2022. Метаболическая организация функций желудка”	3 февраля 2022 г.	Москва
Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Март 2022 г.	Москва
XLIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Pancreas 2022. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящих путей”	2 июня 2022 г.	Москва
XLIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2022”	15 сентября 2022 г.	Москва
XXVIII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	26–28 сентября 2022 г.	Москва
Объединённая Европейская гастроэнтерологическая неделя	8–11 октября 2022 г.	Вена, Австрия
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Октябрь 2022 г.	Москва
XLV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2022”	1 декабря 2022 г.	Москва

ПРОСТОЙ ШАГ К СТОЙКОЙ КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ЯК



- ✓ **ММХ® СИСТЕМА ДОСТАВКИ МЕСАЛАЗИНА**
пролонгированное высвобождение и адгезия
месалазина на всем протяжении толстой кишки,
включая прямую⁴⁻⁷
- ✓ **ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ**
9 из 10 пациентов в ремиссии в течение года²
- ✓ **УДОБНЫЙ ПРИЕМ 1 РАЗ В СУТКИ**
2-4 таблетки однократно⁴
- ✓ **ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП И ОНЛС**
с 1 января 2018 года^{1,2}

Чтобы ЯК не мешал



Результаты клинических исследований свидетельствуют о достоверной эффективности лекарственного препарата Мезавант в достижении и поддержании ремиссии язвенного колита (ЯК)^{1,2,3}

ЯК – язвенный колит; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами

1. Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402. Шапина М.В., Халиф ИЛ. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. // Медицинский совет. - № 15 - 2017.3. Kamm MA et al. Gut 2008; 57(7): 893-902. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мезавант от 26.11.2018, РУ ЛП-001297 от 28.11.2011 <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> 5. Распоряжение от 23 октября 2017 года №2323-р. <http://government.ru/docs/29758/> 6. Tenjarla S, Abinusawa A. Adv Ther. 2011;28:62-72. 7. Tenjarla S, et al. Adv Ther. 2007;24:826-840. 8. Renata D'Inca et al., World J Gastroenterol 2013 September 14; 19(34): 5665-5670. 5-АСК - 5-аминосалициловая кислота. 9. Harbord M et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J. Crohns Colitis. 2017 Jul 1;11(7):769-784.

Реклама

Для специалистов здравоохранения
C-APROM/RU/MEZ/0024

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.takeda.com/ru-ru/



НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА



Возможности применения месалазина ММХ в терапии язвенного колита в рутинной амбулаторной практике

Ю.П. Успенский^{1,2}, С.В. Иванов^{1,2,*}, Ю.А. Фоминых^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель обзора: представить общие подходы к терапии язвенного колита (ЯК) и значение пероральных препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в структуре терапии данного заболевания в рутинной амбулаторной практике.

Основные положения. Выбор медикаментозной терапии ЯК для индукции и поддержания ремиссии зависит от протяженности поражения кишки и тяжести атаки заболевания. Терапия препаратами 5-АСК остается основным методом лечения ЯК в рутинной амбулаторной практике, частота их назначения составляет 80–90 %. Часто пероральные препараты 5-АСК применяют как монотерапию и в тех случаях, когда рекомендовано комбинированное назначение пероральных и ректальных форм 5-АСК. Среди препаратов пролонгированного высвобождения месалазин ММХ благодаря мультиматриксной системе позволяет создать высокую концентрацию действующего вещества в слизистой оболочке толстой кишки на всем ее протяжении, включая дистальные отделы. Высокая доза действующего вещества в одной таблетке сокращает число приемов и обеспечивает лучшую приверженность к терапии как в отношении ежедневного приема препарата, так и в отношении длительной терапии.

Заключение. Препараты 5-АСК — наиболее часто назначаемые медикаментозные средства в амбулаторной практике. Препараты 5-АСК замедленного высвобождения обеспечивают более эффективное распределение действующего вещества и более высокую концентрацию в слизистой оболочке толстой кишки.

Ключевые слова: язвенный колит, 5-аминосалициловая кислота, месалазин, месалазин ММХ

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс».

Для цитирования: Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А. Возможности применения месалазина ММХ в терапии язвенного колита в рутинной амбулаторной практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-7-15>

Prospects of MMX Mesalazine in Routine Outpatient Treatment of Ulcerative Colitis

Yury P. Uspenskiy^{1,2}, Sergei V. Ivanov^{1,2,*}, Yulia A. Fominykh^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. A general review of treatment approaches to ulcerative colitis (UC) and the importance of oral 5-aminosalicylic acid (5-ASA) for its routine outpatient management.

Key points. The choice of drug therapy for UC remission induction and maintenance is linked to the intestinal lesion extent and disease attack severity. The 5-ASA therapy remains the mainstay UC treatment in routine outpatient practice, with prescription rate of 80–90%. Oral 5-ASA drugs are often used in monotherapy or when oral and rectal 5-ASAs are recommended in combination. As a sustained-release medication, the MMX mesalazine multi-matrix delivery system provides for higher active substance dosages along entire colonic mucosa, including its distal portions. A higher active substance dosage per tablet reduces the number of intakes and ensures a better patient adherence, both in terms of daily and long-term therapy.

Conclusion. The 5-ASA drugs are most commonly prescribed in outpatient practice. Sustained-release 5-ASAs provide for a more effective active ingredient distribution at higher dosages along colonic mucosa.

Keywords: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, mesalazine, MMX mesalazine.

Conflict of interest: the publication was prepared with support by Takeda Pharmaceutical Ltd.

For citation: Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A. Prospects of MMX Mesalazine in Routine Outpatient Treatment of Ulcerative Colitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-7-15>

Введение

Язвенный колит (ЯК) относится к воспалительным заболеваниям кишечника и является хроническим заболеванием толстой кишки, характеризующимся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При ЯК, в отличие от болезни Крона, поражается только толстая кишка (исключением является развитие ретроградного илеита), при этом в процесс обязательно вовлекается прямая кишка. Воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой кишки и носит диффузный характер [1, 2].

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены, но, согласно данным отдельных эпидемиологических исследований, она составляет 19,3–29,8 на 100 тысяч населения. В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечается неуклонный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника. По данным Министерства здравоохранения РФ, прирост заболеваемости ЯК с 2012

по 2015 год составил 31,7 % [3]. Активное течение ЯК значительно снижает качество жизни пациентов, которые нуждаются в пожизненном наблюдении и в постоянной поддерживающей противорецидивной терапии. ЯК в основном поражает лиц трудоспособного возраста и даже при адекватной терапии может сопровождаться развитием тяжелых осложнений, требующих хирургического лечения и приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов [1–4].

Подходы к терапии язвенного колита

Терапия ЯК предполагает дифференцированный подход в зависимости от фазы течения заболевания (обострение или ремиссия) и эффективности и переносимости ранее назначавшейся терапии. Назначают препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [3, 5].

Общие подходы к терапии ЯК представлены в таблице 1.

В ряду препаратов, используемых для лечения пациентов с ЯК, препараты 5-АСК играют основную роль и используются как для индукции, так

Таблица 1. Общие подходы к использованию различных групп препаратов в лечении пациентов с ЯК

Table 1. Common usage of variant drug classes in UC therapy

Локализация поражения Disease locale	Тяжесть атаки Attack severity	Первая линия терапии First-line therapy	Усиление/изменение терапии Therapy reinforcement/change
Проктит Proctitis	Легкая и среднетяжелая атака Mild and moderate attack	Ректальные формы 5-АСК Rectal 5-ASAs	Ректальные глюкокортикоиды, пероральные формы 5-АСК, системные глюкокортикоиды, иммуносупрессоры Rectal glucocorticoids, oral 5-ASAs, systemic glucocorticoids, immunosuppressants
	Тяжелая атака Severe attack	Системные глюкокортикоиды + ректальные формы 5-АСК или ректальные формы глюкокортикоидов Systemic glucocorticoids + rectal 5-ASAs or rectal glucocorticoids	Иммуносупрессоры Immunosuppressants
Левостороннее и тотальное поражение Left-sided and total lesion	Легкая и среднетяжелая атака Mild and moderate attack	Пероральные формы 5-АСК + ректальные формы 5-АСК Oral + rectal 5-ASAs	Ректальные, системные, топические глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, ГИБТ Rectal, systemic, topical glucocorticoids, immunosuppressants, biologic agents
	Тяжелая атака Severe attack	Системные глюкокортикоиды + пероральные формы 5-АСК + ректальные формы 5-АСК Systemic glucocorticoids + oral 5-ASAs + rectal 5-ASAs	Иммуносупрессоры, ГИБТ Immunosuppressants, biologic agents

и для поддержания ремиссии. При ЯК препараты месалазина используются для системной терапии (в пероральных лекарственных формах) и для местной терапии (ректальные формы). Ректальные формы позволяют добиться высокой концентрации действующего вещества в слизистой оболочке прямой кишки, поэтому при язвенном проктите согласно действующим рекомендациям предпочтение должно отдаваться ректальным формам 5-АСК в качестве монотерапии, а при тотальном и левостороннем поражении толстой кишки должна проводиться комбинированная терапия пероральными и ректальными формами 5-АСК.

Глюкокортикоиды при ЯК назначают только для индукции ремиссии, прежде всего при неэффективности препаратов 5-АСК: используют системные и топические глюкокортикоиды, при этом системные препараты, как правило, назначают внутривенно с переходом на пероральный прием. Курс глюкокортикоидов имеет продолжительность не более 12 недель, в первую очередь для предотвращения побочных эффектов гормональной терапии, и после завершения курса должно быть принято решение о том, какой будет поддерживающая терапия после достижения ремиссии. Как правило, по решению врача для поддержания ремиссии при ЯК назначают либо препараты 5-АСК, либо иммуносупрессоры — тиопурины. Но в существующей клинической практике назначение тиопуринов сопряжено с необходимостью постоянно контролировать риски появления широкого спектра побочных эффектов данной иммуносупрессивной терапии, которые могут развиваться в любой срок от момента назначения данного лечения. В том числе по этой причине практикующие врачи, когда это возможно, пытаются удержать ремиссию на высоких дозах препаратов 5-АСК, также комбинируя пероральные и ректальные формы месалазина.

В отличие от глюкокортикоидов, тиопурины, напротив, назначают только для поддержания ремиссии. Их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается в среднем в течение 3 месяцев. По причине длительности развития эффекта тиопурины, как правило, назначают на фоне терапии глюкокортикоидами с последующим продолжением лечения после завершения курса глюкокортикоидов — в таком случае полноценное развитие иммуносупрессивного эффекта можно ожидать при завершении курса глюкокортикоидов.

Наиболее высокотехнологичным и высокоэффективным методом лечения пациентов с ЯК является использование препаратов ГИБТ, которые рассматриваются как последняя линия консервативной терапии как для индукции, так и для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК, у которых не удалось достичь клинического ответа на предшествующую терапию. Используют различные группы препаратов ГИБТ: анти-ФНО,

антиинтегриновые препараты, моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23. ГИБТ является дорогостоящим лечением, и, как правило, пациенты получают терапию препаратами ГИБТ в рамках льготного обеспечения или в рамках получения высокотехнологичных видов медицинской помощи.

Таким образом, структура терапии пациентов с ЯК определяется активностью заболевания, протяженностью поражения и результатом терапии в анамнезе, но первой линией терапии всегда служат препараты 5-АСК.

Препараты 5-АСК в рутинной амбулаторной практике

В 2020 г. было проведено одномоментное эпидемиологическое исследование, одной из целей которого было изучение назначения различных групп препаратов для терапии ЯК в амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга [6]. За период 2018–2020 гг. была собрана ретроспективная информация о терапии пациентов с ЯК, находившихся на лечении в 42 амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга, информация о тяжести течения ЯК, протяженности поражения и о других характеристиках заболевания.

Среди изучаемой категории пациентов преобладали больные с левосторонним поражением толстой кишки (56 %) — более 1/2 от общего числа, частота проктита и тотального колита была существенно ниже — 22 % в том и другом случае. Таким образом, с точки зрения протяженности поражения можно ожидать, что подавляющее большинство пациентов (более 80 %) должны получать пероральные формы 5-АСК.

Действительно, данное предположение подтверждается структурой назначения различных групп лекарственных препаратов при ЯК в амбулаторной клинической практике (табл. 2).

Как видно из представленных данных, практически всем пациентам с ЯК были назначены пероральные препараты группы 5-АСК, ректальные формы препаратов 5-АСК — более чем в половине случаев. Пероральные и системные глюкокортикоиды были назначены в амбулаторной клинической практике всего в 10 % случаев, иммуносупрессоры — в 5 % случаев, ГИБТ — в 1 % наблюдений. При этом в группе пациентов, получавших пероральные препараты 5-АСК, в 90 % случаев назначались различные препараты группы месалазина, сульфасалазин — всего 10 % наблюдений.

Выбор пероральных и ректальных форм 5-АСК напрямую зависит от протяженности поражения толстой кишки: согласно действующим рекомендациям, при проктите (легкая и среднетяжелая атака) должны быть назначены ректальные формы 5-АСК в виде монотерапии, а при левостороннем и тотальном поражении (легкая атака) показано назначение комбинации пероральных и ректальных форм. Структура использования в амбулаторной

Таблица 2. Частота назначения различных групп лекарственных препаратов при ЯК в амбулаторной клинической практике ($n = 392$)

Table 2. Prescription rate of variant drug classes in outpatient UC therapy ($n = 392$)

Группы лекарственных препаратов Drug classes	Частота назначения Prescription rate
ГИБТ Genetically-engineered biological drugs	1%
Иммуносупрессоры Immunosuppressants	5%
Пероральные глюкокортикоиды (системные и топические) Oral glucocorticoids (systemic and topical)	10%
Ректальные препараты 5-АСК Rectal 5-ASA drugs	60%
Пероральные препараты 5-АСК Oral 5-ASA drugs	87%

клинической практике пероральных и ректальных форм 5-АСК в зависимости от протяженности поражения толстой кишки представлена на рисунке 1.

Изучение структуры назначения различных групп препаратов 5-АСК при различной протяженности поражения толстой кишки продемонстрировало, что в амбулаторной клинической практике достаточно часто имеет место монотерапия пероральными препаратами 5-АСК: даже при язвенном проктите, когда рекомендуются ректальные формы 5-АСК, пероральные формы 5-АСК были назначены в 27 % случаев. При левостороннем и тотальном колитах, при которых рекомендовано сочетание пероральных и ректальных форм 5-АСК, монотерапия пероральными формами

5-АСК имела место в 35 и 56 % случаев соответственно. При этом следует отметить, что именно при наиболее тяжелой форме поражения толстой кишки — тотальном колите — монотерапию пероральными препаратами используют даже чаще, чем комбинированную терапию пероральными и ректальными формами.

Проведенное исследование позволяет заключить, что терапия препаратами 5-АСК остается основным методом терапии пациентов с ЯК в амбулаторной практике, причем достаточно часто пероральные препараты 5-АСК применяют в виде монотерапии в тех случаях, когда рекомендовано назначение комбинированной терапии пероральными и ректальными формами 5-АСК.

Существенный интерес представляет сравнение выявленной тенденции с результатами аналогичных эпидемиологических исследований. В России в течение последнего десятилетия были проведены 2 крупных эпидемиологических исследования воспалительных заболеваний кишечника — ESCApe и ESCApe-2 [7, 8]. Исследование ESCApe было проведено в 2011 году и охватывало данные о 1254 пациентах с ЯК из 21 гастроэнтерологического центра 18 регионов РФ. Исследование ESCApe-2 было проведено в 2013–2014 гг. и охватывало данные о 667 пациентах с ЯК в 8 клинических центрах, расположенных в 6 городах РФ. Терапия препаратами 5-АСК (без уточнения лекарственной формы) по данным исследования ESCApe при ЯК применена в 90 % случаев, по данным исследования ESCApe-2 — в 80 % случаев. Следовательно, результаты исследования структуры терапии пациентов с ЯК в амбулаторной практике практически полностью согласуются с результатами указанных мультицентровых эпидемиологических исследований.

Таким образом, вопрос подбора препаратов 5-АСК при ЯК остается важным вопросом индукционной и поддерживающей терапии данного заболевания.

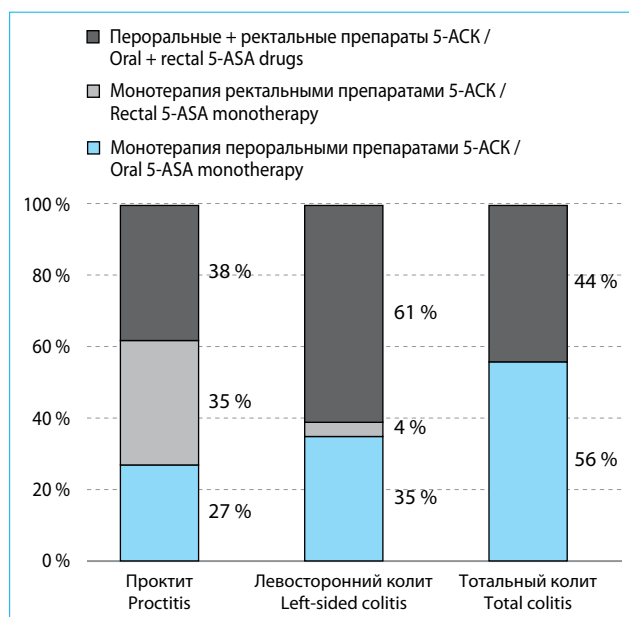


Рис. 1. Структура использования пероральных и ректальных форм 5-АСК в зависимости от протяженности поражения толстой кишки
Fig. 1. Structure of oral and rectal 5-ASA usage by extent of colonic lesion

Пероральные лекарственные формы 5-АСК

В последние десятилетия непрерывно совершенствуются лекарственные формы месалазина с целью обеспечения максимальной концентрации действующего вещества в слизистой оболочке вовлеченных в патологический процесс отделов кишечника, в том числе в дистальных. Немаловажным аспектом служит выбор таких лекарственных форм, которые могли бы обеспечить максимальную приверженность пациента к проводимой терапии препаратом 5-АСК.

Доступно большое разнообразие пероральных препаратов месалазина, которые различаются прежде всего лекарственной формой, определяющей механизм высвобождения действующего вещества, в том числе препараты немедленного высвобождения и более технологически совершенные формы — препараты замедленного (продолжительного) высвобождения (табл. 3) [9]. Препараты замедленного высвобождения обеспечивают более эффективное распределение препарата и более высокую концентрацию в слизистой оболочке толстой кишки, в том числе в дистальных отделах.

В ряду препаратов пролонгированного высвобождения наиболее перспективным представляется месалазин MMX (Мезавант). Одним из ключевых

преимуществ месалазина MMX служит именно форма высвобождения действующего вещества: в отличие от других пероральных препаратов 5-АСК, которые выделяют месалазин в просвет толстой кишки, его мультиматриксная система обладает эффектом адгезии, благодаря чему происходит «прилипание» 5-АСК к стенке толстой кишки, что позволяет создать высокую концентрацию действующего вещества в слизистой оболочке толстой кишки на всем ее протяжении, включая прямую кишку.

На высвобождение 5-АСК из месалазина MMX не влияют нормальные изменения смоделированного уровня pH внутри толстой кишки. Профиль растворения 5-АСК из таблеток месалазина MMX обусловлен устойчивыми внешними пленочными покрытиями данной лекарственной формы и образующей гидрогель матрицей, которая контролирует высвобождение лекарственного средства после растворения пленочного покрытия [10].

Важность поддержания высокой концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки при ЯК подтверждается результатами систематического обзора, объединившего данные 39 исследований (939 пациентов). В результате анализа было выяснено, что у пациентов с ЯК, которые

Таблица 3. Особенности пероральных препаратов 5-АСК немедленного и замедленного высвобождения

Table 3. Specifics of immediate- and sustained-release oral 5-ASA drugs

Вариант высвобождения действующего вещества Active ingredient release system	Основные коммерческие наименования Major commercial names	Особенности лекарственной формы препарата Dosage form specifics
Немедленное (непродолжительное) высвобождение Immediate (non-extended) release	Салофальк, Асакол, Месакол Salofalk, Asacol, Mesacol	Оболочка данных препаратов растворяется при различных уровнях pH. Таблетки Салофальк покрыты оболочкой, состоящей из Eudragit L — смолы, которая растворяется при pH выше 6,0. Оболочка Асакола состоит из Eudragit S, смолы, которая растворяется при pH выше 7,0. В состав оболочки Месакола входят как Eudragit S, так и Eudragit L. Coating dissolves at variant pH. Salofalk tablets coated with Eudragit L resin dissolving at pH >6.0. Asacol coated with Eudragit S resin dissolving at pH >7.0. Mesacol coating contains both Eudragit S and L
Замедленное (продолжительное) высвобождение Sustained (extended) release	Мезавант (месалазин MMX), Пентаса (таблетки и гранулы), Салофальк (гранулы) Mezavant (MMX mesalazine), Pentasa (tablets and granules), Salofalk (granules)	В Мезаванте реализована технология мультиматриксной системы (Multi Matrix System (MMX)), направленной на замедление высвобождения месалазина и обеспечение доставки активного действующего вещества в толстую кишку. Микрогранулы Пентасы покрыты полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы, высвобождение начинается в двенадцатиперстной кишке и продолжается до дистальных отделов кишечника. Салофальк (гранулы), представляет собой препарат с замедленным высвобождением с оболочкой из Eudragit. Mezavant features the Multi Matrix System (MMX) technology to extend mesalazine release and ensure active ingredient delivery into colon. Pentasa microgranules coated with semi-permeable ethyl cellulose membrane, release commences in duodenum and continues towards distal intestine. Salofalk is sustained-release Eudragit-coated granules.

находятся в фазе ремиссии, концентрация 5-АСК в слизистой оболочке выше, чем у тех, кто находится в фазе обострения заболевания. При этом концентрация 5-АСК в фекалиях не была ассоциирована с активностью заболевания, а только лишь с принимаемой дозой препарата [11]. В этой связи представляется важным, что среди всех пероральных препаратов месалазина, зарегистрированных на территории РФ, именно у препарата Мезавант в инструкции отражены наибольшие возможные максимальные дозировки (4,8 г), что дает практическому врачу шанс максимально использовать возможности терапии препаратами 5-АСК до подключения к терапии других групп препаратов. При этом большая дозировка препарата в одной таблетке (1200 мг) позволяет назначать большие дозы не в ущерб комплаенса пациента: препараты с дозировкой 400–500 мг в таких случаях назначают в количестве до 10–12 таблеток в день, что зачастую оказывается достаточно важным фактором низкой приверженности пациентов к терапии препаратами 5-АСК. В одном из исследований было показано, что получающие Мезавант пациенты продемонстрировали наибольшую степень сохранения приверженности к терапии по сравнению с другими препаратами 5-АСК в течение года наблюдения, причем данная тенденция касалась следования назначениям врача как в отношении ежедневного приема препарата, так и в отношении продолжительности курса назначенной терапии [12]. Высокая доза действующего 5-АСК в единице препарата — один из важных факторов повышения приверженности пациента к терапии [13].

В контексте рутинного использования пероральных препаратов 5-АСК при ЯК важной терапевтической задачей является максимальное использование возможностей базисной терапии с помощью 5-АСК, по возможности без подключения к лечению других групп лекарственных препаратов базисной терапии ЯК, поскольку такая смена терапевтической тактики с использованием системных глюкокортикоидов и иммуносупрессоров требует радикального изменения режима наблюдения пациента и чревата относительно частым развитием побочных эффектов. Следует отметить, что хотя при левостороннем и тотальном поражении толстой кишки рекомендовано использование комбинации пероральных и ректальных препаратов 5-АСК, но на практике зачастую пациенты рассматривают терапию ректальными формами как курсовую вследствие особенностей использования местной формы препарата. В подобной нежелательной ситуации Мезавант, создающий высокую концентрацию действующего вещества в слизистой оболочке толстой кишки, с большой вероятностью позволит сохранить достигнутые терапевтические цели комбинированной терапии пероральными и ректальными формами 5-АСК. Мезавант, возможно, позволит добиться большего успеха в лечении пациентов с ЯК при непереносимости или невозможности

использования ректальных форм 5-АСК по каким-либо другим причинам.

В этой связи оценить клиническую эффективность Мезаванта в отношении поражения дистальных отделов толстой кишки во многом позволяют опубликованные в 2018 году результаты ретроспективного исследования, проведенного А. Cuomo et al. [14]. В данное исследование были включены 116 амбулаторных пациентов с ЯК, которые получали 2 схемы лечения: месалазин ММХ 1,2 г в день в комбинации со свечами с месалазином в течение 8 ± 2 недель с последующим использованием комбинации месалазина ММХ 1,2 г в день и свечей по 1 г через день, и месалазин в суппозиториях по 1 г в день в течение 8 ± 2 недель с последующим использованием только свечей по 1 г через день. То есть различие между группами заключалось только в постоянном использовании перорального месалазина ММХ в минимальной дозировке 1,2 г в день. Через 2 месяца наблюдения было проведено сравнение доли пациентов, достигнувших клинической ремиссии (84 % в группе месалазина ММХ и 80 % в группе монотерапии ректальным месалазином), но при эндоскопической оценке через 6 месяцев было обнаружено, что использование месалазина ММХ позволило статистически значимо снизить риск проксимального распространения воспалительного процесса в толстой кишке (отношение шансов 2,87, 95 % ДИ 1,09–7,53).

Также большой интерес для оценки возможностей месалазина ММХ представляет российское исследование, результаты которого были опубликованы в 2021 году [15]. В данное исследование были включены пациенты с левосторонним и тотальным колитами среднетяжелого течения которые получали терапию 5-АСК в двух схемах: первая группа получала монотерапию месалазином ММХ в дозе 4,8 г в день (40 пациентов), вторая группа — комбинированную терапию месалазином ММХ и ректальными формами месалазина (46 пациентов). Через 12 недель наблюдения в группе монотерапии месалазином ММХ у 54,3 % пациентов была достигнута клиническая ремиссия, у 45,7 % — клинико-эндоскопическая ремиссия, а в группе комбинированной терапии данные цифры составили 57,1 и 42,9 % соответственно. Через 52 недели в группе монотерапии месалазином ММХ доля пациентов, достигших клинической ремиссии, составила 85,0 %, в группе комбинированной терапии — 86,9 %. Статистически значимых различий между группами по частоте достижения ремиссии как на 12-й, так и на 52-й неделе обнаружено не было. Таким образом, по результатам данного исследования длительная непрерывная монотерапия месалазином ММХ в дозе 4,8 г в день по эффективности не уступала комбинированной терапии с использованием пероральной и ректальной формы месалазина.

Так как базисная терапия препаратами 5-АСК должна быть непрерывной в течение многих лет,

Таблица 4. Сравнительная стоимость лечения различными формами месалазина на основании средних цен государственных закупок в 2020 году

Table 4. Comparative treatment costs of different mesalazine forms based on average public procurement prices 2020

Торговое наименование препарата Trade name	Дозировка, мг Dosage, mg	Затраты на индукцию / поддержание ремиссии, относительные единицы Cost of remission induction/maintenance, relative units
Пентаса, гранулы Pentasa granules	1000	6,0
Салофальк, гранулы Salofalk granules	500	4,8
Салофальк, гранулы Salofalk granules	1000	4,6
Мезавант Mezavant	1200	3,4
Пентаса, гранулы Pentasa granules	2000	3,3
Пентаса Pentasa	500	1,9
Салофальк Salofalk	500	1,2
Месакол Mesacol	400	1,1
Кансалазин Cansalazine	500	1,0

для пациента немаловажными являются и экономические аспекты. В таблице 4 приведена сравнительная стоимость затрат на приобретение пероральных препаратов 5-АСК для обеспечения индукции или поддержания ремиссии. В таблице за единицу (категория сравнения) взята стоимость терапии препаратом, имеющим наименьшую цену. В затратах на лечение учтены как стоимость самого препарата, так и суточная дозировка используемой лекарственной формы препарата для индукции и поддержания ремиссии, на основании действующих клинических рекомендаций.

Как видно из представленных данных, по сравнению с наименее дорогостоящим вариантом терапии (Кансалазин) среди препаратов с пролонгированным высвобождением действующего вещества Мезавант, наряду с Пентасой, имеет наименьшую относительную стоимость.

Заключение

Таким образом, лекарственная форма месалазина ММХ может быть рассмотрена как одна из наиболее эффективных пероральных форм 5-АСК из числа используемых в настоящее время.

Прежде всего Мезавант за счет специфики механизма высвобождения действующего вещества создает достаточную концентрацию 5-АСК в слизистой оболочке не только проксимальных, но и дистальных отделов толстой кишки, что имеет ключевое клиническое значение при всех вариантах

поражения толстой кишки при ЯК — от проктита до тотального колита.

Наибольшее клиническое значение для рутинной амбулаторной врачебной практики имеет свойство монотерапии Мезавантом не уступать в эффективности комбинированной терапии с использованием пероральных и ректальных форм 5-АСК. Приведенные выше результаты исследования 5-АСК в амбулаторной практике продемонстрировали применение монотерапии пероральными препаратами 5-АСК при проктите, левостороннем и тотальном колитах в 27, 35 и 56 % случаев соответственно, несмотря на то что действующие рекомендации при проктите требуют использования ректальных форм 5-АСК, а в остальных двух случаях — назначения комбинированной терапии пероральными и ректальными формами 5-АСК. Именно в данном контексте, с учетом высокой вероятности ситуации, когда пациент по какой-либо причине не имеет приверженности к ректальным формам 5-АСК, месалазин ММХ позволит создать достаточную концентрацию действующего вещества в дистальных отделах толстой кишки, снижая риск рецидива и вероятность проксимального распространения воспалительного процесса в толстой кишке.

В ряду пероральных препаратов 5-АСК Мезавант согласно инструкции по применению имеет наибольшую допустимую дозировку (4,8 г в сутки), которая, с одной стороны, позволяет врачу максимально использовать ресурс терапии

5-АСК и отсрочить назначение препаратов следующей линии — глюкокортикоидов и иммуносупрессоров, а с другой стороны, позволяет создать высокие концентрации действующего вещества в слизистой оболочке толстой кишки, что приводит к лучшим клиническим, эндоскопическим и гистологическим результатам и обеспечивает более высокое качество жизни пациентов с ЯК [16]. При этом высокая концентрация действующего вещества в одной таблетке (1200 мг) сокращает число приемов препарата и обеспечивает лучшую приверженность к терапии как в отношении ежедневного приема препарата, так и в отношении

длительности терапии. Немаловажным фактором приверженности пациента к терапии служит экономическая составляющая, Мезавант является одним из наименее дорогостоящих вариантов среди лекарственных форм 5-АСК с пролонгированным высвобождением.

Таким образом, по совокупности фармакологических, клинических, экономических аспектов и по результатам проведенных в течение последних десятилетий исследований месалазин ММХ (Мезавант) можно рассматривать как один из препаратов выбора для индукции и поддержания ремиссии при ЯК в рутинной клинической практике.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2015;1:48–65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2015;1:48–65 (In Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019;18(4):7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Coloproctology. 2019;18(4):7–36 (In Russ.).]
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., Бакулин И.Г., Бордин Д.С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;139(3):4–12. [Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeeva N.A., Bakulin I.G., Bordin D.S. Epidemiology of chronic inflammatory bowel diseases. Yesterday, today, tomorrow. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;139(3):4–12 (in Russ.).]
- Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017;11(7):769–84.
- Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита. University Therapeutic Journal. 2021;1:58–70. [Shchukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. University Therapeutic Journal. 2021;1:58–70 (In Russ.).]
- Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Галагудза М.М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6):29–39. [Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Fominikh Yu.A., Galagudza M.M. Features of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg and peculiarities of basic therapy in the regional healthcare system: cross-sectional study results. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;190(6):29–39 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-29-39]
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Барановский А.Ю., Валуйских Е.Ю. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–63. [Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeyeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovskiy A.Yu., Valuysskiy E.Yu., et al. Social-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(5):445–63 (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463]
- Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В., и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2018;28(3):54–62. [Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O., Belousova Y.A., Chashkova Y.Yu., Lakhin A.V., et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(3):54–62 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62]
- Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. Медицинский совет. 2017;15:44–50. [Shapina M.V., Khalif I.L. The use of 5-aminosalicylic acid preparations for the treatment of ulcerative colitis in various dosage regimens. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017;15:44–50 (In Russ.).]
- Tenjarla S., Abinusawa A. In-vitro characterization of 5-aminosalicylic acid release from MMX mesalamine tablets and determination of tablet coating thickness. Adv Ther. 2011;28(1):62–72. DOI: 10.1007/s12325-010-0087-5
- Van de Meeberg M.M., Schultheiss J.P., Oldenburg B., Fidder H.H., Huitema A.D. Does the 5-aminosalicylate concentration correlate with the efficacy of oral 5-aminosalicylate and predict response in patients with inflammatory bowel disease? A Systematic Review. Digestion. 2020;101(3):245–61. DOI: 10.1159/000499331
- Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. BMC Gastroenterol. 2013;13:23. DOI: 10.1186/1471-230X-13-23
- Malayandi R., Kondamudi P.K., Ruby P.K., Aggarwal D. Biopharmaceutical considerations and characterizations in development of colon targeted dosage forms for inflammatory bowel disease. Drug Delivery and Translational Research. 2013;4(2):187–202. DOI: 10.1007/s13346-013-0185-4

14. *Cuomo A., Sgambato D., D'Auria M.V., Miranda A., Ferrante E., Romano M.* Multi Matrix System Mesalazine Plus Rectal Mesalazine in the Treatment of Mild to Moderately Active Ulcerative Proctitis. *Dig Dis.* 2018;36(2):130–5. DOI: 10.1159/000485614
15. *Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А.* Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ. Медицинский совет. 2021;(5):113–23. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123. [*Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A.* Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine therapy for moderate ulcerative colitis. *Medit-skiy sovet = Medical Council.* 2021;(5):113–23 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123
16. *Yarlas A., Willian M.K., Nag A.* The impact of clinical symptoms and endoscopic and histologic disease activity on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis following treatment with multimatrix mesalazine. *Qual Life Res.* 2021;30(7):1925–38. DOI: 10.1007/s11136-021-02787-4

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Иванов Сергей Витальевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; .
Контактная информация: ivanov.sv@mail.ru;
197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Фоминых Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».
Контактная информация: jaf@mail.ru;
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Information about the authors

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Intermediate Therapy named after Prof. V.A. Waldman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Prof., Chair of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6/8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Sergei V. Ivanov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy named after Prof. V.A. Waldman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Contact information: ivanov.sv@mail.ru;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6/8.
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Intermediate Therapy named after Prof. V.A. Waldman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.
Contact information: jaf@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6/8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Поступила: 03.11.2021 Принята: 01.12.2021 Опубликовано: 29.12.2021
Submitted: 03.11.2021 Accepted: 01.12.2021 Published: 29.12.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Reassessment of disease severity routine laboratory tests in the COVID-19 infection

Aleksandr A. Simushev¹, Evgeniya Yu. Medvedeva², Yuliya O. Shulpekova^{2,*},
Manana R. Skhirtladze², Vladimir M. Nechaev², Irina R. Popova², Vladimir T. Ivashkin²

¹ National Research University "Moscow Power Engineering Institute", Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Introduction. Publications demonstrate some limitations of National Early Warning Score 2 (NEWS-2) accuracy in assessment on coronavirus infection severity. The purpose of this study was to determine the value of the patient's age and routine laboratory parameters in the assessment of patient's general condition in coronavirus pneumonia and their relation to NEWS-2 scale parameters.

Materials and methods. 50 case reports of patients with COVID-19 infection observed in the Sechenov University in January–March 2021 were analyzed. 34 % of patients were males aged 31 to 89 years (average age 55 years) and 66 % — females aged 40 to 91 (mean age 63). The diagnosis of pneumonia was confirmed by computed tomography. NEWS-2 scale total score was assessed.

Results. According to the physician's subjective assessment the condition was significantly more often assessed as moderate and severe. There was only a weak correlation between the blood oxygen saturation and the total NEWS-2 score ($r = 0.165$, $\alpha = 0.1$). We found a mild correlation ($r = 0.341$, $\alpha = 0.1$) between the patient's age and NEWS-2 score. Among the most significantly interrelated parameters were age, neutrophil count, serum creatinine, CRP, fibrinogen level. Seven interrelated parameters (age, body temperature, blood oxygen saturation, the neutrophils count, creatinine, CRP, fibrinogen), for which a reliable relation with other tests has been shown, were assigned with its special index according to their contribution to the assessment of the overall condition severity. An aggregated score (criterion X) was proposed for assessment of disease severity according to equation. The proportions of mild, moderate, and severe cases according to criterion X were 12 %, 64 % and 24 %.

Conclusion. The preliminary results obtained in the study emphasize the importance of routine laboratory tests in assessment of coronavirus infection severity. An evident discrepancy between NEWS-2 score and X criterion may be very important for practice.

Keywords: COVID-19 infection, NEWS-2 scale, routine laboratory tests

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

For citation: Simushev A.A., Medvedeva E.Yu., Shulpekova Yu.O., Skhirtladze M.N., Nechaev V.M., Popova I.R., Ivashkin V.T. Reassessment of disease severity routine laboratory tests in the COVID-19 infection. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):16–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-16-22>

Пересмотр значения рутинных лабораторных параметров в оценке тяжести течения инфекции COVID-19

А.А. Симушев¹, Е.Ю. Медведева², Ю.О. Шулпекова^{2,*}, М.Р. Схиртладзе², В.М. Нечаев², И.Р. Попова²,
В.Т. Ивашкин²

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Московский энергетический институт», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель. Из литературы известны определенные ограничения точности протокола оценки тяжести состояния пациента (National Early Warning Score 2 (NEWS-2)) в оценке тяжести коронавирусной инфекции. Целью данного исследования было определить значение возраста пациента и рутинных лабораторных параметров в оценке общего состояния пациента при коронавирусной пневмонии и их связь с параметрами шкалы NEWS-2.

Материалы и методы. Проанализировано 50 историй болезни пациентов с инфекцией COVID-19, наблюдавшихся в Сеченовском Университете в январе — марте 2021 г. Из них 34 % пациентов составили мужчины в возрасте от 31 до 89 лет (средний возраст 55 лет), и 66 % — женщины в возрасте от 40 до 91 года (средний возраст 63 года). Диагноз пневмонии был подтвержден с помощью компьютерной томографии. Оценивался общий балл по шкале NEWS-2.

Результаты. По субъективной оценке врача, состояние значительно чаще оценивалось как умеренное и тяжелое. Наблюдалась лишь слабая корреляция между насыщением крови кислородом и общим баллом NEWS-2 ($r = 0,165$, $\alpha = 0,1$). Мы обнаружили слабую корреляцию ($r = 0,341$, $\alpha = 0,1$) между возрастом пациента и оценкой NEWS-2. Среди наиболее значимо взаимосвязанных параметров были возраст, количество нейтрофилов, уровни сывороточного креатинина, С-реактивного белка (CRP) и фибриногена. Было отобрано семь взаимосвязанных параметров: возраст, температура тела, насыщение крови кислородом, количество нейтрофилов, уровни креатинина, CRP и фибриногена, для которых была показана достоверная связь с другими тестами, и каждому был присвоен свой специальный индекс в соответствии с вкладом в оценку общей тяжести состояния. Для оценки тяжести заболевания был предложен агрегированный балл (критерий X) с расчетным уравнением. Доля легких, умеренных и тяжелых случаев по критерию X составила 12, 64 и 24 %.

Выводы. Полученные в исследовании предварительные результаты подчеркивают важность рутинных лабораторных тестов в оценке тяжести коронавирусной инфекции. Явное несоответствие между оценкой NEWS-2 и критерием X может иметь большое практическое значение.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, шкала NEWS-2, рутинные лабораторные параметры

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Симушев А.А., Медведева Е.Ю., Шульпекова Ю.О., Схиртладзе М.Р., Нечаев В.М., Попова И.Р., Ивашкин В.Т. Пересмотр значения рутинных лабораторных параметров в оценке тяжести течения инфекции COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):16–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-16-22>

Introduction

Medical prognostic scales are widely used in everyday practice providing an optimal assessment of disease severity and prognosis [1, 2]. As examples, APACHE III and SAPS II integrating a number of important homeostatic parameters (body temperature, blood pressure, oxygen blood saturation, etc.) are traditionally used as universal scales in acute and chronic illnesses [1, 2].

The National Early Warning Score 2 (NEWS-2) protocol has been introduced not so long ago for dynamic assessment of the patient condition to define the need in additional investigations and transferring to the intensive care unit. This scale comprises 8 most important clinical parameters: body temperature, systolic blood pressure, heart rate and respiratory movements per minute, oxygen saturation according to pulse oximetry data, the need for oxygen support, and the changes in consciousness (Table 1) [3].

In low total NEWS-2 score (1–4) clinicians need to decide if closer monitoring or escalation of care is needed. In median score (5–6) or any single score of 3 an urgent review by skilled medical personnel is strictly recommended. And in a high score (≥ 7) emergency assessment by a clinical team/critical care team should be done [3].

The NEWS-2 scale seems to be a simple and convenient screening tool, especially valuable at the stage of patient's triage in conditions of high workload of the doctor.

Total NEWS-2 score ≥ 5 predicts a severe complication in the nearest future with a sensitivity of 0.98 (95 % CI 0.96–1.00) and a specificity of 0.28 (0.21–0.35). The positive predictive value of NEWS-2 total score ≥ 5 has is 0.53 (0.47–0.59), while the negative predictive value is so high as 0.96 (0.90–1.00). Hence, the negative predictive value of NEWS-2 score ≥ 5 is the most valuable feature of this scale in clinical practice [3].

NEWS-2 was proposed for assessment of COVID-19 infection severity. The fact of COVID-19 infection is not included with the total score, but it is reasonable to indicate it on a separate line for the scientific purpose [4]. Publications concerning the experience of NEWS-2 application in coronavirus infection have demonstrated some limitations of its accuracy. In fact, the severity of the patient's condition and the effectiveness of treatment are not strictly interrelated with the acute pathophysiological abnormalities recorded by NEWS-2 [4–7]. Probably, individual adaptive response depending on age, duration of the infection before admission, concomitant diseases and medications can affect the informative value of NEWS-2. Critical analysis by English researchers underlines such a shortcoming as an assessment of the oxygen demand as “yes” or “no” answer [6]. The authors emphasize the risk of dramatic complications in patients with progressing hypoxia if medical personnel is not adequately educated in this problem. The paper proposes a special algorithm for oxygen demand assessment [6].

Another article discusses the scenarios of coronavirus pneumonia emphasizing their “impressive uniformity” – from “silent” hypoxemia to severe shortness of breath [7]. The significant fluctuations in blood carbon dioxide may be explained in particular by the disturbed tissue vascular regulatory response. The concomitant diseases and the time elapsed from the COVID-19-infection onset may also play a significant role [7]. Great variability in “physiological reserve” in coronavirus infection substantiates reassessment of NEWS-2 accuracy and the value of other routine parameters [5].

The purpose of this study was to determine the value of the patient's age and routine laboratory parameters in the assessment of patient's general condition in coronavirus pneumonia and their relation to NEWS-2 scale parameters.

Table 1. The NEWS-2 scale

Таблица 1. Оценка по шкале NEWS-2

Physiological parameter Физиологический параметр	Score Оценка						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiratory rate (per min) Частота дыхания (в мин)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
Sat O ₂ , %	≤91	92–93	94–95	≥96			
Oxygen support Кислородная поддержка		Yes Да		No Нет			
Systolic blood pressure (mm Hg) Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse rate (per min) Частота пульса (в мин)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness Сознание				Alert Сохраненное сознание			CVPU (confusion, voice, pain, unresponsive) CVPU (спутанность сознания, голос, боль, отсутствие реакции)
Body temperature (°C) Температура тела (°C)	≤35,0		35,1–36,0	36,1–38,0	38,1–39,0	≥39,1	

Materials and methods

50 case reports of patients with COVID-19 infection observed at the University Clinical Hospital N 2 of the Sechenov University in January–March 2021 were analyzed. 17 (34 %) of patients were males aged 31 to 89 years (average age 55 years) and 33 (66 %) females aged 40 to 91 (mean age 63).

All the patients were examined according to the medical insurance standards recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation for COVID-19 infection and coronavirus pneumonia. Recommended laboratory tests were performed with the 3–5 days intervals. The diagnosis of pneumonia was confirmed by computed tomography, and COVID-19 infection was confirmed by PCR in a throat swab. At the time of admission and during the observation, the NEWS-2 scale total score was assessed.

49 patients were diagnosed with COVID-19 infection with polysegmental pneumonia of variable severity (41 – bilateral and 8 – unilateral pneumonia). In 1 case of bilateral pneumonia, COVID-19 infection was not confirmed by PCR results. Among the concomitant diseases were coronary disease ($n = 11$, 22 %), arterial hypertension ($n = 21$, 42 %), arrhythmia ($n = 6$, 12 %), dyscirculatory encephalopathy ($n = 2$, 4 %), aortic aneurism ($n = 2$, 4 %), Clostridium difficile-infection ($n = 5$, 10 %), diabetes

mellitus 2 type ($n = 4$, 8 %), malignancy ($n = 3$, 6 %), obesity ($n = 14$, 28 %), chronic bronchitis ($n = 1$, 2 %), hypothyroidism ($n = 2$, 4 %), uncomplicated gallstone disease ($n = 4$, 8 %), uncomplicated urolithiasis ($n = 4$, 8 %), peptic ulcer ($n = 9$, 18 %), iron-deficient anemia ($n = 1$, 2 %).

Figure 1 shows the patients distribution by the disease severity at the time of admission according to the subjective physician (routine) assessment based on traditional clinical parameters (body temperature, state of consciousness, severity of intoxication, degree of lung injury, respiratory rate, heart rate) and laboratory data, as well as according to the NEWS-2 scale. The figure demonstrates that these two approaches (the subjective assessment and NEWS-2 score) may give different results. According to the physician's subjective assessment, the condition was significantly more often assessed as moderate and severe, while the NEWS-2 scale showed a higher proportion of mild cases.

To clarify the mechanism of such a discrepancy, a correlation analysis of some NEWS-2 parameters (heart rate, patient's body temperature, blood oxygen saturation according to pulse oximetry) and also patient's age with total NEWS-2 score was carried out. The table 2 represents the most important results. Although heart rate and body temperature are the important components of NEWS-2 total score, they apparently are not closely related to the total

result. There was only a weak correlation between the blood oxygen saturation and the total NEWS-2 score (correlation coefficient $r = 0.165$, $\alpha = 0.1$). We found a mild correlation ($r = 0.341$, $\alpha = 0.1$) between the patient's age and the total NEWS-2 score, although age is not included into the scale.

It is well known the severity of inflammation and damage is also characterized by laboratory tests: white blood cell count and formula, erythrocyte sedimentation rate, serum concentration of C-reactive protein (CRP), fibrinogen, potassium, sodium, alanine (ALT) and aspartic (AST) transaminases, glucose. These parameters are available for any medical institution and are easily reproducible. In this study, we didn't find any significant correlation of these tests with total NEWS-2 scale excepting neutrophil count ($r = 0.186$, $p < 0.05$).

Because of laboratory deviations usually should be assessed as an integral system, correlation analysis was carried out between different tests, before the beginning of anti-inflammatory therapy.

Among the most significantly interrelated parameters were patient's age, neutrophil count, serum creatinine, CRP and fibrinogen level (Table 3). These parameters are routinely used for assessment of

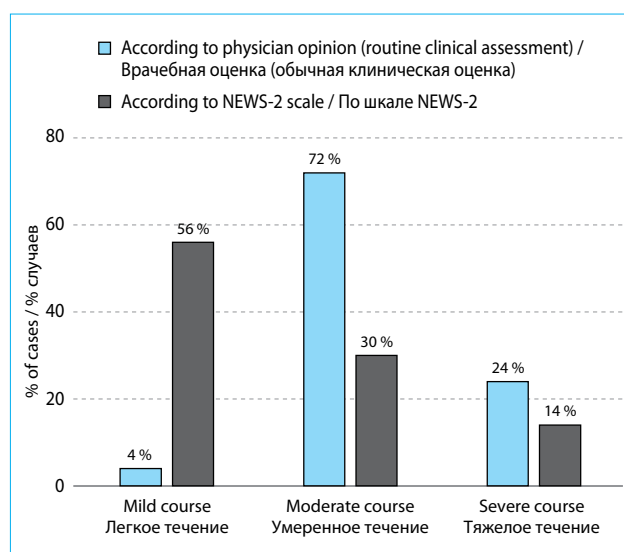


Fig. 1. Patient's distribution by the disease severity according to generally accepted clinical criteria and according to the NEWS-2 scale

Рис. 1. Распределение пациентов по тяжести заболевания в соответствии с общепринятыми клиническими критериями и по шкале NEWS-2

Table 2. The results of the correlation analysis between the total NEWS-2 score and some important clinical parameters

Таблица 2. Корреляция между общим баллом по шкале NEWS-2 и избранными базовыми клиническими параметрами

Parameter for correlation analysis with total NEWS-2 score Параметр для анализа корреляции с общим баллом NEWS-2	Correlation coefficient, r Коэффициент корреляции, r	Correlation significance, p Значимость корреляции, p
Heart rate Частота сердечных сокращений	0.057	>0.05
Body temperature Температура тела	0.040	>0.05
Blood oxygen saturation Насыщение крови кислородом	-0.167	<0.05
Patient age Возраст пациента	0.341	<0.05

Table 3. The results of correlation analysis of laboratory parameters

Таблица 3. Корреляция между лабораторными параметрами

Parameters for correlation analysis Параметры для анализа корреляции	Correlation coefficient, r Коэффициент корреляции, r	Correlation significance, p Значимость корреляции, p
Neutrophils count and serum CRP level Число нейтрофилов и уровень сывороточного С-реактивного белка	0.347	<0.05
Patient age and serum creatinine level Возраст пациента и уровень сывороточного креатинина	0.258	<0.05
White blood cell count and serum fibrinogen level Число лейкоцитов и уровень сывороточного фибриногена	0.415	<0.05
Neutrophils count and serum fibrinogen level Число нейтрофилов и уровень сывороточного фибриногена	0.599	<0.05

Table 4. The indices (“relative weight”) of estimated laboratory parameters

Таблица 4. Индексы «относительного веса» оцениваемых лабораторных параметров

Parameter Параметр	Age (A) Возраст (A)	Body temperature (T) Температура тела (T)	SatO ₂ (S)	Neutrophil count (N) Число нейтрофилов (N)	Creatinine (Cr) Креатинин (Cr)	CRP (C)	Fibrinogen (F) Фибриноген (F)
Correlation with NEWS-2 (<i>r</i>) Корреляция с NEWS-2 (<i>r</i>)	0.34	0.04	−0.17	0.186	NS	NS	NS
Index Индекс	16	6	8	13	16	26	15
Correlation with X (<i>r</i>) Корреляция с X (<i>r</i>)	0.37	0.23	−0.37	0.42	0.31	0.96	0.64

disease severity and are recommended as important markers in national guidelines for diagnostics and management of coronavirus infection [8].

On the next step, each of the clinical and laboratory parameters, for which a reliable relation with other tests has been shown, was assigned with its own special index. The index reflected the relative contribution (or “relative weight”) of this parameter in the integral score of disease severity and was calculated in proportion to the corresponding *r* and then empirically adjusted according to routine clinical assessment (provided that the sum of all indices should be 100).

Seven most closely interrelated parameters were selected: age, body temperature, blood oxygen saturation according to the results of pulse oximetry, the neutrophils count, creatinine, CRP, fibrinogen. The correspondent indices are presented in the Table 4.

Based on represented indices, an aggregated score (*criterion X*) was proposed for assessment of disease severity:

$$X = 0.01 \cdot (16A + 6T + 8S + 13N + 16Cr + 26C + 15F).$$

Comment: X is the number of calculated points characterizing the severity of the patient's condition; coefficient 0.01 was introduced to reduce the rank (the total sum of estimated indices is accepted to be 100); the values of indices and the names of estimated parameters are represented in brackets (A – age, T – body temperature, S – blood oxygen saturation, N – neutrophils, Cr – creatinine C – CRP, F – fibrinogen).

In the studied group of patients X criterion ranged from 36 to 106. Matching X *criterion* for each case according to the physician's subjective assessment of the disease severity, the following intervals were found: X *criterion* score ≤40 indicates a mild form of the disease; 41 ≤ X ≤ 63 indicates a moderate severity; X > 63 – a severe form of the disease. According to this, the severity of 50 cases analysed in the study might be assessed as mild in 6 (12 %), moderately severe in 32 (64 %), and severe in 12 (24 %) cases (Fig. 2).

Discussion

Any of prognostic scale helps to assess the patient's condition only with some approximation. In this study we noted the significant discrepancies in COVID-19 infection severity assessment according to subjective physician assessment and according to NEWS-2 scale (Fig. 2). This fact seems to be the most important in cases of coronavirus pneumonia which is characterized by highly dynamic pathophysiological changes with impaired vascular response especially in patients in advanced age, having concomitant pathologies and longer duration of disease. Other authors also underline the insufficient reliability of NEWS-2 scale for nearest prognosis in COVID-19 infection [4–7].

The proportions of mild, moderate, and severe cases according to NEWS-2 were 56 %, 30 % and

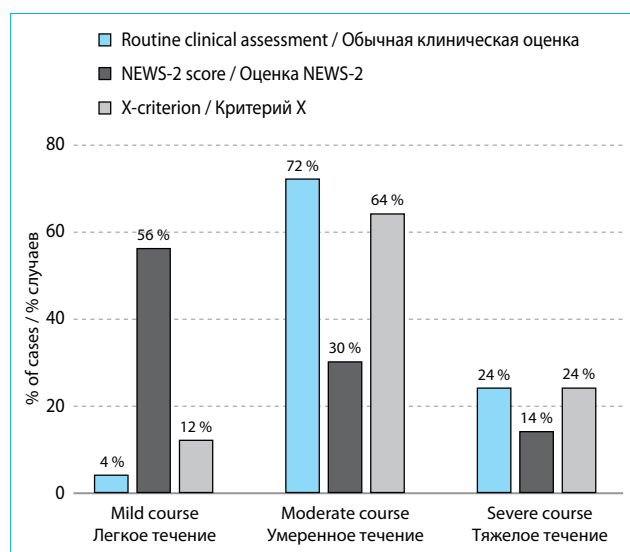


Fig. 2. Distribution of analyzed cases of COVID-19 infection according to disease severity by routine clinical assessment, NEWS-2 rating scale and the X criterion

Рис. 2. Распределение изученных случаев инфекции COVID-19 по тяжести заболевания при обычной клинической оценке, по шкале NEWS-2 и критерию X

14 %, respectively, versus 12 %, 64 % and 24 % according to criterion X (Fig. 2). Thus, it may be concluded NEWS-2 in some degree may ‘underestimate’ the severity of coronavirus pneumonia. At the same time, this fact may be not so critical as far as the negative predictive value is most valuable in NEWS-2. The absence of reliable relationship between classical serum inflammatory parameters and NEWS-2 score in our study may be explained by the limited group size and wide reference range of some NEWS-2 constituents in (e.g., heart rate, blood oxygen saturation).

The critical assessment of NEWS-2 in coronavirus pneumonia moved us to match the relative significance of routine inflammatory parameters which are traditionally used for assessment of severity of acute illnesses. Laboratory parameters are objective, sensitive, easily reproducible, and accessible to most medical institutions. The close interrelations of different test help to characterize them as an integral system that may be considered as a great advantage of such approach.

We tried to combine by equation seven clinical and laboratory parameters showing the closest interrelation in the investigated group. One of the most significant parameters was the patient’s age which demonstrated the highest correlation with NEWS-2 score and also some lab tests (in particularly, creatinine level). Patient’s age is not included in NEWS-2 although this parameter seems to be very important from the point of view of low physiological reserves. Other parameters in our equation are body temperature, blood oxygen saturation, the neutrophils count, creatinine, CRP, fibrinogen. The *criterion X* correlates well enough with the values of parameters estimated in it (Table 4). The most

significant correlations are shown for neutrophils (moderate strength), fibrinogen (mild correlation) and CRP (very close correlation). Apparently, *criterion X* is not applicable to patients with leuko- and neutropenia, and there were no such cases in our sample.

The results of disease severity assessment demonstrates that *criterion X* provides some sort of “average grade” between NEWS-2 score and subjective grade routinely given by physicians (Fig. 2).

Obviously, there may be a need in more profound assessment of the patient’s condition especially in unclear cases. In a cohort study in UK a baseline model of “NEWS-2 + age” was proposed to improve the accuracy of severity of disease assessment. This model had poor-to-moderate discrimination for severe COVID-19 infection at 14 days. The authors raise the question about the introduction of supplemented model adding eight routinely collected blood and physiological parameters (supplemental oxygen flow rate, urea, age, oxygen saturation, C-reactive protein, estimated glomerular filtration rate, neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio) as a screening tool at hospital admission [5].

The preliminary results obtained in our small-sized study also emphasize the importance of laboratory parameters in assessment of coronavirus infection severity. An evident discrepancy between NEWS-2 score and X criterion may be very important for practice. Probably it is due to relative stability of serum parameters in contrast to vital parameters which may be influenced by a large number of labile factors.

In conclusion it may be reasonable to study X criterion more precisely in large cohorts of patients with COVID-19 infection.

References / Литература

1. Шкалы оценки состояния пациента. [Patient assessment scales]. <https://www.airhab.org/sc>.
2. Белялов Ф.И. Использование шкал прогноза в клинической медицине. Русский кардиологический журнал. 2016;12(140):23–7. [Belyalov F.I. Use of prognosis scales in clinical medicine. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2016;12(140):23–7 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-23-27
3. Smith G.B., Redfern O.C., Pimentel M.A., Gerry S., Collins G.S., Malycha J., et al. The National Early Warning Score 2 (NEWS2). Clin Med (Lond). 2019;19(3):260. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-260
4. Baker K.F., Hanrath A.T., Schim van der Loeff I., Kay L.J., Back J., Duncan C.J. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to identify inpatient COVID-19 deterioration: a retrospective analysis. Clin Med (Lond). 2021;21(2):84–9. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0688
5. Carr E., Bendayan R., Bean D., Stammers M., Wang W., Zhang H., et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. BMC Med. 2021;19(1):23. DOI: 10.1186/s12916-020-01893-3
6. Lim N.T., Pan D., Barker J. NEWS2 system requires modification to identify deteriorating patients with COVID-19. Clin Med (Lond). 2020;20(4):e133–4. DOI: 10.7861/clinmed.Let.20.4.6
7. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti F., Brazzi L., Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med. 2020;46(6):1099–102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
8. Ranjeva S., Pinciroli R., Hodell E., Mueller A., Hardin C.C., Thompson B.T., Berra L. Identifying clinical and biochemical phenotypes in acute respiratory distress syndrome secondary to coronavirus disease-2019. E Clinical Medicine. 2021;34:100829. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100829
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 11 (07/05/2021) (In Russ.)]. URL: https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf

Сведения об авторах

Симушев Александр Анатольевич — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры математического и компьютерного моделирования ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Московский энергетический институт».

Контактная информация: Simushev@mail.ru;
111250, г. Москва, Красноказарменная ул., д. 14.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0747-7744>

Медведева Евгения Юрьевна — врач-терапевт, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: medvedeva_e_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7523-5715>

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
19435 г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Нечаев Владимир Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0881-9064>

Схиртладзе Манана Ревазовна — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: skhirtladze_m_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-7771>

Попова Ирина Романовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: popova_i_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9984-0477>

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

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-601>

Information about the authors

Aleksandr A. Simushev — Cand. Sci. (Phys. and Math.), Assoc. Prof. of the department of mathematical and computer modelling of the National Research University "Moscow Power Engineering Institute".

Contact information: Simushev@mail.ru;
111250, Moscow, Krasnokazarmennaya str., 14.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0747-7744>

Evgeniya Yu. Medvedeva — internist, senior laboratory assistant, the Chair of Internal Diseases Propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: medvedeva_e_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7523-5715>

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the department of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Vladimir M. Nechaev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the department of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0881-9064>

Manana R. Skhirtladze — Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: skhirtladze_m_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-7771>

Irina R. Popova — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the department of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: popova_i_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9984-0477>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Expert (gastroenterology), Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str. 1., bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-601>

Поступила: 30.08.2021 Принята: 30.09.2021 Опубликовано: 29.12.2021

Submitted: 30.08.2021 Accepted: 30.09.2021 Published: 29.12.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Развитие синдрома раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Я.Ю. Феклина*, М.Г. Мнацаканян, А.П. Погромов, О.В. Ташчан

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

Цель исследования: провести сравнительный анализ психометрических показателей пациентов с ранее установленным диагнозом синдрома раздраженного кишечника (СРК) и пациентов с симптомами СРК, появившимися спустя 6 и более месяцев после перенесенной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены больные, перенесшие инфекцию COVID-19 более 6 месяцев назад и соответствующие Римским критериям IV пересмотра (2016 г.). Исследуемая группа включала 100 больных с гастроинтестинальными симптомами. Критериям СРК соответствовало 14 больных (группа 1), из них мужчин — 5, женщин — 9. В качестве группы сравнения выбрано 40 больных с верифицированным диагнозом СРК до пандемии COVID-19 (группа 2), в которой мужчин — 12, женщин — 28. Данная информация была взята из базы данных (программа СУБД СИПСИТЕСТ 9.0). Группа контроля включала 50 здоровых респондентов (группа 3), из них 23 мужчины и 27 женщин. Оценивали показатели депрессии по шкале БЭКа, тревоги по опроснику Спилберга — Ханина, а также детские психогении.

Результаты исследования. При статистическом анализе в группе 1 показатели среднего значения личностной и реактивной тревоги составили $43,80 \pm 1,93$ и $46,70 \pm 2,05$ соответственно; среднее значение показателя депрессии — $11,00 \pm 2,27$. Полученные результаты среднего значения в группе 2: личностная тревога — $47,30 \pm 1,46$, реактивная тревога — $50,70 \pm 1,96$, депрессия — $12,85 \pm 1,13$. При анализе детских психогений в группе 1 у 9 (65 %) из 14 больных отмечались положительные ответы хотя бы на один из вопросов, в то время как в группе 2 положительные ответы были у 33 больных (82,5 %). При сравнении двух исследуемых групп не выявлено различий по показателям личностной, реактивной тревоги и депрессии, а также по наличию детских психогений в анамнезе.

Заключение. Новая коронавирусная инфекция приводит к развитию постинфекционного СРК спустя 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, синдром раздраженного кишечника, тревога, депрессия, детские психогении

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Феклина Я.Ю., Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Ташчан О.В. Развитие синдрома раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):23–28. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-23-28>

Irritable Bowel Syndrome Onset after New Coronavirus Infection COVID-19

Iana Yu. Feklina*, Marina G. Mnatsakanyan, Alexander P. Pogromov, Olga V. Tashchyan

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

Aim. A psychometric comparison in patients with previous irritable bowel syndrome (IBS) vs. those with IBS presenting six months or later since COVID-19 infection.

Materials and methods. The study included patients having had COVID-19 infection over 6 months ago and complying with Rome IV criteria (2016). The study cohort was 100 patients with gastrointestinal symptoms. Fourteen patients (cohort 1) complied with the IBS criteria, 5 males and 9 females. A comparison cohort was 40 patients with IBS verified prior to the COVID-19 pandemic (cohort 2), 12 males and 28 females. Data were obtained from the SIPSIT-EST 9.0 DBMS resource. The control cohort comprised 50 healthy respondents (cohort 3), 23 males and 27 females. Depression was scored with the Beck Inventory, anxiety — with Spielberger—Khanin (adapted STAI) questionnaire; childhood psychogeny has also been assessed.

Results. In statistical analysis of cohort 1, mean depression, personality and reactive anxiety scores were 11 ± 2.27 , 43.8 ± 1.93 and 46.7 ± 2.05 , respectively. Mean values in cohort 2: personality anxiety 47.3 ± 1.46 , reactive anxiety 50.7 ± 1.96 and depression 12.85 ± 1.13 . With childhood psychogeny, positive answers to at least one question were

reported in 9 of 14 (65%) patients in cohort 1 and 33 (82.5%) — in cohort 2. No study inter-cohort differences have been observed for personality or reactive anxiety and depression, nor for the history of childhood psychogeny.

Conclusion. The new coronavirus infection entails postinfectious IBS in 6 months after COVID-19.

Keywords: COVID-19, irritable bowel syndrome, anxiety, depression, childhood psychogeny

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

For citation: Feklina Ia.Yu., Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Tashchyan O.V. Irritable Bowel Syndrome Onset after New Coronavirus Infection COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):23–28. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-23-28>

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее распространенным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта. Распространенность СРК в популяции колеблется в пределах 10–15 % [1]. В настоящий момент патофизиология СРК включает в себя микровоспаление слизистой оболочки ЖКТ, нарушение моторики кишечника, изменения в кишечном микробиоме, висцеральную гиперчувствительность, а также психосоциальные факторы.

Одним из факторов развития СРК является ранее перенесенная бактериальная или вирусная инфекция. По данным систематических обзоров доля постинфекционного СРК составляет 9–13 % от общего числа случаев СРК в популяции [2–5]. О влиянии вирусных инфекций на развитие СРК известно мало. Тем не менее описаны случаи развития СРК после норовируса [6]. Как при СРК в целом, так и при постинфекционном СРК имеют значение психоэмоциональные факторы: тревога, депрессия, соматизация и невротизм [2]. Не исключено, что пандемия, вызванная распространением коронавируса SARS-CoV-2, послужит еще одним фактором развития постинфекционного СРК. U.C. Ghoshal et al. обсуждают возможность развития постинфекционного СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции [7].

В отличие от классического СРК, постинфекционный СРК имеет свои особенности. Согласно диагностическим критериям постинфекционного СРК, предложенным Рабочей группой Римского комитета и основанным на Римских критериях IV пересмотра, является обязательным развитие симптомов после разрешения острого инфекционного гастроэнтерита не менее чем через 6 месяцев и отсутствие симптомов СРК до перенесенной инфекции [8].

Вопрос о частоте и степени изменений психоэмоциональной сферы при постинфекционном СРК в отличие от классического СРК мало изучен [2, 3].

Цель исследования: провести сравнительный анализ психометрических показателей пациентов с ранее установленным диагнозом синдрома раздраженного кишечника и пациентов с симптомами СРК, появившимися спустя 6 и более месяцев после перенесенной инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского университета. В исследование включены больные, перенесшие инфекцию COVID-19 более 6 месяцев назад и соответствующие диагностическим критериям постинфекционного СРК (ПИ-СРК). Согласно цели исследования обследовано 100 больных с различными гастроинтестинальными симптомами, перенесших инфекцию COVID-19 более 6 месяцев назад. Критериям ПИ-СРК соответствовало 14 больных. В качестве группы сравнения выбраны 40 больных с верифицированным диагнозом СРК до пандемии COVID-19. Данная информация была взята из базы данных (программа СУБД СИПСИТЕСТ 9.0). Группа контроля включала 50 здоровых респондентов.

Основная группа (группа 1) включала больных с симптомами СРК после перенесенной инфекции COVID-19. В группе представлены 14 больных в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $42,90 \pm 4,42$ года), женщин — 9, мужчин — 5. Клинические варианты СРК представлены: СРК с диареей (СРК-Д) — 7, СРК с запором (СРК-З) — 6, смешанный вариант СРК (СРК-М) — 1. Только у 5 из 14 больных в острый период вирусной инфекции присутствовала диарея (СРК-Д — 3, СРК-З — 1, СРК-М — 1).

Группа сравнения (группа 2) включала больных, у которых диагноз СРК верифицирован до пандемии COVID-19. В группе представлены 40 больных в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $41,80 \pm 2,39$ года), из них женщин — 28, мужчин — 12. Клинические варианты СРК у пациентов были распределены следующим образом: СРК-Д — 19, СРК-З — 6, СРК-М — 15.

Группа контроля (группа 3) представлена 50 пациентами, из них 23 мужчины и 27 женщин в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст $35,50 \pm 13,41$ года). Группу 3 составили лица, не имеющие гастроинтестинальных жалоб. При активном расспросе было выяснено отсутствие боли в животе и нарушений стула на момент исследования и в течение не менее 6 месяцев до него. Данная группа была набрана до пандемии COVID-19.

Для исключения органической патологии в основной группе проводились следующие лабораторные и инструментальные методы обследования: общий и биохимический анализы крови, общий

анализ кала, фекальный кальпротектин, активность эластазы в кале, анализ кала на токсин А и В *Cl. difficile*, а также ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, колоноскопия с биопсией, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией, морфологическое исследование биоптатов.

Психометрическое тестирование проводилось с помощью шкалы депрессии Бэка (Beck Depression Inventory, A.T. Beck), опросника тревоги Спилберга — Ханина (State-Trait Anxiety Inventory — STAI) (в России методика адаптирована Ю.Л. Ханиным, 1976).

Дополнительно проанализированы детские психогении, которым придается большое значение в формировании СРК в дальнейшем. Больным было предложено с помощью полуструктурированного опросника ответить на 9 вопросов (да/нет), касающихся взаимоотношений в семье, наличия конфликтов в семье, гиперопеки и т.д. (табл. 1) [9].

Полученные данные были обработаны параметрическими и непараметрическими методами статпакета Statistica Release 7. Результат считали статистически значимым при $p < 0,05$. Применяли критерий Стьюдента, критерий Манна — Уитни, критерий Фишера и хи-квадрат, тест Колмогорова — Смирнова, критерий Граббса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, тест Лиллиефорса, тест Вальда — Вольфовица.

Результаты исследования

Сравнительный анализ исследуемых групп по гендерному, возрастному составу и по варианту СРК

Проведенный гендерный анализ показал, что в обеих группах в процентном соотношении количество мужчин одинаковое (группа 1 — 35,71 %, группа 2 — 30,00 %). В каждой группе количество женщин преобладало над количеством мужчин более чем в 2 раза. При исследовании гендерного состава с применением точного критерия Фишера отмечены незначимые различия в обеих группах ($p > 0,05$).

Для проверки распределения больных по возрасту в сравниваемых группах были применены тесты Колмогорова — Смирнова, тест Лиллиефорса, а также критерий Граббса и тест Стьюдента. Данный анализ показал, что средний возраст больных в группе 1 ($42,90 \pm 2,39$) незначимо выше, чем в группе 2 ($41,80 \pm 4,42$) ($p > 0,05$). Дополнительное обследование с применением теста Манна — Уитни ($U = 270,5$; $p = 0,85$), а также по тесту Вальда — Вольфовица ($p = 0,86$) и тесту Колмогорова — Смирнова ($p > 0,10$) показало, что различие сравниваемых групп по возрасту незначимо.

При анализе распределения по вариантам СРК отмечено, что СРК-З чаще встречается

Таблица 1. Вопросы анкеты «Детские психогении»

Table 1. Childhood psychogeny questionnaire

Я не люблю вспоминать свое детство I dislike to remember my childhood
Развод родителей Parental divorce
Насилие в семье Home abuse
Алкоголизм родителей Parental alcoholism
Отсутствие эмоционального контакта с близкими No emotional contact in family
Гиперопека Hypercare
Конфликты в семье Home conflict
Отравления в детстве Childhood poisoning
Желудочно-кишечные заболевания в семье Familial gastrointestinal illness
Насильственное кормление в детстве Childhood force-feeding

в группе 1 — 42,86 % ($n = 6$), чем в группе 2 — 15,00 % ($n = 6$). Частота появления больных с СРК-Д почти идентична в группах 1 и 2 — 50,00 % ($n = 7$) и 47,50 % ($n = 19$) соответственно (рис. 1).

Исходя из вышеописанных данных, можно заключить, что группы 1 и 2 практически идентичны по гендерному и возрастному составу. При анализе вариантов СРК в группе 1 значимо реже встречаются больные с СРК-М — 7,14 % ($n = 1$), чем в группе 2 — 37,50 % ($n = 15$). Несмотря на разницу в количестве, сравниваемые группы репрезентативны ($p > 0,05$).

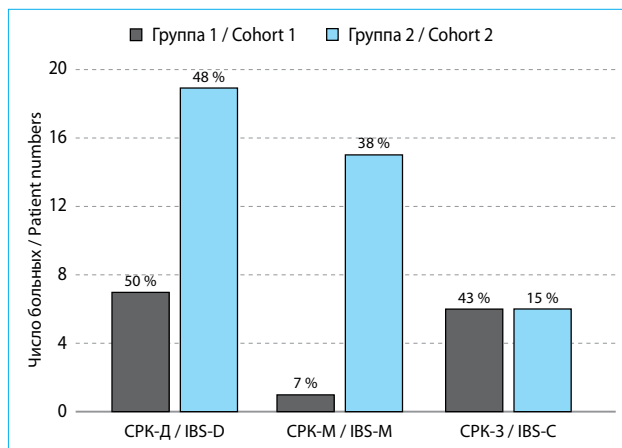


Рис. 1. Сравнительный анализ распределения типов СРК в исследуемых группах

Fig. 1. Comparative IBS type distribution in study cohorts

Сравнительный анализ эмоционально-личностных показателей в исследуемых группах

Показатель тревоги по Спилбергу — Ханину

Личностная

В группе 1 у больных значение медианы составило 43,50, среднее значение — $43,80 \pm 1,93$, при этом максимальный балл в данной группе — 58, минимальный — 35. В группе 2 значение медианы составило 45,50, среднее значение $47,30 \pm 1,46$, максимальный балл — 68, минимальный — 23. При сравнительном анализе этих групп статистически значимых отклонений не отмечено ($p > 0,05$). В группе 3 среднее значение показателя личностной тревоги составило $39,17 \pm 7,67$ (рис. 2а, б).

Реактивная

Анализ показателя реактивной тревоги в группе 1 показал, что медианные и средние значения равны 48,00 и $46,70 \pm 2,05$ соответственно, при этом максимальный балл составил 58, минимальный — 35. В группе 2 показатели медианы и средние значения незначимо больше, чем в группе 1, — 53,50 и $50,70 \pm 1,96$ соответственно, максимальный балл равен 73, минимальный — 20. Сравнительный анализ средних значений исследуемых групп показал статистически незначимые отклонения, ($p > 0,05$) (рис. 3а, б). В группе здоровых среднее значение показателя реактивной тревоги составило $34,75 \pm 8,05$ и было значительно меньше, чем в группах 1 и 2.

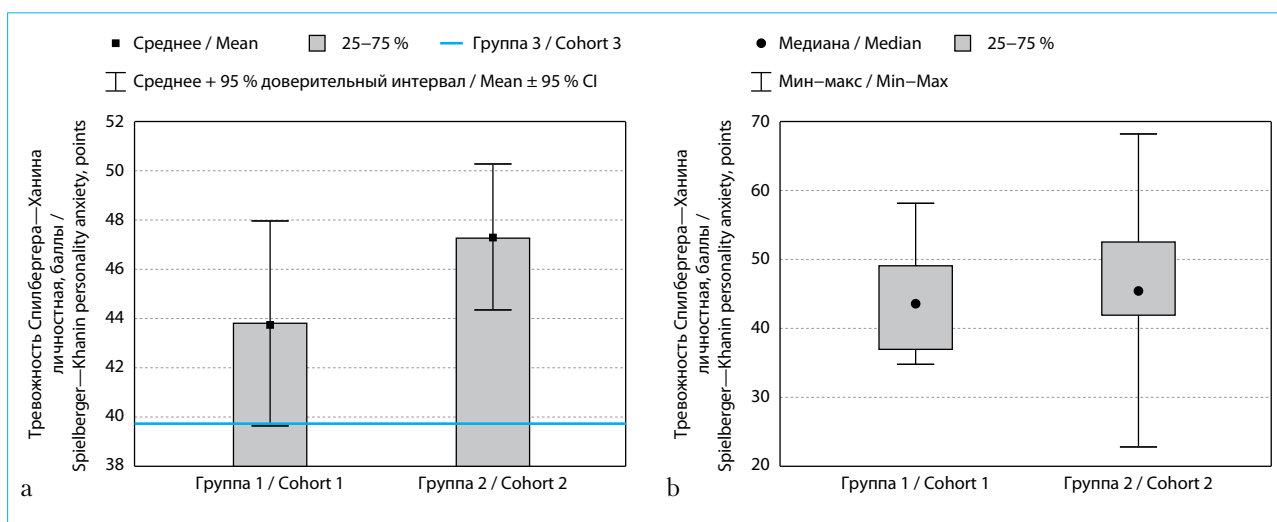


Рис. 2. а — сравнение средних значений личностной тревоги; б — сравнение медианных значений личностной тревоги

Fig. 2. a — comparative mean personality anxiety; b — comparative median personality anxiety

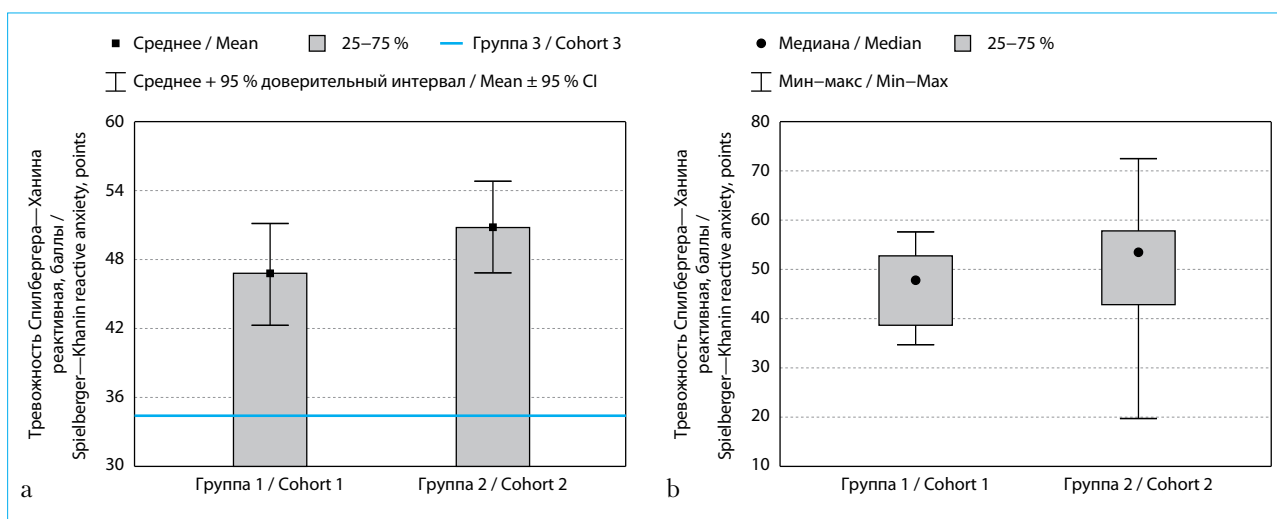


Рис. 3. а — сравнение средних значений реактивной тревоги; б — сравнение медианных значений реактивной тревоги

Fig. 3. a — comparative mean reactive anxiety; b — comparative median reactive anxiety

Анализ показателя депрессии по шкале Бэка

Среднее значение показателя депрессии по шкале Бэка в группе 1 составило $11,00 \pm 2,27$, медиана равна 9,5. Максимальный балл в группе 1 — 29, минимальный — 0. В группе 2 среднее значение показателя депрессии составило $12,85 \pm 1,13$, медиана равна 11. Максимальный балл в группе 2 был 33, минимальный — 4. Сравнительный анализ средних значений показателя депрессии в группах 1 и 2 не выявил статистически значимых отклонений ($p > 0,05$). В группе 3 среднее значение показателя депрессии составило $5,92 \pm 5,81$ и соответствовало отсутствию депрессии.

Детские психогении

Анализ полуструктурированного опросника детских психогений показал, что в обеих группах больных в разных сочетаниях присутствовали те или иные факторы, способствующие их развитию. Так, в группе 1 у 9 (65 %) из 14 больных отмечались положительные ответы хотя бы на один из вопросов, в то время как в группе 2 положительные ответы были у 33 больных (82,5 %).

Таким образом, проведенный нами анализ свидетельствует о том, что в исследуемых группах различий по показателям личностной и реактивной тревоги, депрессии, а также по наличию детских психогений в анамнезе не выявлено.

Обсуждение

Согласно нашим данным из 100 больных с различными гастроинтестинальными симптомами в постковидном периоде постинфекционный СРК диагностирован у 14 больных (14 %). По литературным данным, развитие постинфекционного СРК варьирует в пределах 5,3–13,0 % [6, 7].

Большой интерес вызывают сообщения в литературе о том, что у больных с гастроинтестинальными симптомами (диарея, рвота) в острый период инфекции COVID-19 выше процент развития СРК (7,8 %), чем у пациентов, перенесших COVID-19 без таких симптомов (1,7 %) [7]. По нашим

предварительным данным, подобной закономерности не наблюдалось.

Полученные нами результаты свидетельствуют о преобладании СРК-Д — у 7 из 14 больных (50,0 %); СРК-З установлен у 6 (42,86 %) и СРК-М — у 1 пациента (7,14 %). F. Klem et al. (2017) приводят следующие цифры: СРК-М — 46 %, СРК-Д — 40 % и СРК-З до 15 % [2]. S.P. Dunlop et al. сообщают о СРК-З менее чем в 10 % случаев [10]. Примечательно, что у лиц, перенесших норовирус, преобладающим вариантом постинфекционного СРК является СРК-З [11].

В случае перенесенной новой коронавирусной инфекции данных о распределении вариантов СРК в доступной нам литературе нет.

Согласно C.R. Settanni et al. формирование постинфекционного СРК после перенесенной инфекции COVID-19 связано с собственно вирусом SARS-CoV-2, препаратами для лечения новой коронавирусной инфекции (антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды, противовирусные и биологические препараты) и психологическим стрессом. Эти факторы запускают микровоспаление в кишечнике и приводят к нарушению кишечного микробиома, синдрому повышенной эпителиальной проницаемости, дисфункции эпителиального барьера кишечника, повышению висцеральной гиперчувствительности [12].

Сравнительный анализ частоты и интенсивности психометрических показателей в группах 1 и 2 значимых различий не выявил. Не вызывает сомнения, что пандемия существенно повлияла на повседневный образ жизни каждого человека. Совокупность факторов — самоизоляция, страх перед инфекцией, возможность госпитализации в инфекционный стационар и неизвестный исход заболевания, перенесенная инфекция COVID-19 — сформировала условия для развития постинфекционного СРК.

Следует еще раз подчеркнуть, что приведенные результаты носят предварительный характер, и проблема развития СРК после COVID-19 требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
2. Klem F., Wadhwa A., Prokop L. J., Sundt W. J., Farrugia, G., Camilleri M., et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042–54.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
3. Rusu F., Mocanu L., Dumitraşcu D.L. Phenotypic features of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *Med Pharm Rep*. 2019;92(3):239–45. DOI: 10.15386/MPR-1317
4. Shah E.D., Riddle M.S., Chang C., Pimentel M. Estimating the contribution of acute gastroenteritis to the overall prevalence of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(2):200–4. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.200
5. Card T., Enck P., Barbara G., Boeckxstaens G. E., Santos J., Azpiroz F., et al. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(8):1245–53. DOI: 10.1177/2050640618779923
6. Zanini B., Ricci C., Bandera F., Caselani F., Magni A., Laronga A. M., et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):891–9. DOI: 10.1038/ajg.2012.102
7. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M., Mathur A., Rai S., Akhter M., et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;10.1111/jgh.15717. DOI: 10.1111/jgh.15717

8. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011
9. Мнацаканян М.Г. Синдром раздраженного кишечника: особенности клинического течения, психовегетативного статуса, диагностические критерии и подходы к терапии: дисс. ... докт. мед. наук. М., 2017. [Mnatsakanyan M.G. Irritable bowel syndrome: features of clinical course, psychovegetative status, diagnostic criteria and approaches to therapy: diss. ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2017 (In Russ.).]
10. Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1578–83.
11. Porter C.K., Faix D.J., Shiau D., Espiritu J., Espinosa B.J., Riddle M.S. Postinfectious gastrointestinal disorders following norovirus outbreaks. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):915–22.
12. Settanni C.R., Ianaro G., Ponziani F.R., Bibbò S., Segal J.P., Cammarota G., Gasbarrini A. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021;27(43):7433–45. DOI: 10.3748/wjg.v27.i43.7433

Сведения об авторах

Феклина Яна Юрьевна* — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: janafeklina@gmail.com; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2344-1629>

Мнацаканян Марина Генриковна — доктор медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии; профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mnatsakanyan08@mail.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9337-7453>

Погромов Александр Павлович — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pogromov.alexander@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7426-4055>

Ташян Ольга Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии; ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olgatah1@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-6820>

Information about the authors

Iana Yu. Feklina* — Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: janafeklina@gmail.com; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2344-1629>

Marina G. Mnatsakanyan — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology; Prof., Chair of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: mnatsakanyan08@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9337-7453>

Alexander P. Pogromov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pogromov.alexander@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7426-4055>

Olga V. Tashchyan — Cand. Sci. (Med.), Physician (gastroenterology), Department of Gastroenterology; Research Assistant, Chair of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: olgatah1@rambler.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-6820>

Поступила: 29.11.2021 Принята: 20.12.2021 Опубликовано: 29.12.2021
Submitted: 29.11.2021 Accepted: 20.12.2021 Published: 29.12.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Хромоскопия с применением уксусной кислоты в предварительной диагностике гистологического типа образований толстой кишки при колоноскопии

Н.В. Агейкина^{1,*}, Е.Д. Федоров^{2,3}, П.Г. Мальков³, Т.В. Николайчук¹, Н.А. Олейникова³

¹ Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Красной Пресне», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Цель: повысить эффективность эндоскопической диагностики полипов зубчатого и незубчатого гистологического строения при колоноскопии в режиме реального времени.

Материалы и методы. С сентября 2017 по февраль 2018 г. было выявлено 63 полипа у 51 пациента (мужчин 11, женщин 40, возраст 30–78 лет, средний возраст $52,2 \pm 12,5$ года). Образования найдены во всех отделах толстой кишки, размеры варьировали: 24 (38,1 %) — <5 мм; 31 (49,2 %) — 6–10 мм; 8 (12,7 %) — >10 мм. Установлены макроскопические типы 0–IIa — 44 (69,8 %), 0–Is — 19 (30,2 %). При колоноскопии на идентифицированные полипы распыляли 5 мл 1,5%-уксусной кислоты, затем дополнительно подавали 40 мл воздуха. В течение 2 минут проводили наблюдение за образованиями в режимах белого света и в режиме узкого спектра света для большей контрастности изображения. Затем полипы удаляли и направляли на патоморфологическое исследование.

Результаты. Использование уксусной кислоты приводило к быстрой реакции ацетобеления полипов и окружающей слизистой оболочки. Были выделены 2 группы: 1) потеря ацетобеления образованиями происходила раньше, чем окружающей слизистой оболочкой — «отрицательная ацетобелая реакция»; 2) белый цвет образований сохранялся дольше, чем цвет окружающей слизистой оболочки, — «положительная ацетобелая реакция». В 1-ю группу вошли 25 (39,7 %) полипов, из них 88,0 % — незубчатый тип строения: 18 (72,0 %) — тубулярная аденома; 4 (16,0 %) — тубуло-ворсинчатая аденома, одна из которых имела тяжелую дисплазию. Только 3 (12,0 %) были зубчатого типа — гиперпластические полипы. Во 2-ю группу вошли 38 (60,3 %) полипов, из них 97,4 % зубчатого строения: 24 (63,2 %) — гиперпластические полипы; 12 (31,6 %) — зубчатые образования на широком основании, в том числе с дисплазией низкой степени, 1 (2,6 %) — традиционная зубчатая аденома. Только 1 полип (2,6 %) был незубчатого строения — тубулярная аденома. Это говорит о том, что «отрицательная ацетобелая реакция» у образований незубчатого типа строения происходит быстрее, чем окружающей слизистой оболочки. Диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата данного метода в диагностике незубчатых образований составили 95,7, 92,5, 93,7, 88,0, 97,4 % соответственно. У образований зубчатого типа строения «положительная ацетобелая реакция» отсрочена по сравнению с окружающей слизистой оболочкой. Диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата данного метода в диагностике зубчатых образований составили 92,5, 95,7, 93,7, 92,5, 88,0 % соответственно. Причина этого феномена требует дальнейшего изучения.

Выводы. Хромоскопия с уксусной кислотой может служить как диагностический метод для определения гистологического типа полипов непосредственно при колоноскопии.

Ключевые слова: хромоскопия, эпителиальное образование, толстая кишка, уксусная кислота, ацетобелая реакция, зубчатые образования

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Агейкина Н.В., Федоров Е.Д., Мальков П.Г., Николайчук Т.В., Олейникова Н.А. Хромоскопия с применением уксусной кислоты в предварительной диагностике гистологического типа образований толстой кишки при колоноскопии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):29–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-29-40>

Acetic Acid Chromoendoscopy in the Preliminary Diagnosis of Histological Type of Colon Polyp during Colonoscopy

Natalia V. Ageykina^{1,*}, Evgeny D. Fedorov^{2,3}, Pavel G. Malkov³, Tatyana V. Nikolaychuk¹, Nina A. Oleynikova³

¹ MEDSI Krasnaya Presnya Clinical and Diagnostic Centre, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Aim: to increase the efficiency of endoscopic diagnosis of serrated and non-serrated histological types of colon polyps in real time.

Materials and methods. From September 2017 to February 2018, 63 polyps were detected among 51 patients (male 11, women 40, aged between 30–78 years, average age 52.2 ± 12.5 years) in all parts of the colon. Polyps were found in all parts of colon, sizes varied: 24 (38.1 %) ≤ 5 mm, 31 (49.2 %) 6–10 mm, 8 (12.7 %) ≥ 10 mm. The macroscopic types 0–IIa were 44 (69.8 %), and 0–Is — 19 (30.2 %). During colonoscopy, 1.5%-acetic acid, 5 ml, was sprayed onto the identified polyps. Additionally was blown 40 ml of air jet. Mucosa was observed endoscopically for 2 minutes. Then polyps were removed and sent for pathology.

Results. Use of acetic acid leads to fast acetowhitening reaction of lesions and surrounding mucosa. 2 groups were distinguished (table): 1) Loss of acetowhitening (LAW) of polyps occurs earlier than LAW of surrounding mucosa — «acetowhitening negative». 2) LAW of polyps occurs later than LAW of surrounding mucosa — «acetowhitening positive». Group 1 includes 25 (39.7%) polyps, 88.0% of which were non-serrated: 18 (72.0%) — tubular adenoma; 4 (16.0%) — tubular-villous adenoma, one of which had high-grade dysplasia. Only 3 (12.0%) polyps were serrated — hyperplastic polyps. Group 2 includes 38 (60.3%) polyps, 97.4% of which were serrated: 24 (63.2%) — hyperplastic polyp; 12 (31.6%) — sessile serrated polyp, including one with low-grade dysplasia, 1 (2.6%) — traditional serrated adenoma. Only 1 (2.6%) polyp was non-serrated — tubular adenoma. This suggests that LAW of non-serrated polyps occurs faster than LAW of surrounding mucosa — «acetowhitening negative». On the contrary, the LAW of serrated polyps is delayed compared to the LAW of the surrounding mucosa «acetowhitening positive». LAW of 4 (6.3%) polyps was atypical. The reason for this phenomenon requires further study.

Conclusion. Acetic acid chromoendoscopy can be used as a diagnostic method to determine the histological type of polyps during colonoscopy.

Keywords: chromoendoscopy, polyp, colon, acetic acid, acetowhitening, serrated polyp

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

For citation: Ageykina N.V., Fedorov E.D., Malkov P.G., Nikolaychuk T.V., Oleynikova N.A. Acetic Acid Chromoendoscopy in the Preliminary Diagnosis of Histological Type of Colon Polyp during Colonoscopy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):29–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-29-40>

Введение

Колоректальный рак развивается по традиционному пути канцерогенеза из незубчатых эпителиальных новообразований в 50–70 % случаев, по зубчатому пути канцерогенеза из зубчатых эпителиальных новообразований в 10–20 % случаев, по альтернативному, гетерогенному пути, включающему зубчатые и незубчатые эпителиальные новообразования, в 10–30 % случаев [1, 2] и по пути *de novo* — из неизменной слизистой оболочки, минуя этап доброкачественного новообразования — в 18,6–27,4 % случаев [3]. В соответствии с новейшей классификацией опухолей пищеварительной системы ВОЗ от 2019 г. [4] к доброкачественным эпителиальным новообразованиям относятся: зубчатая дисплазия, аденоматозные полипы и железистая интраэпителиальная неоплазия. Зубчатая дисплазия толстой кишки (ранее, в классификации ВОЗ 2010 г., — зубчатые образования) включает в себя гиперпластические полипы, зубчатые образования на широком основании, традиционные зубчатые аденомы, неклассифицируемые

зубчатые аденомы. Группу аденоматозных полипов составляют тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы.

Своевременное выявление и удаление доброкачественных эпителиальных новообразований, которые склонны к злокачественной трансформации, предупреждает развитие рака прямой и ободочной кишки. Наиболее информативным методом диагностики эпителиальных новообразований толстой кишки служит видеокOLONOSКОПИЯ высокого разрешения, во время которой в режиме реального времени возможно прогнозировать гистологический тип образования, следовательно, *ex tempore* определять дальнейшую тактику лечения и наблюдения за пациентами. В частности, гиперпластические полипы прямой кишки и ректосигмоидного перехода до 5 мм в диаметре, относящиеся к группе зубчатых образований, не требуют удаления в связи с отсутствием у них злокачественного потенциала [5, 6]. Напротив, классические аденомы подлежат удалению через эндоскоп независимо от их размеров и локализации. Рекомендованы к удалению и зубчатые образования на широком основании

в связи с возможностью их злокачественной трансформации [4].

В соответствии с существующими клиническими рекомендациями все удаленные эпителиальные новообразования подлежат извлечению и патологоанатомическому исследованию. Однако выполнить эти рекомендации в полной мере удастся не всегда. Например, при удалении множественных зубчатых новообразований в правой половине толстой кишки, зачастую имеющих плоско-возвышенную форму и цвет, аналогичный цвету окружающей слизистой оболочки, нередки ситуации, когда извлечь все резецированные образования бывает затруднительно, в том числе и за счет их утери в результате посредственной подготовки толстой кишки к колоноскопии [7, 8]. Также по мере совершенствования качества прижизненной эндоскопической характеристики микроструктуры новообразований активно обсуждается и находит все больше сторонников тактика «resect and discard», то есть резецированные новообразования не подлежат извлечению для гистологического исследования, если есть убежденность в их доброкачественности. Начало было положено при удалении образований размером до 5 мм [6], а вслед за ними появились данные об успешном применении данной тактики и при размере образований до 10 мм [9, 10]. В таких случаях эндоскопическое прогнозирование гистологического типа полипа является ключевым для определения сроков последующей контрольной колоноскопии, при этом диапазон наблюдения за пациентом колеблется в широких пределах — от одного года до 10 лет [11].

Еще одним принципиальным моментом служит дифференциальный диагноз между зубчатым и незубчатым типами образований, так как показатель частоты выявления аденом (ADR — adenoma detection rate), по которому судят о качестве выполнения колоноскопии, включает в себя только «классические» аденомы, без учета зубчатой дисплазии [12]. Учитывая все вышеизложенное, дифференцировать зубчатый и незубчатый гистологические типы эпителиальных образований непосредственно во время колоноскопии является важной задачей врача-эндоскописта.

Точность эндоскопической диагностики в предсказании гистологического типа эпителиальных образований по данным различных авторов может варьироваться от 59,5 до 84,2 % даже у опытных эндоскопистов [13, 14]. Применение хромокопии, то есть местное применение красителя во время эндоскопического исследования с целью улучшения характеристик тканей, дифференциации гистологического типа новообразований или диагностики [15], способствует прогнозированию гистопатологического строения образования. Одним из таких красителей является уксусная кислота.

Применение уксусной кислоты заимствовано из клинической практики гинекологии, где она используется более 90 лет. Методика заключается

во временном избирательном изменении цвета патологических участков шейки матки на белый — ацетобеление [16] и длится от нескольких секунд до 10 минут, тем самым выделяя диспластические зоны при скрининге на цервикальную интраэпителиальную неоплазию [17].

Об использовании уксусной кислоты в пищеварительном тракте впервые сообщили M. Guelrud et al. в 2001 г. при идентификации небольших островков пищевода Баррета после абляционной терапии [18]. Уксусная кислота при распылении на слизистую оболочку сегмента Баррета приводит к обратимому ацетилированию ядерных белков и возникновению ацетобелой области, вызывает застойные явления в сосудах и улучшает визуализацию поверхности слизистой оболочки [19]. Реакция длится всего несколько минут, при этом диспластическая ткань теряет белую окраску (ацетобеление) быстрее, чем фоновый цилиндрический эпителий, еще больше выделяя аномальные участки.

Менее распространено применение уксусной кислоты при эндоскопии желудка. Ее действие также основано как на изменении окраски — ацетобелении слизистой оболочки, так и на улучшении визуализации ямочного рисунка. Кишечная метаплазия определяется как белые пятна с регулярным рисунком слизистой оболочки [20]. Общая диагностическая точность в этих случаях составляет 89,0 %, а чувствительность и специфичность — 77,6 и 94,4 % соответственно [21]. В диагностике неоплазии желудка уксусная кислота применяется с увеличительной эндоскопией или индигокарминовым красителем для улучшения видимости демаркационной линии и для улучшения визуализации ямочного рисунка [22–25].

При колоноскопии уксусную кислоту впервые применили в 2006 году как альтернативу индигокарминовому красителю, сравнивая и комбинируя два этих красителя [26]. Авторы сообщили, что использование 1,5 % раствора уксусной кислоты тотчас после нанесения улучшает качество визуализации ямочного рисунка и, соответственно, обеспечивает высокую точность (95 %) в прогнозировании аденоматозного или гиперпластического типов гистологического строения колоректальных полипов по сравнению с хромокопией индигокармином (83 %). Авторы другого исследования подтвердили, что уксусная кислота при колоноскопии с увеличением обеспечивает четкие изображения, повышающие качество дифференциальной диагностики полипов толстой кишки за счет усиления контрастности слизистой оболочки и ямочного рисунка [27]. В проведенных ранее исследованиях авторы акцентировали свое внимание на определении гистопатологического строения эпителиальных образований толстой кишки на основании улучшения визуализации структуры кишечных ямок.

В нашей работе, напротив, вопрос прогнозирования различных гистологических типов образований толстой кишки изучен на основании их

ацетобелой реакции при хромокопии с уксусной кислотой, что в достаточной мере не отражено в доступной литературе. Целью нашего исследования было повышение качества диагностической колоноскопии за счет прогноза гистологического типа эпителиальных образований в режиме реального времени.

Материалы и методы

В исследование был включен 51 пациент (40 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 30 до 78 лет (средний возраст $52,2 \pm 12,5$ года) у которых в период с сентября 2017 по февраль 2018 г.

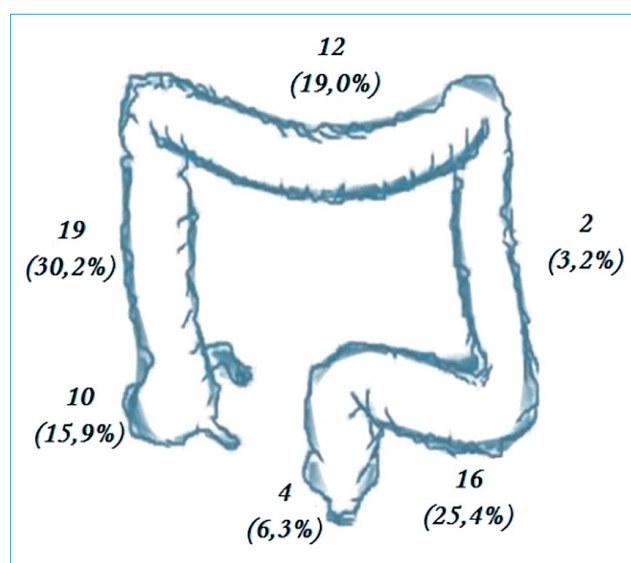


Рис. 1. Локализация эпителиальных новообразований в толстой кишке

Fig. 1. Localization of polyps in the colon

при колоноскопии было выявлено 63 доброкачественных эпителиальных новообразования толстой кишки и применена ацетохромокопия (табл. 1). У 42 пациентов диагностировано по 1 новообразованию; у 7 пациентов — 2; у 1 — 3; у 1 — 4 новообразования.

Локализация выявленных эпителиальных новообразований отражена на рисунке 1: в 46,0 % (29/63) случаев они располагались в слепой и восходящей ободочной кишке; в 19,0 % (12/63) — в поперечно-ободочной кишке; остальные 35,0 % (22/63) — в левой половине толстой кишки.

В соответствии с Парижской классификацией новообразований плоско-возвышенный тип 0-IIa выявили в 44 (69,8 %) случаях, полиповидный тип 0-Is — в 19 (30,2 %) случаях. Миниатюрные образования (до 5 мм в диаметре включительно) были выявлены в 24 (38,1 %) случаях; мелкие (от 6 до 10 мм включительно) — в 31 (49,2 %); образования диаметром более 10 мм были выявлены в 8 (12,7 %) случаях. Таким образом, размер большей части образований — 55 (87,3 %) — не превышал 10 миллиметров.

Колоноскопия проводилась эндоскопами производства компании Olympus (Япония) серий Ehexa-2, Ehexa-3, серий 180, 185, 190 с функциями высокой четкости (HD — high-definition) и узко-спектральной визуализации (NBI — Narrow Band Imaging).

Ацетохромокопию проводили после оценки образований в белом и узком спектре света. На поверхность выявленных новообразований через биопсийный канал эндоскопа инстиллировали 5 мл раствора 1,5 % уксусной кислоты, после чего канал дополнительно продували 40 мл воздуха. В течение 2 минут наблюдали за образованием в режимах белого света и в режиме узкого

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Table 1. Patients distribution by sex and age

Возраст Age	Пол Sex				Всего Total	
	мужчины		женщины			
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
15–29 лет 15–29 years	0	0	0	0	0	0
30–44 года 30–44 years	3	5,9	21	41,2	24	47,1
45–59 лет 45–59 years	7	13,7	7	13,7	14	27,5
60–74 года 60–74 years	0	0	9	17,6	9	17,6
75–90 лет 75–90 years	1	2,0	3	5,9	4	7,8
Всего Total	11	21,6	40	78,4	51	100

спектра света для большей контрастности изображения. Визуально сравнивали восстановление исходного розового цвета образований с восстановлением цвета окружающей слизистой оболочки. После окончательного возвращения цвета образований их удаляли эндоскопическими методами и направляли на патоморфологическое исследование. Заключение патологоанатомов сопоставляли с видимым при колоноскопии эффектом изменения цвета образований.

Результаты и их обсуждение

После инстилляции 1,5 % раствором уксусной кислоты определялось практически мгновенное изменение цвета образования и окружающей его слизистой оболочки на белый — ацетобелая реакция (рис. 2, 3). По разнице восстановления исходного розового цвета было выделено 2 группы образований:

- 1-я группа: цвет образования возвращался к исходному розовому быстрее, чем цвет окружающей слизистой оболочки, — «отрицательная ацетобелая реакция» образования (рис. 2);
- 2-я группа: белый цвет образования сохранялся дольше, чем цвет окружающей слизистой оболочки, — «положительная ацетобелая реакция» образования (рис. 3).

После полного восстановления цвета образований и окружающей их слизистой оболочки к исходному розовому все они были удалены различными эндоскопическими методами: при помощи биопсийных щипцов 16 (25,4 %) образований, «холодной»

петлей без применения электрического тока — 34 (54,0 %), «горячим» методом эндоскопической резекции слизистой оболочки — 13 (20,6 %). После удаления все образования были извлечены с помощью ловушки и направлены в патолого-анатомическую лабораторию.

По результатам гистологического исследования в 1-й группе (с «отрицательной ацетобелой реакцией» образований), включающей в себя 25 образований (табл. 2), незубчатому типу строения соответствовали 22 (88,0 %) образования: в 18 (72,0 %) случаях была диагностирована тубулярная аденома; в 4 (6,3 %) — тубулярно-ворсинчатая аденома (с тяжелой дисплазией в одной из них). Лишь в 3 (12,0 %) случаях в 1-й группе были выявлены образования зубчатого типа — гиперпластические полипы.

Во 2-й группе (с «положительной ацетобелой реакцией» образований), включающей в себя 38 образований (табл. 2), зубчатому типу строения соответствовали 37 (97,4 %): 24 (63,2 %) образования были отнесены к гиперпластическим полипам; 12 (31,6 %) — к зубчатым образованиям на широком основании (с легкой дисплазией в одном из них); еще в 1 (2,6 %) случае была выявлена традиционная зубчатая аденома (ТЗА), которая отреагировала на раствор уксусной кислоты аналогично остальным зубчатым образованиям, несмотря на дискуссионность вопроса о принадлежности ее к зубчатому или незубчатому вариантам строения и развития. Только одно из 38 (2,6 %) образований во второй группе по результату гистологического исследования соответствовало незубчатому типу

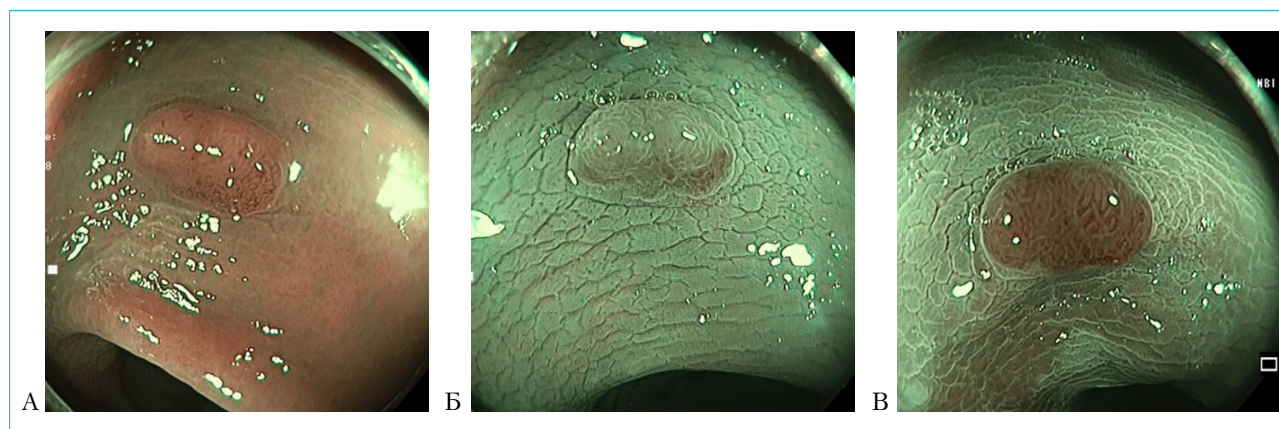


Рис. 2. Эндофотографии. Эпителиальное образование толстой кишки (тубулярная аденома по результату гистологического исследования). Осмотр в режиме узкого спектра света (NBI): А — состояние до инстилляцией раствора уксусной кислоты. Образование и окружающая слизистая оболочка розового цвета; Б — состояние после инстилляцией уксусной кислоты. Цвет образования и окружающей слизистой оболочки изменился на белый; В — цвет образования розовый на контрасте с окружающей слизистой оболочкой. Восстановление цвета образования произошло быстрее, чем у окружающей его слизистой оболочки, — «отрицательная ацетобелая реакция»

Fig. 2. Endophotographs. Colon polyps (histologic tubular adenoma). Narrow band imaging (NBI): А — Condition before acetic acid spraying. Polyp and surrounding mucosa pink-coloured; Б — Condition after acetic acid spraying. Polyps and surrounding mucosa whitened; В — Pink-coloured polyp contrasting with surrounding mucosa. Faster colour restore in polyp vs. surrounding mucosa, acetowhitening negative

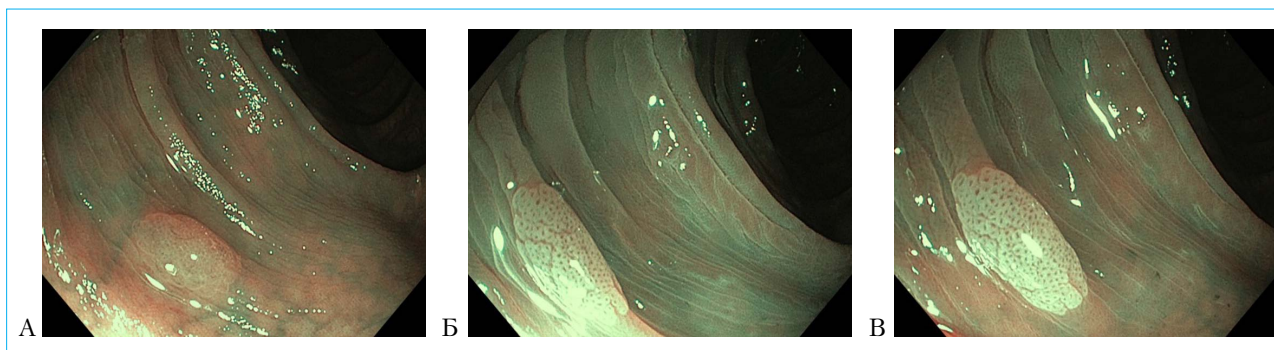


Рис. 3. Эпителиальное образование толстой кишки (гиперпластический полип по результату гистологического исследования). Осмотр в режиме узкого спектра света (NBI): А — состояние до инстиляции раствора уксусной кислоты. Образование и окружающая слизистая оболочка розового цвета; Б — состояние после инстиляции уксусной кислоты. Цвет образования и окружающей слизистой оболочки изменился на белый; В — белый цвет образования на контрасте с розовым цветом окружающей слизистой оболочки. Восстановление цвета образования задерживается по сравнению с окружающей слизистой оболочкой — «положительная ацетобелая реакция»

Fig. 3. Colon polyp (histologic hyperplastic polyp). Narrow band imaging (NBI): А — Condition before acetic acid spraying. Polyp and surrounding mucosa pink-coloured; Б — Condition after acetic acid spraying. Polyp and surrounding mucosa whitened; В — White-coloured polyp contrasting with pink surrounding mucosa. Delayed colour restore in polyp vs. surrounding mucosa, acetowhitening positive

строения — тубулярная аденома. В этом случае белый цвет образования сохранялся также дольше, чем цвет окружающей слизистой оболочки.

Учитывая результаты гистологического исследования, «отрицательная ацетобелая реакция» незубчатых образований наблюдалась в 22 (88 %) случаях. Диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата данного метода в диагностике незубчатых образований составили 95,7, 92,5, 93,7, 88,0, 97,4 % соответственно.

Зубчатые образования в 37 (97,3 %) случаях показали «положительную ацетобелую реакцию». Диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата данного метода в диагностике зубчатых образований составили 92,5, 95,7, 93,7, 92,5, 88,0 % соответственно.

То есть в диагностике зубчатых образований чувствительность метода хромокопии с уксусной кислотой ниже, при этом специфичность превышает таковую при незубчатых образованиях. Между

Таблица 2. Гистологический тип выявленных образований

Table 2. Histologic polyp types

Макроскопический тип Macroscopic type	Группа 1 Group 1			Группа 2 Group 2				Итого Total
Гистологическое строение Histologic structure	Тубулярная аденома Tubular adenoma	Тубулярно-ворсинчатая аденома Tubulovillous adenoma	Гиперпластический полип Hyperplastic polyp	Гиперпластический полип Hyperplastic polyp	Зубчатое образование на широком основании Sessile serrated polyp	Традиционная зубчатая аденома Traditional serrated adenoma	Тубулярная аденома Tubular adenoma	
0—Is	11 44,0 %	4 16,0 %	0	2 5,3 %	1 2,6 %	0	1 2,6 %	19 30,2 %
0—IIa	7 28,0 %	0	3 12,0 %	22 57,9 %	11 28,9 %	1 2,6 %	0	44 69,8 %
Итого Total	18 72,0 %	4 16,0 %	3 12,0 %	24 63,2 %	12 31,5 %	1 2,6 %	1 2,6 %	63 100 %
	25 39,7 %			38 60,3 %				63 100 %

группами имеются статистически достоверные различия, $p < 0,05$. Сравнения проведены с помощью непараметрического теста Манна — Уитни.

В работах различных авторов вычисление аналогичных операционных характеристик методов прижизненного прогнозирования гистологического типа образований («оптической биопсии») проводилось на основании анализа структуры ямок и микрососудистых структур с учетом критериев Kudo, Sano или NICE в различных условиях, а не на основании изменения цвета образования и окружающей слизистой оболочки (ацетобелой реакции). Исследование миниатюрных образований в дифференциальной диагностике гиперпластических и аденоматозных образований при осмотре в белом свете показало, что диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата составили 67,8 %, 90,7 %, 82,0 %, 81,7 %, 82,1 % соответственно. В режиме узкого спектра света (NBI) аналогичные показатели составили 82,2 %, 81,5 %, 81,8 %, 73,1 %, 88,2 % [28].

В метаанализе L.K.Wanders et al. чувствительность и специфичность в применении режима узкого спектра света (NBI) в дифференциальной диагностике неопластических и неопластических образований толстой кишки составили 91,0 и 85,6 % соответственно, а прогностическая ценность отрицательного результата — 82,5 % [29].

Для оценки диагностической точности витальной хромокопии с такими красителями, как индигокармин, генциан фиолетовый, уксусная кислота, в дифференцировке опухолевых и неопухолевых образований авторы изучили двадцать девять исследований, включающих в себя как классические аденомы и аденокарциномы, так и зубчатые

аденомы. Чувствительность составила 92,7 %, а специфичность — 86,6 %, положительная прогностическая ценность — 91,7 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 88,0 % [30].

Учитывая данные исследования по основным операционным характеристикам, метод хромокопии, основанный на ацетобелой реакции образования по сравнению с окружающей его слизистой оболочкой, может являться альтернативным вспомогательным инструментом в прогнозировании гистологического типа образования во время колоноскопии.

Для анализа ацетобелой реакции, безусловно, необходимо понимание механизма действия уксусной кислоты на эпителиальные образования толстой кишки, который до настоящего момента изучен не до конца. Считается, что уксусная кислота реагирует с тканью на трех последовательных уровнях.

1. Первым во взаимодействие с уксусной кислотой вступает вязкий внешний слой гликопротеинов (рис. 4), покрывающий поверхность слизистой оболочки и часто встречающийся в виде «муцинозной шапки» на зубчатых образованиях толстой кишки (рис. 5).

Кислота разрушает дисульфидные связи этих крупных тетрамерных полимеров. Их количество и состав различны в разных тканях [19]. Большее их количество расходует значительную часть уксусной кислоты, в результате ее может не хватать для взаимодействия с нижерасположенными слоями.

2. Далее во взаимодействие вступают непосредственно эпителиальные клетки (рис. 4). Временный (и задержанный) белый цвет эпителиальной поверхности, возникающий после распыления уксусной кислоты, является следствием

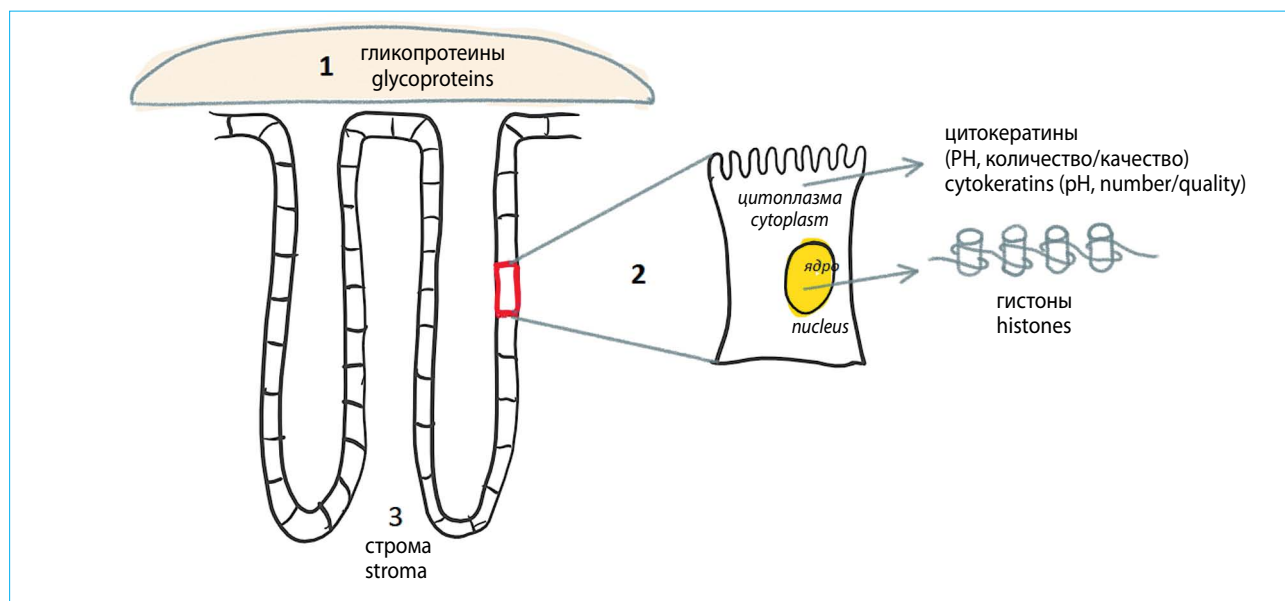


Рис. 4. Механизм действия уксусной кислоты

Fig. 4. Mechanism of acetic acid action

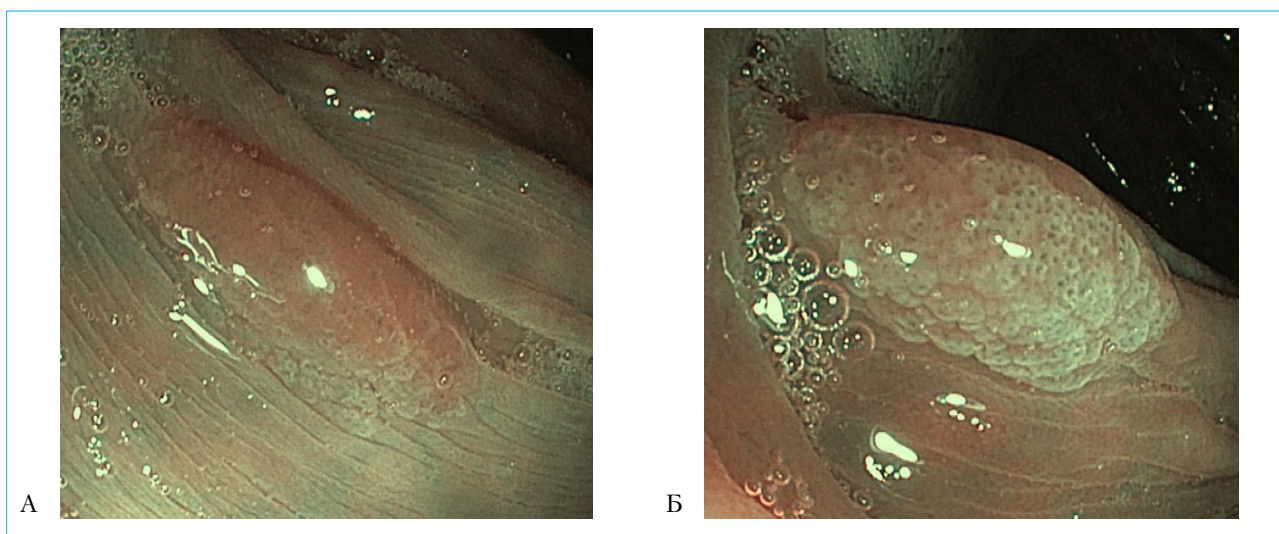


Рис. 5. Эндофотография. Эпителиальное зубчатое образование толстой кишки с «муцинозной шапкой»: А — состояние после инстилляции 1,5 % уксусной кислоты. «Муцинозная шапка» — препятствие для прямого воздействия на эпителий образования. Ацетобеление образования не достигнуто; Б — 1,5 % уксусная кислота растворила «муцинозную шапку» и достигла поверхности эпителиального образования. Ацетобелая реакция положительная

Fig. 5. Endophotograph. Serrated polyp of the colon with a "mucinous cap": A — Condition after 1,5%-acetic acid spraying. The mucinous cap is an obstacle to direct action on the epithelium of the polyp. Acetowhitening of the polyp has not been achieved; B — Mucous cap dissolved by 1.5% acetic acid and reached the surface of the polyp. Acetowhitening positive

повышения непрозрачности поверхности, маскирующей субэпителиальную сосудистую сеть [19, 27].

В работе О.С. Marina et al. указывается, что концентрация уксусной кислоты, вероятно, значительно меньше в нижних слоях эпителия [16], что подтверждается при исследовании в пищевode. Показано, что по мере проникновения уксусной кислоты через многослойный плоский эпителий она нейтрализуется, что защищает субэпителиальную строму и сосудистую сеть [19, 27]. Напротив, в цилиндрическом эпителии уксусная кислота обратимо изменяет барьерную функцию эпителия и достигает стромы и сосудистой сети [19]. При изучении эффекта ацетобеления на примере модели рога кролика показано распространение эффекта клеточного осветления вниз через эпителиальный слой в строму. Авторы отмечают, что величина осветляющего эффекта падала с глубиной, имея пиковое значение вблизи поверхности [31].

Отсутствие ацетобеления в глубоких слоях слизистой оболочки продемонстрировано на нашей модели эпителиального образования толстой кишки при колоноскопии при «снятии» верхнего слоя клеток после произошедшей ацетобелой реакции (рис. 6).

Уксусная кислота приводит к отражению света от клеток на поверхности ткани за счет увеличения рассеяния ядер, вероятно, путем взаимодействия с гистоновыми белками, приводящим к изменению их третичной структуры, а следовательно, и к изменению их рассеивающей способности, изменению их оптических свойств [19].

Кроме того, уксусная кислота вступает во взаимодействие с цитоплазматическими цитокератинами, также изменяя их третичную структуру и модифицируя их оптические свойства [19, 31]. По данным авторов, цитокератины являются основной причиной ацетобелой реакции из-за их нитевидной структуры. Также очевидно, что различные цитокератины по-разному реагируют с уксусной кислотой, и потому их соотношение играет немаловажную роль [32].

Определенную роль здесь, видимо, играет также изменение внутриклеточного pH, ведущее к связыванию с цитокератинами некоторых ионов цитоплазмы [17, 33]. Существует большая разница между внеклеточным pH диспластической и нормальной ткани, причем большая кислотность диспластической ткани увеличивает соотношение неионизированной и ионизированной уксусной кислоты во внеклеточном пространстве [34].

Белая окраска, которая очень слаба в нормальном зрелом плоскоклеточном или железистом эпителии, является более интенсивной, если имеется повышенная плотность клеток, ядер и цитоплазматических цитокератинов [19]. При нанесении уксуса на клетки широкоугольное боковое рассеяние как от ядра, так и от цитоплазмы увеличивается, причем увеличение ядерного рассеяния больше [16]. Разница в ацетобелой реакции между неопухолевой и опухолевой тканью также обусловлена разницей ядерно-цитоплазматического соотношения неопухолевых и опухолевых клеток. Относительное уменьшение цитоплазмы

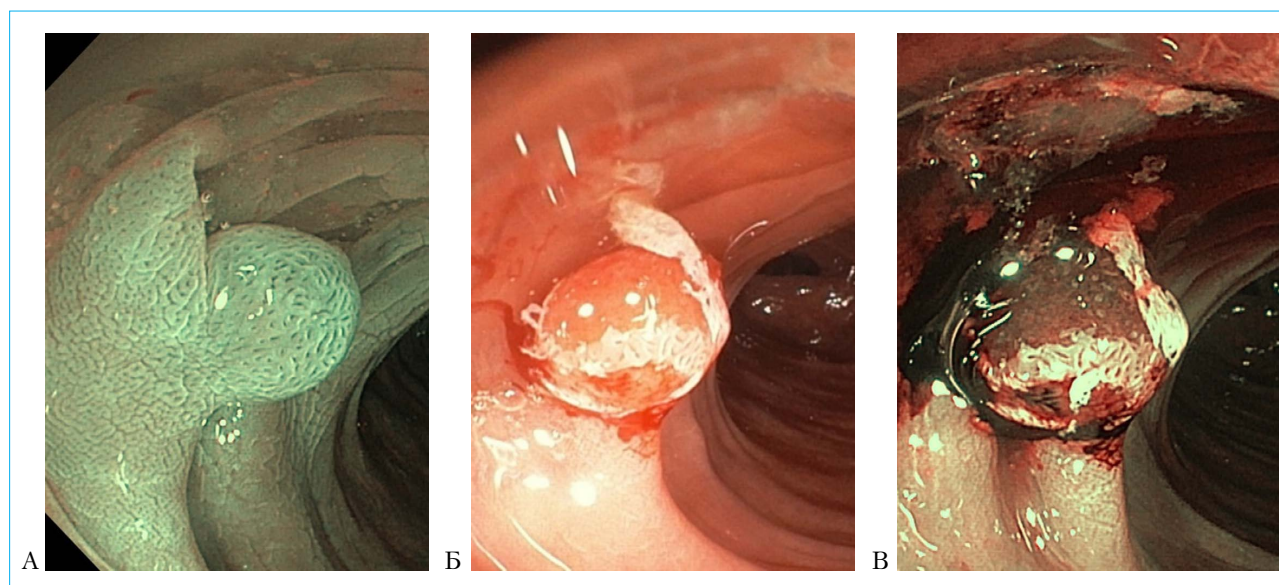


Рис. 6. Эндофотографии. Эпителиальное образование толстой кишки после инстилляцией 1,5 % раствора уксусной кислоты: А — положительная ацетобелая реакция образования и окружающей слизистой оболочки; Б — осмотр в белом свете. «Снятый» поверхностный слой эпителия. Определяется отсутствие ацетобеления в глубоких слоях; В — осмотр в узком спектре света NBI. «Снятый» поверхностный слой эпителия. Определяется отсутствие ацетобеления в глубоких слоях

Fig. 6. Endophotographs. Colon polyp after 1,5%-acetic acid spraying: А — Positive acetowhitening of polyp and surrounding mucosa; Б — White-light imaging. Peeled superficial epithelium. No acetowhitening in deeper layers; В — Narrow band imaging. Peeled superficial epithelium. No acetowhitening in deeper layers

в опухолевых клетках позволяет им терять ацетобеление быстрее, чем неопухолевым клеткам [34]. При этом есть экспериментальные данные *in vitro*, показывающие, что нормальные клетки после удаления уксусной кислоты возвращаются к исходному цвету гораздо быстрее, чем раковые клетки [36].

С нарушением слоя слизи уксусная кислота одновременно с эпителием проникает и к стромальным капиллярам, вызывая обратимую обструкцию этих микрососудов, которая внешне проявляется локальной эритемой после того как временно скрывающая ее белая окраска эпителия, вызванная уксусом, утрачивается. Это фокальное покраснение новообразования после прекращения феномена ацетобеления было впервые описано Портсмутской группой в 2010 году как сильный предиктор неоплазии в пищеводе Баррета [35].

И, наконец, подлежащая строма способна на время накапливать проникшую туда уксусную кислоту (рис. 4). После аппликации уксусной кислоты в желудке набухание поверхности слизистой оболочки, повышение четкости и полнокровие капилляров возникали при достижении уксусной кислотой стромы в цилиндрическом эпителии [19]. Это также может вносить свой вклад в ацетобеление.

Таким образом показано, что уксусная кислота взаимодействует со слизистой оболочкой на разных уровнях. Очевидно, что она по-разному реагирует

и с различными тканями. Исследований по изучению ее механизма действия немного. В большей степени работы проведены на экспериментальных моделях *in vitro*, в гинекологии и при эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Понимание механизма ее действия в толстой кишке может помочь в работе врача-эндоскописта, например при дифференцировании эпителиальных образований толстой кишки.

Наблюдение за цветом образования и окружающей слизистой оболочкой способствуют определению гистологического типа образования во время колоноскопии. Результаты исследования показали, что восстановление цвета незубчатых образований на исходный розовый происходит быстрее, чем восстановление цвета окружающей слизистой оболочки — «отрицательная ацетобелая реакция». Напротив, восстановление зубчатых образований задерживается по сравнению с восстановлением цвета окружающей слизистой оболочки — «положительная ацетобелая реакция».

Необходимо отметить, что при проведении ацетохромоскопии хорошая визуализация ацетобелой реакции образования наблюдается как при осмотре в режиме узкого спектра света (NBI), так и при осмотре в белом свете. Это способствует улучшению качества диагностики даже при отсутствии в эндоскопическом оборудовании дополнительных световых фильтров и функций (рис. 7).

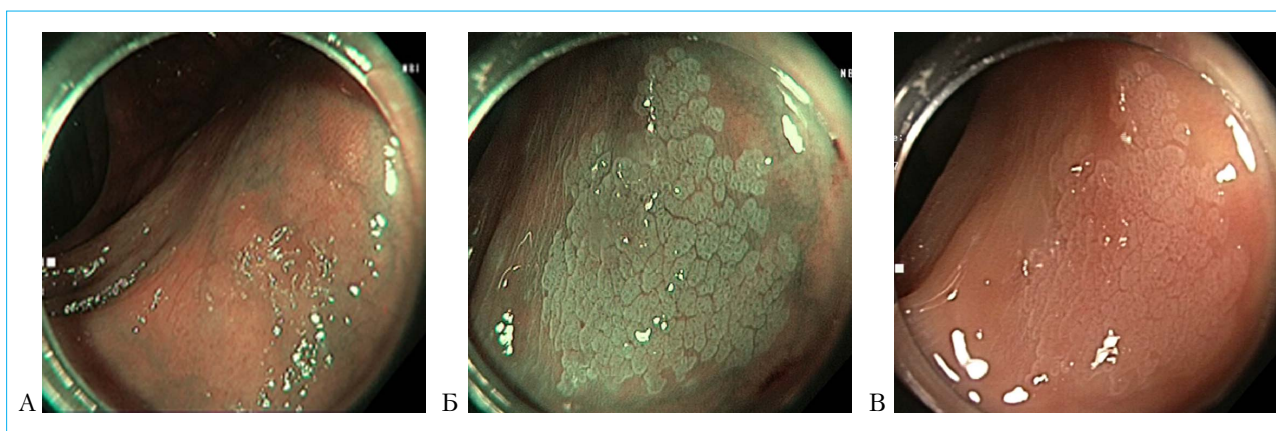


Рис. 7. Эндофотографии. Эпителиальное образование толстой кишки (гиперпластический полип по результатам гистологического исследования): А — осмотр в режиме узкого спектра света (NBI). Состояние до инстилляции раствора уксусной кислоты. Образование и окружающая слизистая оболочка розового цвета; Б — осмотр в режиме узкого спектра света (NBI). Белый цвет образования на контрасте с окружающей слизистый оболочкой розового цвета — «положительная ацетобелая реакция» образования; В — осмотр в белом свете. Визуализация «положительной ацетобелой реакции» образования без дополнительного применения световых фильтров

Fig. 7. Endophotographs. Colon polyp (histologic hyperplastic polyp). A — Narrow band imaging (NBI). Condition before acetic acid spraying. Polyp and surrounding mucosa pink-coloured; Б — Narrow band imaging (NBI). White-coloured lesion contrasting with pink surrounding mucosa, acetowhitening positive; В — White-light imaging. Positive acetowhitening of the polyp visualised without lightfilters

Заключение

Применение метода хромокопии с 1,5 % раствором уксусной кислоты является уточняющим методом прогнозирования гистологического типа образований толстой кишки. Дополнительным преимуществом данного метода в диагностике служат безопасность, удобство применения, невысокая стоимость уксусной кислоты, хорошая визуализация эффекта изменения цвета

образования при применении эндоскопического оборудования с наличием или отсутствием различных дополнительных световых фильтров и функций, а также быстрота получения результата, в течение 2–3 минут. Метод хромокопии с уксусной кислотой на основании скорости ацетобелой реакции может применяться как уточняющий способ прогнозирования гистологического типа эпителиального образования толстой кишки во время колоноскопии.

Литература / References

1. Yamagishi H., Kuroda H., Imai Y., Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer*. 2016;35:4. DOI: 10.1186/s40880-015-0066-y
2. Pancione M., Remo A., Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression. *Patholog Res Int*. 2012;2012:509348. DOI: 10.1155/2012/509348
3. Goto H., Oda Y., Murakami Y., Tanaka T., Hasuda K., Goto S., et al. Proportion of de novo cancers among colorectal cancers in Japan. *Gastroenterology*. 2006;131(1):40–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.010
4. WHO Classification of tumours. 5th Edition. Digestive System Tumours. 2019.
5. Ferlitsch M., Moss A., Hassan C., Bhandari P., Dumonceau J.M., Paspatis G., et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270–97. DOI: 10.1055/s-0043-102569
6. Rex D.K., Kahi C., O'Brien M., Levin T.R., Pohl H., Rastogi A., et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(3):419–22. DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.023
7. Obuch J.C., Pigott C.M., Ahnen D.J. Sessile serrated polyps: detection, eradication, and prevention of the evil twin. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(1):156–70. DOI: 10.1007/s11938-015-0046-y
8. Takeuchi Y., Yamashina T., Matsuura N., Ito T., Fujii M., Nagai K., et al. Feasibility of cold snare polypectomy in Japan: A pilot study. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(17):1250–6. DOI: 10.4253/wjge.v7.i17.1250
9. Ignjatovic A., East J.E., Suzuki N., Vance M., Guenther T., Saunders B.P. Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpec ChAracterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1171–8.
10. Tsuji S., Takeda Y., Tsuji K., Yoshida N., Takemura K., Yamada S., Doyama H. Clinical outcomes of the “resect and discard” strategy using magnifying narrow-band imaging for small (<10 mm) colorectal polyps. *Endosc Int Open*. 2018;6(12):E1382–9. DOI: 10.1055/a-0650-4362
11. Hassan C., Antonelli G., Dumonceau J.M., Regula J., Bretthauer M., Chaussade S., et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(8):687–700. DOI: 10.1055/a-1185-3109
12. Kaminski M.F., Thomas-Gibson S., Bugajski M., Bretthauer M., Rees C.J., Dekker E., et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European

- Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):309–34. DOI: 10.1177/2050640617700014
13. Kim B.J., Park M.I., Park S.J., Moon W., Park E.T., Kim S.E., et al. Differential diagnosis of colorectal polyps with narrow band imaging colonoscopy without magnification. Korean J Gastroenterol. 2014;63(5):276–82. DOI: 10.4166/kjg.2014.63.5.276
 14. Patrun J., Okreša L., Iveković H., Rustemović N. Diagnostic Accuracy of NICE Classification System for Optical Recognition of Predictive Morphology of Colorectal Polyps. Gastroenterol Res Pract. 2018;2018:7531368. DOI: 10.1155/2018/7531368
 15. ASGE Technology Committee, Wong Kee Song L.M., Adler D.G., Chand B., Conway J.D., Croffie J.M., Disario J.A., et al. Chromoendoscopy. Gastrointest Endosc. 2007;66(4):639–49. DOI: 10.1016/j.gie.2007.05.029
 16. Marina O.C., Sanders C.K., Mourant J.R. Effects of acetic acid on light scattering from cells. J Biomed Opt. 2012;17(8):085002-1. DOI: 10.1117/1.JBO.17.8.085002
 17. Shier R.M. The colposcopy unit. Instrumentation, colposcopic technique, recording of findings, and terminology. Obstet Gynecol Clin North Am. 1993;20(1):47–67.
 18. Guelrud M., Herrera I., Essensfeld H., Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2001;53(6):559–65. DOI: 10.1067/mge.2001.114059
 19. Lambert R., Rey J.F., Sankaranarayanan R. Magnification and chromoscopy with the acetic acid test. Endoscopy. 2003;35(5):437–45. DOI: 10.1055/s-2003-38766
 20. Sha J., Wang P., Zhu B., Zhu M., Li X., Gao F. Acetic Acid Enhanced Narrow Band Imaging for the Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia. PLoS One. 2017;12(1):e0170957. DOI: 10.1371/journal.pone.0170957
 21. Song K.H., Hwang J.A., Kim S.M., Ko H.S., Kang M.K., Ryu K.H., et al. Acetic acid chromoendoscopy for determining the extent of gastric intestinal metaplasia. Gastrointest Endosc. 2017 Feb;85(2):349–56. DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.064
 22. Sakai Y., Eto R., Kasanuki J., Kondo F., Kato K, Arai M., et al. Chromoendoscopy with indigo carmine dye added to acetic acid in the diagnosis of gastric neoplasia: a prospective comparative study. Gastrointest Endosc. 2008;68:635–41. DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1065
 23. Lee B.E., Kim G.H., Park D.Y., Kim D.H., Jeon T.Y., Park S.B., et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type. BMC Gastroenterol. 2010;10:97. DOI: 10.1186/1471-230X-10-97
 24. Yamashita H., Kitayama J., Ishigami H., Yamada J., Miyato H., Kaisaki S., Nagawa H. Endoscopic instillation of indigo carmine dye with acetic acid enables the visualization of distinct margin of superficial gastric lesion; Usefulness in endoscopic treatment and diagnosis of gastric cancer. Dig Liver Dis. 2007;39(4):389–91. DOI: 10.1016/j.dld.2006.12.012
 25. Tanaka K., Toyoda H., Kadowaki S., Kosaka R., Shirai-shi T., et al. Features of early gastric cancer and gastric adenoma by enhanced-magnification endoscopy. J Gastroenterol. 2006;41(4):332–8. DOI: 10.1007/s00535-005-1760-3
 26. Togashi K., Hewett D.G., Whitaker D.A., Hume G.E., Francis L., Appleyard M.N. The use of acetic acid in magnification chromocolonoscopy for pit pattern analysis of small polyps. Endoscopy. 2006;38(6):613–6. DOI: 10.1055/s-2006-925001
 27. Parra-Blanco A., Fu K.I., Nicolás-Pérez D., Gimeno-García A.Z., Carrillo M., Quintero E. Is acetic acid really effective as a mucolytic agent for magnifying colonoscopy diagnosis? Endoscopy. 2007;39(10):920–1; author reply 923. DOI: 10.1055/s-2007-966846
 28. Singh R., Bhat Y.M., Thuraiarajah P.H., Shetti M.P., Jayanna M., et al. Is narrow band imaging superior to high-definition white light endoscopy in the assessment of diminutive colorectal polyps? J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(3):472–8. DOI: 10.1111/jgh.12098
 29. Wanders L.K., East J.E., Uittenhuis S.E., Leeftang M.M., Dekker E. Diagnostic performance of narrowed spectrum endoscopy, autofluorescence imaging, and confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of colonic polyps: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2013; 14(13):1337–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70509-6
 30. Mason S.E., Poynter L., Takats Z., Darzi A., Kinross J.M. Optical Technologies for Endoscopic Real-Time Histologic Assessment of Colorectal Polyps: A Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2019;114(8):1219–30. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000156
 31. Khoo P., Mittar S., Kasaragod D., Lu Z., Matcher S.J. Depth-resolved dynamics of aceto-whitening in rabbit cornea studied by 1300nm optical coherence tomography. STM. 2015;7(1):52–9. DOI: 10.17691/stm2015.7.1.07
 32. Maddox P., Szarewski A., Dyson J., Cuzick J. Cytokeratin expression and acetowhite change in cervical epithelium. J Clin Pathol. 1994;47(1):15–7. DOI: 10.1136/jcp.47.1.15
 33. Yamada S., Wirtz D., Coulombe P.A. Pairwise assembly determines the intrinsic potential for self-organization and mechanical properties of keratin filaments. Mol Biol Cell. 2002;13(1):382–91. DOI: 10.1091/mbc.01-10-0522
 34. Balas C., Papoutsoglou G., Potirakis A. In vivo molecular imaging of cervical neoplasia using acetic acid as biomarker. IEEE J Select Topics Quantum Electron. 2008;14(1):29–42 DOI: 10.1109/JSTQE.2007.913396
 35. Longcroft-Wheaton G., Brown J., Basford P., Cowlishaw D., Higgins B., Bhandari P. Duration of acetowhitening as a novel objective tool for diagnosing high risk neoplasia in Barrett's esophagus: a prospective cohort trial. Endoscopy. 2013;45(6):426–32.
 36. Wu T.T., Qu J., Cheung T.H., Yim S.F., Wong Y.F. Study of dynamic process of acetic acid induced-whitening in epithelial tissues at cellular level. Opt Express. 2005;13(13):4963–73. DOI: 10.1364/opex.13.004963

Сведения об авторах

Агейкина Наталья Владимировна* — кандидат медицинских наук, зав. отделением эндоскопии Клинико-диагностического центра «МДСИ на Красной Пресне».
 Контактная информация: ageykina.natalia@yandex.ru;
 123242, г. Москва, улица Красная Пресня, д. 16.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-0929>

Information about the authors

Natalia V. Ageykina* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, MEDSI Krasnaya Presnya Clinical and Diagnostic Centre.
 Contact information: ageykina.natalia@yandex.ru;
 123242, Moscow, Krasnaya Presnya str., 16.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-0929>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».
Контактная информация: efedo@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Мальков Павел Георгиевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: pmalkov@mc.msu.ru;
119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Николайчук Татьяна Викторовна — врач-эндоскопист Клинико-диагностического центра «МЕДСИ на Красной Пресне».
Контактная информация: 123242, г. Москва, улица Красная Пресня, д. 16.

Олейникова Нина Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: noleynikova@mc.msu.ru;
119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Chair of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Pavel G. Malkov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Pathology, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: pmalkov@mc.msu.ru;
119192, Moscow, Lomonosovskiy ave., 27, korp. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Tatyana V. Nikolaychuk — Physician (endoscopy), MEDSI Krasnaya Presnya Clinical and Diagnostic Centre.
Contact information: 123242, Moscow, Krasnaya Presnya str., 16.

Nina A. Oleynikova — Cand. Sc. (Med.), Researcher, Department of Clinical Pathology, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: noleynikova@mc.msu.ru;
119192, Moscow, Lomonosovskiy ave., 27, korp. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Поступила: 23.07.2021 Принята: 07.09.2021 Опубликовано: 29.12.2021
Submitted: 23.07.2021 Accepted: 07.09.2021 Published: 29.12.2021



Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: спорные и нерешенные вопросы

А.А. Шептулин^{1,*}, М.А. Визе-Хрипунова²

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

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Ульяновск, Российская Федерация

Цель обзора. Проанализировать спорные и нерешенные вопросы, касающиеся эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. Частота постинфекционного СРК зависит от того, какой этиологический фактор привел к развитию острого инфекционного гастроэнтерита (бактерии, вирусы, простейшие). Идентифицированы факторы риска формирования постинфекционного СРК: женский пол, повышенный уровень тревоги, депрессии и соматизации, тяжелое течение острого инфекционного гастроэнтерита и др. Диагноз постинфекционного СРК предполагает исключение органических заболеваний, протекающих со сходной клинической картиной. Специальное лечение больных с постинфекционным СРК не разработано, и оно строится в соответствии с принципами лечения «непостинфекционного» СРК.

Заключение. Проблема постинфекционного СРК изучена недостаточно и требует продолжения исследований.

Ключевые слова: постинфекционный синдром раздраженного кишечника, факторы риска, диагностика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: спорные и нерешенные вопросы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):41–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-41-46>

Postinfectious Irritable Bowel Syndrome: Polemic and Open Issues

Arkadiy A. Sheptulin^{1,*}, Marina A. Vize-Khripunova²

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

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Aim. An analysis of polemic and open topics in epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of postinfectious irritable bowel syndrome (IBS).

Key points. The incidence of postinfectious IBS links to aetiological factors underlying the development of acute infectious gastroenteritis (bacteria, viruses or protozoans). The risk factors of postinfectious IBS have been identified: female gender, excessive anxiety, depression and somatisation, a severe sequence of acute infectious gastroenteritis, etc. The diagnosis of postinfectious IBS implies exclusion of organic diseases with similar clinical presentations. A specific postinfectious IBS treatment is currently lacking and adheres to non-postinfectious IBS strategies.

Conclusion. The postinfectious IBS problematic is poorly understood and requires further research.

Keywords: postinfectious irritable bowel syndrome, risk factors, diagnosis

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

For citation: Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome: Polemic and Open Issues. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):41–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-41-46>

Под постинфекционным синдромом раздраженного кишечника (СРК) понимают особую форму СРК, которая развивается после перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита. В качестве авторов, впервые описавших в 1962 г. постинфекционный СРК (тогда еще именовавшийся «синдром

раздраженной толстой кишки») после развития дизентерии, обычно приводят N.A. Chaudhary и S.C. Truelove [1]. Однако M.S. Riddle et al. [2] в своей статье, озаглавленной «Месть Монтесумы — продолжение: сто лет со дня описания постинфекционного синдрома раздраженного кишечника»

(напомним, что понятие «месть Монтесумы» является синонимом термина «диарея путешественников»), отмечают, что в период Первой мировой войны А. Hurst впервые описал персистирование хронических кишечных симптомов у солдат, перенесших острую дизентерию.

Определение

Общепризнанного определения постинфекционного СРК не существует, однако уже после принятия «Римских критериев» функциональных заболеваний органов пищеварения IV пересмотра (РК IV пересмотра) была сформирована рабочая группа Римского комитета [Rome Foundation Working Team (RFWT)], которая на основе РК IV пересмотра [3] сформулировала диагностические критерии постинфекционного СРК (табл. 1) [4].

Диагностические критерии постинфекционного СРК во многом соответствуют РК СРК IV пересмотра. Все же необходимо отметить, что при постановке диагноза острого инфекционного гастроэнтерита следует стремиться к установлению этиологии заболевания (в частности, с помощью проведения полимеразной цепной реакции), поскольку тактика лечения острого бактериального гастроэнтерита существенно отличается от таковой при его вирусной природе.

Эпидемиология, патогенез, факторы риска

Постинфекционный СРК может возникать после кишечных инфекций, вызванных бактериями (*Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteric*, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli* O 157:H7, *Clostridium difficile*), вирусами, простейшими (*Giardia lamblia*) [4–7]. F. Klem и соавт. [5] провели систематический обзор и метаанализ 45 исследований, включавших в общей сложности 21 421 больного, перенесшего острый инфекционный гастроэнтерит, который показал, что общая

частота постинфекционного СРК через 12 месяцев составила 10,1 %, в более поздние сроки — 14,3 %. У больных, перенесших острый инфекционный гастроэнтерит в последние 12 месяцев, частота постинфекционного СРК была в 4,2 раза выше, чем у не болевших.

Частота постинфекционного СРК зависела и от этиологии перенесенной кишечной инфекции. При бактериальной природе она оказалась равной 13,8 %, при гастроэнтерите, вызванном *Giardia lamblia*, — 41,9 %. Наиболее низкой (6 %) она была при вирусной природе заболевания [5]. Правда, G. Barbara и соавт. [4] полагают, что действительная частота постинфекционного СРК выше, чем принято считать. Так, через 12 месяцев после массивной вспышки в Сан-Феличель-Бенако (Италия) острого инфекционного энтерита, обусловленного попаданием норовируса в муниципальную водопроводную сеть, частота постинфекционного СРК в группе переболевших численностью 348 человек составила 13 % [7].

Появились первые работы и о возможности развития постинфекционного СРК у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). D. Noviello [8] наблюдали 164 больных, перенесших инфекцию COVID-19, и 183 здоровых человека, вошедших в контрольную группу. Анализ клинических симптомов, проведенный через 5 месяцев на основании оценки их соответствия РК IV пересмотра, показал, что частота постинфекционного СРК в основной и контрольной группах больных практически не различалась (соответственно 26,2 и 25,1 %; $p = 0,81$). В то же время у пациентов, у которых в острую фазу инфекции COVID-19 была диарея, спустя 5 месяцев отмечалась большая выраженность боли и дискомфорта в животе по сравнению с теми больными, у которых во время инфекции COVID-19 диареи

Таблица 1. Диагностические критерии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (на основе Римских критериев IV пересмотра)

Table 1. Diagnostic criteria in postinfectious irritable bowel syndrome (based on Rome Criteria Revision IV)

1. Рецидивирующие боли в животе, возникающие по меньшей мере 1 раз в неделю на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб к моменту постановки диагноза не менее 6 месяцев, сочетающиеся как минимум с двумя из следующих 3-х признаков:
 - а) связаны с актом дефекации;
 - б) связаны с изменением частоты стула;
 - в) связаны с изменением консистенции стула.
2. Клинические симптомы появились после разрешения острого инфекционного гастроэнтерита.
3. Острый инфекционный гастроэнтерит подтверждается положительными результатами бактериологического исследования кала или (при их отсутствии) наличием как минимум 2-х из следующих 3-х симптомов:
 - а) лихорадка;
 - б) рвота;
 - в) диарея.
4. У больного должны отсутствовать признаки СРК до момента развития острого инфекционного гастроэнтерита.

Примечание: у некоторых больных с постинфекционным СРК до перенесения острого инфекционного гастроэнтерита могут отмечаться нарушения частоты стула, но без связи с болями в животе.

не было. Частота постинфекционного СРК у больных с наличием диареи в острый период составила — 32,9 %, при ее отсутствии — 19,2 % ($p = 0,05$).

Упомянутый выше метаанализ позволил идентифицировать факторы риска развития постинфекционного СРК. В их число вошли: женский пол (отношение шансов (ОШ) = 2,2), повышенный уровень тревоги (ОШ = 2), депрессии (ОШ = 1,5) и соматизации (ОШ = 4,1), наличие невротических реакций (ОШ = 3,3), прием антибиотиков при лечении острого инфекционного гастроэнтерита (ОШ = 1,7) [5].

Имела также значение и тяжесть течения инфекционного заболевания. Риск возникновения постинфекционного СРК оказался выше при наличии болей в животе (ОШ = 3,26), частоты дефекации >7 в сутки (ОШ = 2,62), появлении крови в стуле (ОШ = 1,86). Наиболее частыми вариантами постинфекционного СРК оказались смешанный (46 %) и вариант с преобладанием диареи (40 %); реже всего (14 %) наблюдался обстипационный вариант (14 %) [5].

Что касается патогенетических факторов постинфекционного СРК, то они изучены недостаточно, не отличаются от таковых при «непостинфекционном» СРК и включают в себя нарушения двигательной функции кишечника, висцеральную гиперчувствительность, изменения состава кишечной микробиоты, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, активацию местной иммунной системы и воспаление низкой степени активности.

Так, М. Kanazawa et al. [9] определяли с помощью баростата у больных с постинфекционным СРК сократительную активность толстой кишки в ответ на ее растяжение и показали, что она у них была выше, чем у больных с «непостинфекционным» СРК и лиц контрольной группы. Авторы расценили эти нарушения как результат воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника.

Ж. Jalanka et al. [10] изучали состав кишечной микробиоты у больных с постинфекционным СРК и установили, что у таких пациентов было повышено в 12 раз содержание бактерий рода *Bacteroides* и снижено в 35 раз содержание бактерий класса *Clostridiales*, относящихся к роду *Firmicutes*.

С помощью оценки соотношения экскреции лактулозы и маннитола было показано, что у больных с постинфекционным СРК возникает повышение кишечной проницаемости, приводящее к снижению содержания CD68-лимфоцитов и калыпротектин-положительных макрофагов, а также повышению уровня Т-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника [11].

У пациентов с постинфекционным СРК по сравнению со здоровыми лицами было выявлено увеличение содержания тучных клеток,

окружающих нервные волокна в слизистой оболочке подвздошной кишки, и повышение экспрессии в ней интерлейкина-1 β [12]. Кроме того, было обнаружено, что у больных с постинфекционным СРК отмечается достоверное повышение уровня интерферона- γ и снижение содержания интерлейкина-10 в слизистой оболочке тонкой кишки по сравнению с пациентами с непостинфекционным СРК и здоровыми лицами, что, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении соотношения между Т-хелперами 1-го и 2-го типов (Th1/Th2) [13].

Диагноз и дифференциальный диагноз

Уже упоминавшаяся рабочая группа Римского комитета по постинфекционному СРК считает возможным при типичной клинической картине и отсутствии «симптомов тревоги» (лихорадка, кровь в стуле, потеря массы тела >10 %, анемия и др.) ставить позитивный диагноз постинфекционного СРК без существенного дополнительного обследования, полагая маловероятными положительные результаты исследования кала на наличие кампилобактера, шигелл и сальмонелл. В отдельных случаях признается целесообразным определение уровня С-реактивного белка и фекального кальпротектина. При этом авторы признают, что в некоторых случаях может возникнуть необходимость в проведении дифференциального диагноза постинфекционного СРК с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника [4].

Эти рекомендации полностью соответствуют стратегии постановки диагноза СРК, приводимой в РК IV пересмотра [3]. При этом алгоритм диагностики постинфекционного СРК, предлагаемый авторами, полностью повторяет несоответствие, содержащееся в РК СРК IV пересмотра: больные с клинической картиной СРК и наличием «симптомов тревоги», у которых при дополнительном обследовании не выявляется каких-либо изменений, возвращаются в группу пациентов с СРК, хотя обнаружение у больного «симптомов тревоги» по определению исключает возможность функциональных заболеваний.

Приведенный алгоритм постановки диагноза постинфекционного СРК чреват возможностью диагностических ошибок. Под маской СРК (в том числе и постинфекционного) могут протекать различные органические заболевания (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника, микроскопический колит и др.). Неслучайно поэтому рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника считают диагноз СРК диагнозом исключения, который можно ставить только после тщательного обследования больных, включающего в себя клинический и биохимический анализы крови, общий анализ кала и анализ кала для выявления бактерий кишечной

группы (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.* и др.), токсинов А и В *Clostridium difficile*, определение антител к тканевой транслугтаминазе, ультразвуковое исследование брюшной полости, колоноскопию с биопсией [14].

Серьезным недостатком рекомендаций рабочей группы Римского комитета по постинфекционному СРК следует считать отказ от проведения дыхательного водородного теста с глюкозой или лактулозой для исключения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке под предлогом его недостаточной достоверности. Между тем метаанализ 25 исследований, включавших 3192 больных СРК и 3320 лиц контрольной группы, показал, что СИБР встречается у пациентов с СРК достоверно чаще, чем в контроле (ОШ — 3,7), причем если контрольную группу составляли здоровые лица, то ОШ возрастало до 4,9 [15]. Кроме того, клинические проявления СРК и СИБР часто оказываются очень сходными, и успешное восстановление баланса микрофлоры тонкой кишки у больных с сочетанием СРК и СИБР, сопровождающееся исчезновением клинических симптомов, в ряде случаев дает основание пересмотреть диагностическую концепцию [16].

Особенности течения постинфекционного СРК изучены недостаточно. Некоторые авторы выявили у таких больных более выраженную диарею и стойкий болевой синдром [17]. Другие, напротив, полагают, что постинфекционный СРК имеет более благоприятное течение по сравнению с «непостинфекционным» СРК, хотя и отмечают при этом отсутствие качественных проспективных сравнительных исследований [4].

Интересные данные были представлены итальянскими авторами. В 1994 г. в Болонье в 36 школах произошла вспышка сальмонеллезного гастроэнтерита (1468 заболевших детей), возникшая из-за употребления привезенного в школы недоброкачественного завтрака (тунец). Через 16 лет частота СРК в группе переболевших составила 35,3 %, в контрольной группе — 20,5 % ($p = 0,008$) [18]. Таким образом, эти результаты показывают, что перенесенный инфекционный гастроэнтерит может напоминать о себе спустя длительный период.

Лечение

Проанализировав опубликованные работы, члены рабочей группы Римского комитета по постинфекционному СРК пришли к выводу об отсутствии специальных рекомендаций по лечению данной формы СРК. Тогда 4 члена указанной рабочей группы и 10 приглашенных гастроэнтерологов провели экспертное голосование по 5 положениям с оценкой уровня рекомендаций, качества доказательности и степени согласия [4].

Положение 1. Первой ступенью лечения служит разъяснение пациентам связи между

перенесенной кишечной инфекцией и последующим развитием постинфекционного СРК (уровень рекомендаций — высокий, качество доказательности — умеренное, полностью согласны — 64 %, частично — 7 %).

Положение 2. Следует успокоить пациентов в отношении течения заболевания (особенно в случае развития СРК после перенесенной вирусной инфекции), сообщив им о возможности уменьшения с течением времени выраженности симптомов или их полного исчезновения (уровень рекомендаций — умеренный, качество доказательности — умеренное, полностью согласны — 50 %, частично — 21 %).

Положение 3. Специальных лекарственных препаратов для терапии постинфекционного СРК не существует. При ведении таких больных следует руководствоваться общими рекомендациями по лечению СРК в зависимости от его варианта (с преобладанием диареи, запоров и смешанный вариант) (уровень рекомендаций — умеренный, качество доказательности — умеренное, полностью согласны — 29 %, частично согласны — 64 %).

Два следующих положения были отклонены.

Положение 4. Учитывая, что развитие постинфекционного СРК сопровождается изменениями состава кишечной микробиоты, способными принимать участие в возникновении клинических симптомов, терапией первого выбора может быть назначение невсасывающихся антибиотиков (таких как рифаксимин) или пробиотиков (полностью согласны — 0 %, частично согласны — 21 %).

Положение 5. Естественное течение постинфекционного СРК может сопровождаться уменьшением выраженности клинических симптомов с течением времени, поэтому прогноз постинфекционного СРК лучше, чем «непостинфекционного» (полностью согласны — 0 %, частично согласны — 21 %).

Вряд ли можно разделить столь скептическое отношение к целесообразности назначения рифаксими́на и пробиотиков больным с постинфекционным СРК. В экспериментальной модели СРК, развившегося после перенесенной инфекции *Trichinella spiralis*, было показано, что применение рифаксими́на в течение 7 дней способствовало уменьшению висцеральной гиперчувствительности при растяжении колоректального отдела кишечника, восстановлению проницаемости слизистой оболочки, подавлению экспрессии интерлейкина-12 и интерлейкина-17, повышению экспрессии в слизистой оболочке кишечника белка плотных контактов окклюдина [19].

Выше уже говорилось о высокой частоте СИБР в тонкой кишке у больных СРК. Применение у таких пациентов рифаксими́на и пробиотиков приводило к значительному уменьшению выраженности

клинических симптомов и даже их полному исчезновению [20–22].

Таким образом, анализ опубликованных работ, посвященных патофизиологическим и клиническим аспектам постинфекционного СРК, показал, что эта проблема изучена недостаточно и в ней имеется еще много белых пятен. Мало внимания уделяется нарушению состава кишечной

микробиоты у таких больных. Противоречиво освещаются особенности клинической картины и течения данной формы СРК, особенно в сравнении с таковыми при неинфекционной форме. Активное изучение данных вопросов позволит глубже понять механизмы развития постинфекционного СРК и улучшить результаты лечения этих пациентов.

Литература / References

1. Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes and prognosis in 130 cases. *Q J Med.* 1962;31:307–22.
2. Riddle M.S., Connor P., Porter C.K. Montezuma's revenge – the sequel: The one-hundred year anniversary of the first description of “post-infectious” irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2018;24(45):5076–80. DOI: 10.3748/wjg.v24.i45.5076
3. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393–407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
4. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., Rajilic-Stojanovic M. Rome Foundation Working Team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156(1):46–58. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011
5. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farugia G., Camilleri M., et al. Prevalence, risk factors and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systemic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1042–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
6. Dayananda P., Wilcox M.H. Irritable bowel syndrome following *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(1):1–5. DOI: 10.1897/MOG.0000000000000490
7. Zanini B., Ricci C., Bandera F., Caselani F., Magni A., Laronga A.M., et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(6):891–8. DOI: 10.1038/ajg.2012.102
8. Novello D., Costantino A., Muscatello A., Bandera A., Consonni D., Vecchi M., Basilisko G. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms four month after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;e14187. DOI: 10.1111/nmo.14187
9. Kanazawa M., Palsson O.S., van Tiburg M.A.L., Gangarosa L.M., Fukudo S., Rhee W.E. Motility response to colonic distention is increased in postinfectious irritable bowel syndrome (PI-IBS). *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):696–704. DOI: 10.1111/nmo.12318
10. Jalanka J., Salonen A., Fuentes S. de Vos W.M. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome – toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. *Gut Microbes.* 2015;6(6):364–9. DOI: 10.1080/19490976.2015.1096486
11. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P., Hebden J., Wright T., Skinner M., et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T-lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47(6):804–11. DOI: 10.1136/gut.47.6.804
12. Wang L.-H., Fang X.-C., Pan G.-Z. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut.* 2004;53(8):1096–101. DOI: 10.1136/gut.2003.021154
13. Chen J.I., Chen J.I., Zhang Y., Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:91.
14. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт.* 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu. A., Baranskaya E.K., Belousova Ye. A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(5):76–93 (In Russ.)].
15. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall BJ, Lolosri N., Walker M.M., et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):190–201. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000504
16. Esposito I., de Leone A., Di Gregorio S., de Magistris L., Ferrieri A., Riegler G. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on non-absorbable antibiotics. *World J Gastroenterol.* 2007;13(45):6016–21. DOI: 10.3748/wjg.v13.i45.6016
17. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю., Борщ М.В. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника – особая форма функциональной кишечной патологии. *Лечащий врач.* 2012;7:21–9. [Samsonov A.A., Plotnikova E.Yu., Borsch M.V. Postinfectious irritable bowel syndrome I – a special form of functional intestinal pathology. *Lechastshiy vrach.* 2012;7:21–9 (In Russ.)].
18. Cremon C., Stanghellinu V., Pallotti F., Fogacci E., Bellacosa L., Morselli-Lobato A.M., et al. Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood. *Gastroenterology.* 2014;147(1):69–77. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.013
19. Jin Y., Ren X., Li G., Li Y., Zhang L., Wang H., et al. Beneficial effects of Rifaximin in post-infectious irritable bowel syndrome mouse model beyond gut microbiota. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(2):443–52. DOI: 10.1111/jgh.13841
20. Cuoco L., Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006;52(1):89–95.
21. Peralta S., Cottone C., Doveri T., Almasio P.L., Craxi A. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin. *World J Gastroenterol.* 2009;15(21):2628–31. DOI: 10.3748/wjg.15.2628
22. Leventogiannis K., Gkolfakis P., Spithakis G., Tsatali A., Pistiki A., Sioulas A., et al. Effect of a preparation of four probiotics on symptoms of patients with irritable bowel syndrome: association with intestinal bacterial overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11(2):627–34. DOI: 10.1007/s12602-018-9401-3

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Визе-Хрипунова Марина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.
Контактная информация: vize-marina@yandex.ru;
432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Marina A. Vize-Khripunova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University.
Contact information: vize-marina@yandex.ru;
432017, Ulyanovsk, L. Tolstogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Поступила: 20.07.2021 Принята: 11.09.2021 Опубликовано: 29.12.2021
Submitted: 20.07.2021 Accepted: 11.09.2021 Published: 29.12.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



A Case of Primary Amyloidosis Involving Liver, Stomach, Intestines, and Heart without Evident Kidney Involvement

Leonid S. Kholopov¹, Natalya B. Gubegrits², Olena A. Dyadyk³, Yuriy E. Chirkov⁴, Yuliya V. Tsohoyeva¹

¹ Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

² Into-Sana Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

³ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Oberig Universal Clinic, Kyiv, Ukraine

Aim. Systemic amyloidosis caused by the synthesis and deposition of immunoglobulin light chains (AL amyloidosis) is a relatively rare disease that involves heart, kidneys, peripheral nervous system, gastrointestinal tract, and has a large number of various clinical manifestations. We present a clinical case of systemic AL amyloidosis with a predominant involvement of liver, stomach, intestines, and heart in a Caucasian female.

Key points. A Caucasian woman presented to clinic with severe general weakness, abdominal pain, diarrhea, sudden weight loss, and palpitation. Initial examination revealed a duodenal bulb ulcer complicated by bleeding and polyps in the retrobulbar part of duodenum. Decreased hemoglobin levels, elevated levels of alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase, and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, signs of heart failure with preserved ejection fraction, and hepatomegaly became the basis for a clinical suspicion of AL amyloidosis and puncture liver biopsy. Histochemical and immunohistochemical studies of liver, stomach, and duodenum biopsy specimens confirmed AL amyloidosis. Timely diagnosis made it possible to conduct a specific therapy with melphalan plus dexamethasone, get a satisfactory response and improve the patient's condition.

Conclusion. A thorough examination of patients along with a pathomorphological and immunohistochemical study of the biopsy specimens is the basis for confirming the diagnosis of AL amyloidosis, selecting the proper therapy, improving the condition of patients and their survival.

Keywords: primary AL amyloidosis, immunoglobulin light chain amyloidosis

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Kholopov L.S., Gubegrits N.B., Dyadyk O.A., Chirkov Yu.E., Tsohoyeva Yu.V. A Case of Primary Amyloidosis Involving Liver, Stomach, Intestines, and Heart without Evident Kidney Involvement. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):47–55. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-47-55>

Случай первичного амилоидоза с вовлечением печени, желудка, кишечника и сердца, который не сопровождался поражением почек

Л.С. Холопов¹, Н.Б. Губергриц², Е.А. Дядык³, Ю.Э. Чирков⁴, Ю.В. Цогоева¹

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

² Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

³ Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

⁴ Универсальная клиника «Обериг», Киев, Украина

Цель. Системный амилоидоз, вызванный образованием и отложением легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз), представляет собой относительно редкое заболевание с поражением сердца, почек, периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, что обуславливает многообразие его клинических проявлений. Мы представляем случай системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением печени, желудка, кишечника и сердца без вовлечения почек у женщины европеоидной расы.

Основное содержание. Пациентка предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, боль в животе, диарею, быструю потерю массы тела и сердцебиение. Эзофагогастродуоденоскопия выявила кровоточащую язву двенадцатиперстной кишки и ретробульбарный полипоз. Содержание гемоглобина было снижено, а уровни щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида были повышены. Также имелись признаки сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и гепатомегалия. Была проведена биопсия печени, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гистохимическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов подтвердило диагноз AL-амилоидоза. Проведено лечение мелфаланом и дексаметазоном с удовлетворительным эффектом.

Заключение. Тщательное клиническое обследование пациента вместе с патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптатов позволили установить верный диагноз и назначить адекватную терапию, что улучшило состояние пациента.

Ключевые слова: первичный AL амилоидоз, амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Холопов Л.С., Губергриц Н.Б., Дядык Е.А., Чирков Ю.Э., Цогоева Ю.В. Случай первичного амилоидоза с вовлечением печени, желудка, кишечника и сердца, который не сопровождался поражением почек. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):47–55. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-47-55>

Introduction

The modern definition of amyloidosis refers to a group of diseases caused by aggregation of a certain fibrillar glycoprotein known as amyloid in the organs and tissues [1]. Unlike other fibrillar stromal proteins, amyloid has the following characteristic features: birefringence under polarized light after pre-staining with Congo red and discoloration of amyloid deposits from red to apple-green [1, 2].

One of the forms of systemic amyloidosis, which is associated with aggregation of amyloid formed from immunoglobulin light chains (AL amyloidosis), is caused by the abnormal plasma cell clone in the bone marrow, or so-called B cell dyscrasia [1]. Completion of the phases of amyloid nucleation and elongation in AL amyloidosis is a kind of impetus for its dissemination or spread to almost all organs and tissues except brain [1–3]. Amyloid formation and deposition are not metabolically neutral processes as they are associated with tissue damage and organ dysfunction due to the cytotoxic properties of prefibrillar oligomers, which form amyloid fibrils, as well as the direct adverse mechanical effect of amyloid on tissues, their architectonics and functions [1, 3, 4].

Target organs in AL amyloidosis include heart, kidneys, gastrointestinal tract, and peripheral nervous system; this accounts for the diversity of clinical manifestations. Suspected AL amyloidosis may be the reason for biopsy of fat pad, bone marrow, and other organs, including duodenum, stomach, colon, rectum, esophagus, and liver [5–7]. Once suspected and a monoclonal component is detected, confirmation requires more expensive microscopic studies to diagnose amyloidosis, such as mass spectrometry (“gold standard”), immunogold electron microscopy, immunofluorescence, and immunohistochemistry [7]. The guidelines on diagnosis and treatment of AL amyloidosis were published recently [8–10].

Clinical case

A 44-year-old woman presented to the Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odessa National Medical University with complaints of severe general weakness; belting abdominal pain, aching and constant in its nature; bloating; stomach being “cold and strange”. The patient

suffered from bowel disorders — frequent and “uncontrolled” intestinal discharge, 23 kg weight loss within 9 months; occasionally — increased blood pressure, palpitation.

The patient was feeling ill for about 8 months, when frequent liquid intestinal discharge first appeared (up to 15 times a day). She underwent the outpatient treatment with loperamide, antimicrobials (phthalylsulfathiazole, nifuroxazide), and probiotics with positive effect. Such episodes occurred 2–3 times a month. At the same time, hemorrhoids worsened, which was also treated on an outpatient basis.

The patient felt weak against the background of recurrent exacerbations of hemorrhoids and diarrhea. Anemia with hemoglobin level about 80 g/L was detected 2 months after the onset of the disease.

Stomach radiography with oral contrast was carried out because patient refused to perform esophagogastroduodenoscopy. The results were: edge filling defect is revealed in horizontal position in the gastric fundus with transition to the upper third along the greater curvature; mucosa folds are unevenly thickened and tortuous in the fundus, body, along the greater curvature, in the antrum, the relief is deformed; an uneven accumulation of contrast (a small ulcer along the upper edge) in the antrum; external compression due to adjacent organs.

Patient's condition was gradually deteriorating. She had a consultation with a gastroenterologist 7 months after the onset of symptoms. Esophagogastroduodenoscopy was strongly recommended.

Esophagogastroduodenoscopy: chronic ulcer of a duodenal bulb complicated by bleeding; erythematous gastroduodenopathy; cicatricial ulcer deformation of the duodenal bulb; lower esophageal sphincter insufficiency; polypoid proliferation in the retrobulbar part of duodenum (biopsy performed). Biopsy preliminary conclusion: amyloidosis of the duodenum mucosa.

The patient was admitted to our Clinic with these results 8 months after the onset of the disease.

Physical examination showed the expansion of the left border of relative cardiac dullness to the left midclavicular line, rhythmic and muffled heart sounds, a short systolic murmur heard at the apex, blood pressure of 115/75 mm Hg, heart rate of 92 beats per min, enlarged abdomen, sensitive large

intestine segments, and enlarged liver with its border 2.5 cm lower the costal arch.

Results of laboratory tests had the following features: anemia with hemoglobin levels of 92–106 g/L and red blood cell count of $(3.29\text{--}3.52) \times 10^{12}/\text{L}$, neutrophilic shift of the leukocyte formula with a normal leukocyte count. Acute phase markers were increased: erythrocyte sedimentation rate (Westergren method) up to 120 mm/h and C-reactive protein up to 47 mg/mL (normal level: less than 6 mg/mL). Rheumatoid factor was 27.6 IU/mL (normal level: less than 15 IU/mL).

Biochemical test revealed a decrease in serum total protein levels to 64.7 g/L (normal range: 65–85 g/L) due to a decrease in serum albumin level 34.6 g/L (normal range: 35–50 g/L), elevated aspartate aminotransferase of 47 IU/L (normal level: less than 40 IU/L) with normal alanine aminotransferase levels, increased total bilirubin level 42.7 $\mu\text{mol/L}$ (normal range: 8.5–20.5 $\mu\text{mol/L}$) due to increased direct bilirubin level 34.1 $\mu\text{mol/L}$ (normal range: 0.9–4.3 $\mu\text{mol/L}$), as well as very high levels of gamma-glutamyltransferase (GGT) 437 IU/L (normal range: 9–39 IU/L) and alkaline phosphatase (ALP) 1367 IU/L (normal level: less than 105 IU/L).

Glucose and renal function tests were normal, uric acid levels were lowered to 117 $\mu\text{mol/L}$ (normal range: 140–340 $\mu\text{mol/L}$). Serum iron was decreased to 4.7 $\mu\text{mol/L}$ (normal range: 9.0–30.4 $\mu\text{mol/L}$), the blood levels of other biominerals (potassium, sodium, magnesium, phosphorus, chloride, calcium) were within normal range.

The biomarkers of heart injury (troponins, cardiac creatine phosphokinase, and lactate dehydrogenase) were within normal range, but N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels were elevated to 198 pg/mL (normal level: less than 125 pg/mL).

Electrocardiogram (Fig. 1): normal sinus rhythm; signs of impaired repolarization processes in the inferolateral part of the left ventricle and diffuse myocardial changes.

Echocardiogram (Fig. 2): left ventricular global function is not impaired, left ventricular ejection fraction is 67 %; signs of right ventricular volume overload; aortic atherosclerosis; signs of left ventricle walls concentric hypertrophy (A); no changes in cavity size (B); hyperechoic foci in the interventricular septum (C); grade 1 mitral valve regurgitation, grade 1 tricuspid valve regurgitation, mild pulmonary hypertension; signs of a mild hydropericardium (D). Considering the data from physical examination, the detected changes may be evidence of cardiac amyloidosis [11, 12].

Abdominal ultrasound examination revealed hepatosplenomegaly.

Computed tomography of the abdominal cavity and retroperitoneal space with intravenous contrast enhancement (Fig. 3) showed changes that may refer to liver amyloidosis [11]: mesenteric tissue is diffusely swollen and dense, with a large number of lymph nodes that are signs of mesenteric panniculitis; liver is enlarged, with clear smooth contours, diffuse uneven decrease in parenchymal density, mainly in the subcapsular areas, which is more evident in the venous phase (becomes homogeneous upon delayed phase); a thin strip of perihepatic effusion; signs of chronic pancreatitis.

Histopathological study of the duodenum (Fig. 4): edema, focal glandular atrophy, intraepithelial lymphocytes and neutrophilic leukocytes, cryptitis in occasional glands, focal squamous cell metaplasia, lymphohistoplasmacytic inflammatory cellular infiltrate of the stroma with polymorphonuclear leukocytes, focally with eosinophils and monocytes; a glandular polyp in one of the fragments (A). An uneven thickening is observed in the lamina propria due to the deposition of homogeneous eosinophilic masses and areas of sclerosis, microvascular vessels are dilated and full-blooded; positive brick-red focal masses are detected in the stroma, lamina propria, and walls of vessels of various sizes after Congo red staining (B). Upon immunohistochemistry, phenotyping of amyloid was carried out: AA amyloid – predominantly negative expression (C),

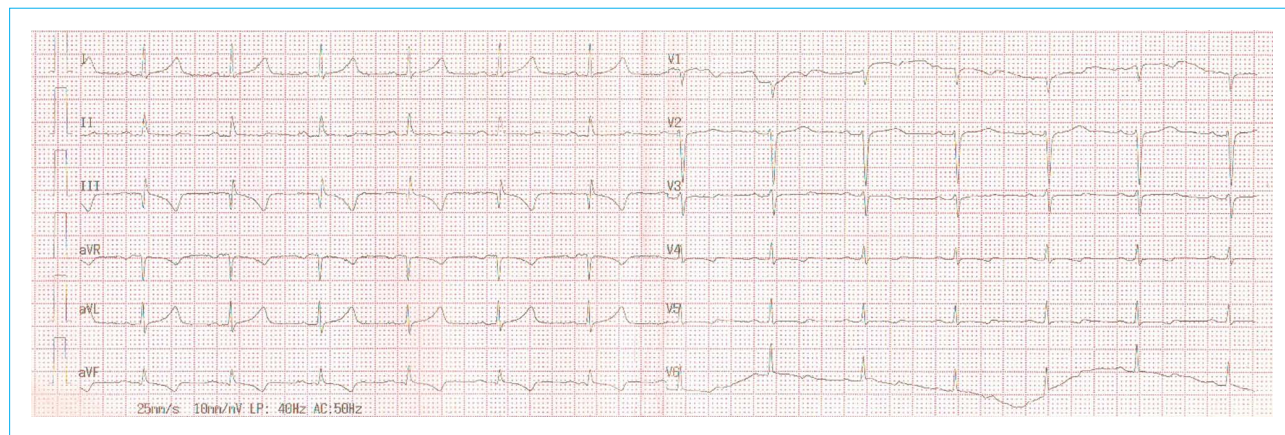


Fig. 1. Electrocardiogram of the patient. Diffuse myocardial changes

Рис. 1. Электрокардиограмма описываемого пациента. Диффузные изменения миокарда

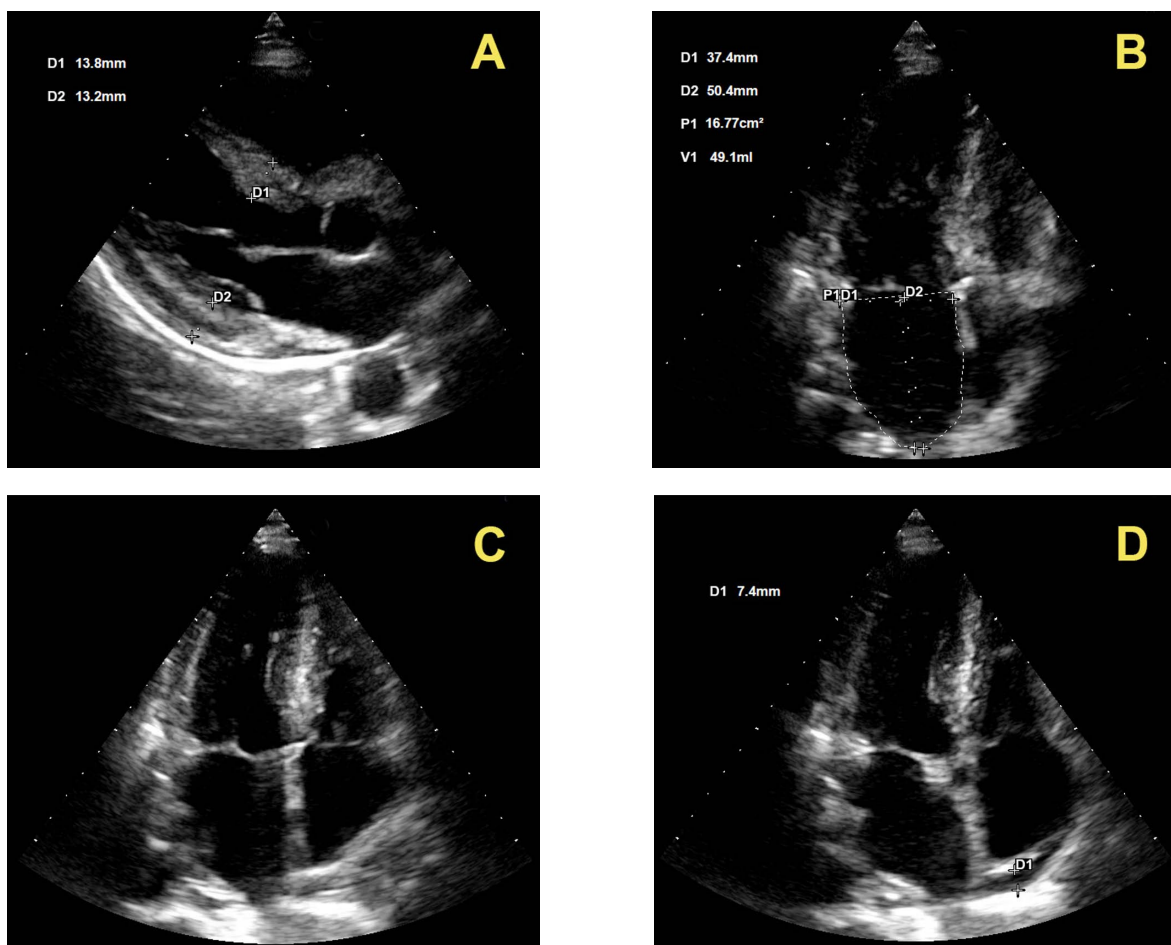


Fig. 2. Echocardiographic signs of cardiac amyloidosis in the patient: (A) left ventricular parasternal long axis view — increased thickness of left ventricle posterior wall (D2) and interventricular septum (D1); (B) apical 4-chamber view — myocardial hypertrophy with unchanged size of the heart cavities; D1, D2 — transverse and longitudinal dimensions of the left atrium; P1, V1 — calculated area and volume of the left atrium; (C) the same view — enhanced echo signal in the interventricular septum, typical “shiny” hyperechoic foci; (D) the same view — separation of pericardial sac layers up to 7.4 mm (D1) behind the right atrium

Рис. 2. Эхокардиографические признаки амилоидоза сердца у описываемого пациента: (А) парастеральный доступ, позиция по длинной оси левого желудочка: утолщение задней стенки левого желудочка (D2) и межжелудочковой перегородки (D1); (В) апикальный доступ, четырехкамерная позиция: гипертрофия миокарда без изменения размеров полостей камер сердца; D1, D2 — поперечный и продольный размеры полости левого предсердия; P1, V1 — вычисленные площадь и объем левого предсердия; (С) апикальный доступ, четырехкамерная позиция: усиленный эхосигнал от межжелудочковой перегородки; типичные «блестящие» гиперэхогенные очаги; (D) апикальный доступ, четырехкамерная позиция: сепарация листков перикарда до 7,4 мм (D1) позади правого предсердия

κ - and λ -light chains — positive expression in the stroma, lamina propria (the areas of homogeneous masses deposition), and blood vessel walls (D).

Pathomorphological diagnosis was: AL amyloidosis with dominating λ - and κ -light chains expression, mild focal AA amyloid expression; a moderate chronic duodenitis and glandular polyp with mild epithelial dysplasia.

Liver trephine biopsy (Fig. 5) revealed signs of the architectonics disorder due to the marked diffuse deposition of homogeneous eosinophilic masses in the stroma, which are replacing the liver parenchyma;

severe atrophy and degeneration of hepatocytes, some hepatocytes are hypertrophied and necrotic, others — with signs of apoptosis (A). Uneven marked dilatation of some parts of the portal tracts, mild focal lymphohistiocytic infiltrate along the portal tracts, perivascular and periductal fibrosis in sinusoidal vessels and depositions of eosinophilic masses; some bile ducts have signs of atrophy, vascular signs of sclerosis, others have thickened walls due to the deposition of eosinophilic masses (B).

After Congo red staining, positive brick-red masses were diffusely observed in the stroma and walls of vessels

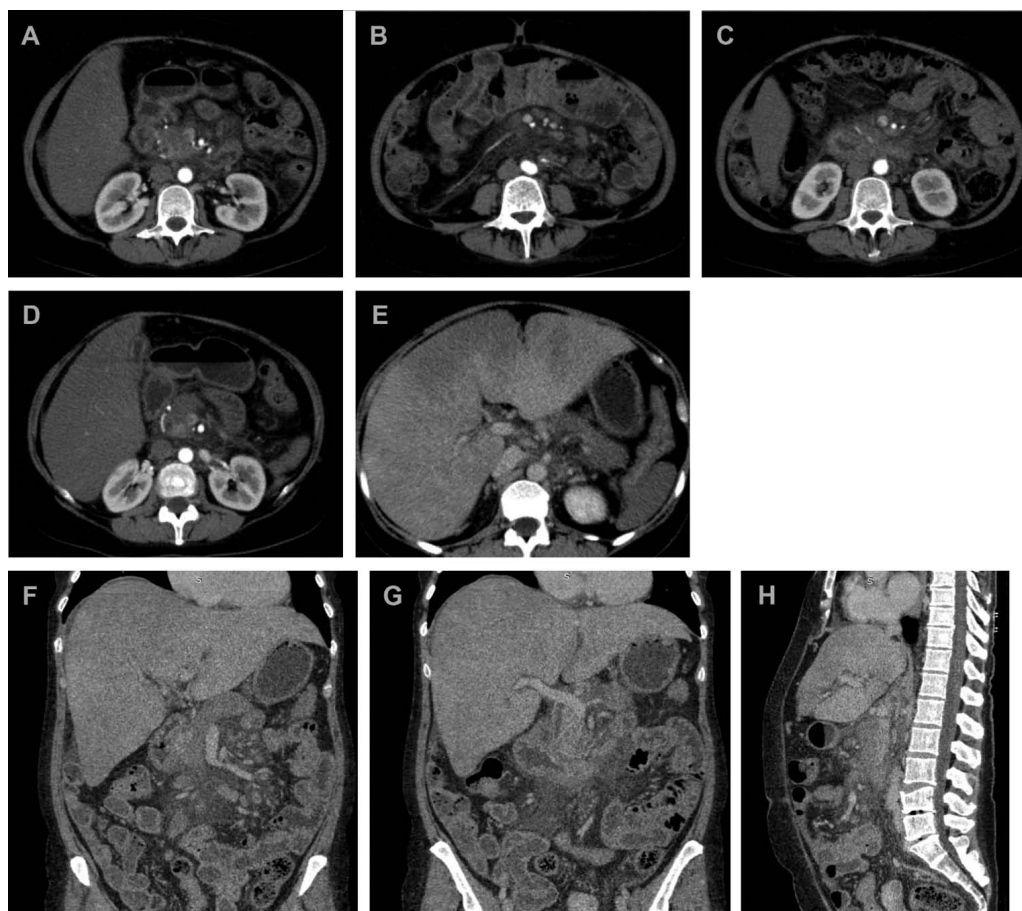


Fig. 3. Computed tomography of the abdominal cavity and retroperitoneal space with intravenous contrast enhancement: (A) aortic phase; stranding around the pancreatic head and in the retroperitoneal tissue; renal parenchyma is not thinned, of normal size, cortico-cerebral differentiation is preserved; (B) cord-like mesenteric root of the small intestine, mesenteric tissue is diffusely swollen and dense; increased number and size of mesenteric lymph nodes 10–12–15 cm — signs of mesenteric panniculitis; (C) duodenum walls are swollen, three-layered, slightly thickened, mostly in the descending and in the lower horizontal part; (D) tissue stranding around the gallbladder, its walls are neither thickened nor hypervascular; (E) portal phase; uneven contrast of the liver parenchyma, decreased liver density in the portal phase; the spleen is not enlarged; a thin strip of perihepatic effusion (4 mm); signs of chronic pancreatitis; (F) coronal projection, portal phase; the liver is enlarged (267×172×197 mm), with clear even contours, diffuse uneven decrease in parenchymal density, mainly in the subcapsular areas, which is more evident in the venous phase (becomes homogeneous upon delayed phase); mesenteric lymphadenopathy; the contours of the pancreatic head are indistinct; (G) duodenum — stranding of the tissue adjacent to the lower horizontal part; stranding of the parapancreatic tissue in the pancreatic body; (H) sagittal projection; stranding of the retroperitoneal tissue

Рис. 3. Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением: (А) аортальная фаза; тяжистость вокруг головки поджелудочной железы и в забрюшинной клетчатке; почечная паренхима не истончена, нормального размера, кортико-церебральная дифференцировка сохранена; (В) корень брыжейки тонкой кишки тяжистый, клетчатка брыжейки диффузно-отечная, плотная; увеличены число и размер брыжеечных лимфатических узлов (10–12–15 см), признаки мезентериального панникулита; (С) стенки двенадцатиперстной кишки отечны, трехслойные, слегка утолщены, преимущественно в нисходящей и нижней горизонтальной частях; (D) тяжистость клетчатки вокруг желчного пузыря, его стенки не утолщены и не гиперваскулярны; (Е) портальная фаза; неравномерное контрастирование паренхимы печени, снижение плотности печеночной ткани в портальной фазе; селезенка не увеличена; тонкая полоска выпота в околопеченочном пространстве (4 мм); признаки хронического панкреатита; (F) коронарная проекция, портальная фаза; печень увеличена (267×172×197 мм), с четкими ровными контурами, диффузное неравномерное снижение плотности паренхимы, преимущественно в подкапсульных областях, более выраженное в венозной фазе (становится однородным в отсроченной фазе); мезентериальная лимфаденопатия; контуры головки поджелудочной железы нечеткие; (G) двенадцатиперстная кишка — тяжистость клетчатки, прилегающей к нижней горизонтальной части; тяжистость парапанкреатической клетчатки в теле поджелудочной железы; (H) сагиттальная проекция; тяжистость забрюшинной клетчатки

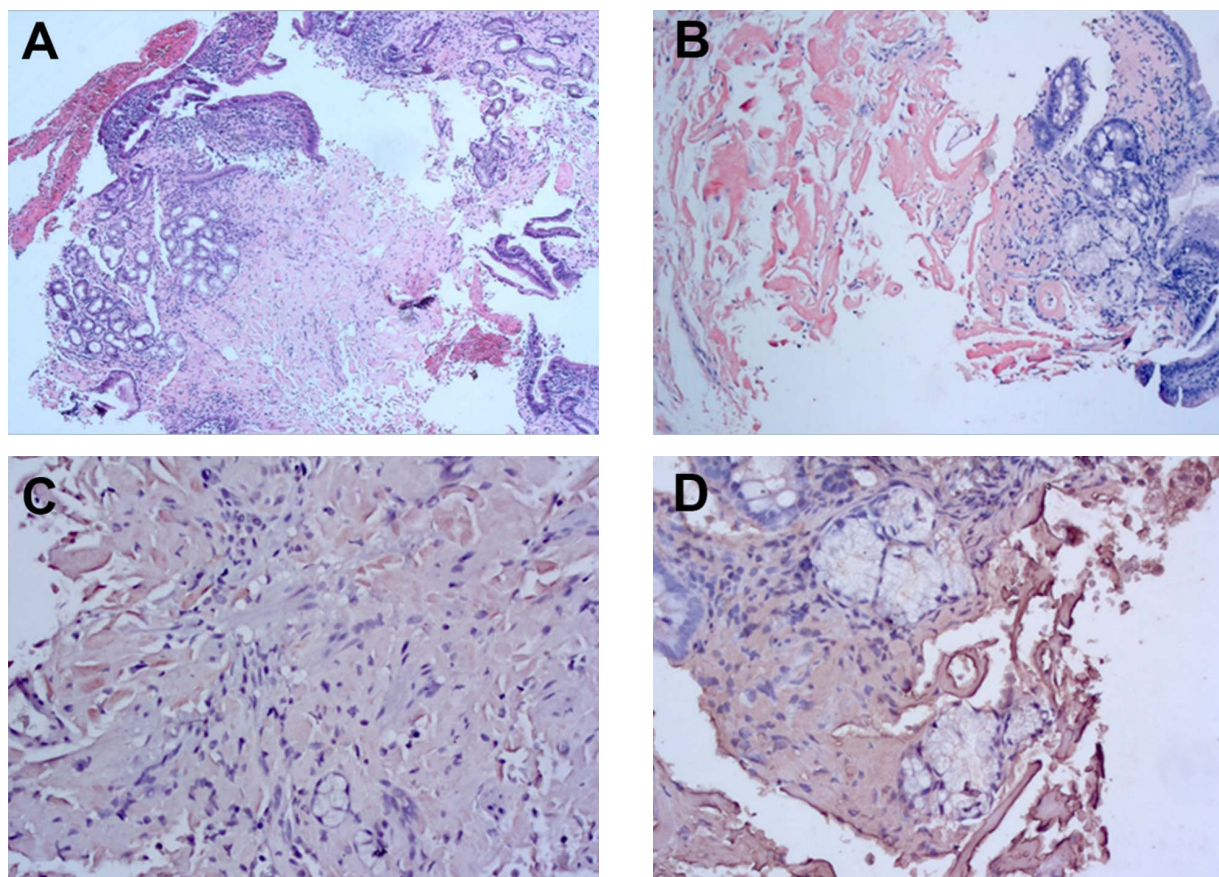


Fig. 4. Histopathological study of polypous proliferation of the duodenal mucosa of the patient U. (A) Hematoxylin-eosin staining, original magnification 50x; signs of chronic duodenitis; fragment of a glandular polyp; sharp uneven thickening in the lamina propria due to the deposition of homogeneous eosinophilic masses, areas of sclerosis. (B) Congo-red staining, original magnification 100x; positive brick red masses in the stroma, lamina propria, and walls of vessels of various sizes. (C) Immunohistochemistry of AA amyloid, original magnification 200x; AA amyloid negative expression in the stroma, lamina propria, blood vessel walls, single positive cells. (D) Immunohistochemistry of κ -light chains, original magnification 200x; κ -light chains positive expression in the stroma, lamina propria (the areas of homogeneous masses deposition), and blood vessel walls

Рис. 4. Гистопатологическое исследование полипозной пролиферации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки пациента У. (А) Окраска гематоксилин-эозином, исходное увеличение 50x; признаки хронического дуоденита; фрагмент железистого полипа; резкое неравномерное утолщение собственной пластинки за счет отложения однородных эозинофильных масс, участки склероза. (В) Окраска конго красным, исходное увеличение 100x; окрашенные кирпично-красные массы в строме, собственной пластинке и стенках сосудов различных размеров. (С) Иммуногистохимическое исследование АА-амилоида, исходное увеличение 200x; отсутствие экспрессии АА-амилоида в строме, собственной пластинке, стенках кровеносных сосудов, единичные клетки с экспрессией. (D) Иммуногистохимическое исследование κ -легких цепей, исходное увеличение 200x; наличие экспрессии κ -легких цепей в строме, собственной пластинке (области отложения гомогенных масс) и стенках кровеносных сосудов

of various sizes (C). Upon immunohistochemistry, phenotyping of amyloid was carried out: AA amyloid was found in uneven, focal, and mild positive expression in the stroma, blood vessel walls, and in the area of connective tissue proliferation; κ - and λ -light chains was found in diffuse positive expression in the stroma, blood vessel walls, in the areas of connective tissue proliferation and homogeneous masses deposition (D, E).

Pathomorphological diagnosis: results of pathomorphological, histochemical, and immunohistochemical studies indicate liver AL amyloidosis with

dominating λ - and κ -light chains expression, mild focal AA amyloid expression. There are signs of chronic hepatitis with mild manifestations and marked chronic changes; the Knodell histology activity index — 8; the Knodell fibrosis — 3, METAVIR — 3.

No significant impairments were found in other organs and systems.

On the basis of the revealed changes [8, 12–14], the patient presented with the following diagnosis.

Main: Primary amyloidosis involving heart, stomach, intestines, and liver. Stage 1.

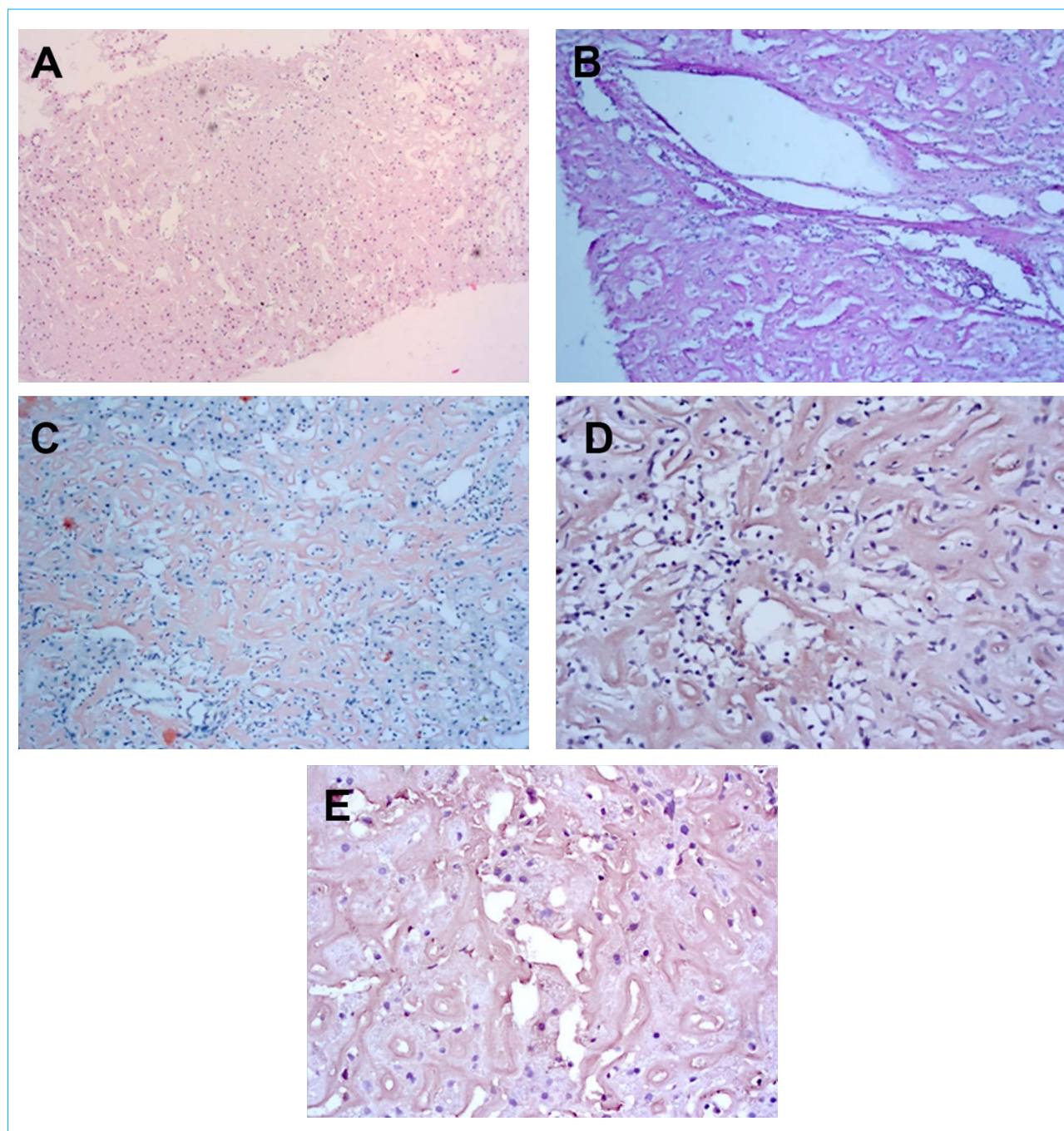


Fig. 5. Histopathological study of liver trephine biopsy of the patient. (A) Hematoxylin-eosin staining, original magnification 50x; liver trephine biopsy revealed signs of the architectonics disorder due to the marked diffuse deposition of homogeneous eosinophilic masses in the stroma, severe atrophy and degeneration of hepatocytes. (B) Periodic acid–Schiff staining, original magnification 200x; uneven marked dilatation of the portal tracts, mild focal lymphohistiocytic infiltrate along the portal tracts; perivascular and periductal fibrosis; bile ducts atrophy; vascular sclerosis. (C) Congo-red staining, original magnification 100x; positive brick-red masses in the stroma and walls of vessels of various sizes. (D) Immunohistochemistry for κ -light chains, original magnification 200x; κ -light chains diffuse positive expression in the stroma, blood vessel walls, area of connective tissue proliferation and homogeneous masses deposition. (E) Immunohistochemistry for λ -light chains, original magnification 200x; λ -light chains diffuse positive expression in the stroma, blood vessel walls, in the areas of connective tissue proliferation and homogeneous masses deposition.

Рис. 5. Гистопатологическое исследование трепан-биоптата печени пациента. (А) Окраска гематоксилин-эозином, исходное увеличение 50x; трепан-биопсия печени выявила признаки нарушения архитектоники за счет выраженного диффузного отложения однородных эозинофильных масс в строме, тяжелой атрофии и дегенерации гепатоцитов. (В) Окраска Шифф-йодной кислотой, исходное увеличение 200x; неравномерное

выраженное расширение портальных трактов, умеренный очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат вдоль портальных трактов; периваскулярный и перидуктальный фиброз; атрофия желчных протоков; склероз сосудов. (С) Окраска конго красным, исходное увеличение 100х; окрашенные кирпично-красные массы в строме и стенках сосудов различных размеров. (D) Иммуногистохимическое исследование к-легких цепей, исходное увеличение 200х; диффузная экспрессия к-легких цепей в строме, стенках кровеносных сосудов, области пролиферации соединительной ткани, в областях пролиферации соединительной ткани и отложения гомогенных масс. (Е) Иммуногистохимическое исследование λ-легких цепей, исходное увеличение 200х; диффузная экспрессия λ-легких цепей в строме, стенках кровеносных сосудов, в областях пролиферации соединительной ткани и отложения гомогенных масс

Concomitant: Chronic acalculous cholecystitis exacerbation. Exacerbation of chronic pancreatitis with impaired secretory function. Duodenal ulcer remission. Mild secondary anemia of chronic disease. Hypertensive heart disease, grade II, grade 2, risk 3. Heart failure, class I.

According to existing recommendations, we administered melphalan (0.22 mg/kg/day) and dexamethasone (40 mg/day) during 5 days [8, 15]. No adverse reactions were recorded. The tolerability was assessed as good, thereby the patient was recommended to continue the administered therapy on Day 1–5 of the 30-day cycle. The patient received concomitant therapy – antihypertensive, detoxification, cardio-, hepato-, and gastroprotective treatment, iron supplements. Patient's general condition improved during treatment, cardiac and gastrointestinal symptoms disappeared, and the laboratory indicators became normal. In particular, inflammatory markers normalized, NT-proBNP, rheumatoid factor, GGT, and ALP levels decreased. The patient undergoes treatment and follow-up at the clinic.

Discussion

The peculiarity of the present clinical case is the absence of renal involvement and significant heart involvement in a rather severe general condition of the patient, which is mainly caused by involvement of the liver and gastrointestinal tract with marked laboratory signs (serum GGT and ALP levels).

Therefore, guided by modern recommendations [8] with an appropriate assessment of the prognosis, we assessed the stage of the disease as stage I.

However, it should be noted that this stratification system does not take into account involvement of either the gastrointestinal tract or the liver. At the same time, some authors mention the adverse effect of gastrointestinal involvement on the overall prognosis in amyloidosis [17].

Mayo Clinic experts identified the 3 “pillars” for survival improvement of patients with systemic AL amyloidosis. The first is early disease recognition due to timely biopsy of the involved organs. The second is inhibition of plasma cell clone proliferation, reduction of cytotoxic immunoglobulin light chains production and target organs failure due to high-dose chemotherapy (daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone, melphalan), and autologous stem cell transplantation. The third “pillar” is supportive care [8].

Therapy with Melphalan plus Dexamethasone remained the standard of care in this group of patients for many years [8, 15]. The alkylating agent Cyclophosphamide may be offered as an alternative to Melphalan. Recent studies consider the proteasome inhibitor Bortezomib as monotherapy or in combination with Dexamethasone and/or Melphalan [8, 9, 14, 15]. Anti-CD38 monoclonal antibody Daratumumab in combination with Dexamethasone and/or Bortezomib can be used [8, 9, 14, 15]. The potential use of transthyretin antagonists Inotersen, Patisiran, Tafamidis, which had a certain positive effect in amyloid neuropathy, is being discussed [12]. Research on stem cell transplantation in patients with primary amyloidosis is ongoing [5]. Undoubtedly, concomitant organ-protective treatment preserves its prognostic value [5, 16].

References / Литература

1. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217–22. DOI: 10.1080/13506129.2020.1835263
2. Nuvolone M., Palladini G., Merlini G. Amyloid Diseases at the Molecular Level: General Overview and Focus on AL Amyloidosis. *Amyloid and Related Disorders. Current Clinical Pathology*. 2015;9–29. DOI: 10.1007/978-3-319-19294-9_2
3. Merlini G., Dispenzieri A., Sancharawala V., Schönland S.O., Palladini G., Hawkins P.N., Gertz M.A. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):38. DOI: 10.1038/s41572-018-0034-3
4. Ghahghaei A., Faridi N.J. Review: structure of amyloid fibril in diseases. *J Biomedical Science and Engineering*. 2009;2:345–58. DOI: 10.4236/jbise.2009.25050
5. Dahiya D.S., Kichloo A., Singh J., Albosta M., Wani F. Gastrointestinal amyloidosis: A focused review. *World J Gastrointest Endosc*. 2021;13(1):1–12. DOI: 10.4253/wjge.v13.i1.1
6. den Braber-Ymker M., Heijker S., Lammens M., Croockewit S., Nagtegaal I.D. Intestinal involvement in amyloidosis is a sequential process. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(12):e13469. DOI: 10.1111/nmo.13469
7. Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Bazarbachi A., Malard F., Harousseau J.L., Mohty M. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):97. DOI: 10.1038/s41408-021-00486-4
8. Muchtar E., Dispenzieri A., Gertz M.A., Kumar S.K., Buadi F.K., Leung N., et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(6):1546–77. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.012

9. *Gavriatopoulou M., Musto P., Caers J., Merlini G., Kastritis E., van de Donk N., et al.* European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. 2018;32(9):1883–98. DOI: 10.1038/s41375-018-0209-7
10. *Posadas Martinez M.L., Aguirre M.A., Belziti C., Brouet E., Auteri M.A., Forte A.L., et al.* Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de la amiloidosis: Parte 1/3. Año 2020 [Clinical Practice Guidelines for diagnosis of amyloidosis: Part 1/3 Year 2020]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2021;78(1):74–82. Spanish. DOI: 10.31053/1853.0605.v78.n1.30824
11. *Picken M.M.* The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol.* 2020;143(4):322–34. DOI: 10.1159/000506696.
12. *Kittleson M.M., Maurer M.S., Ambardekar A.V., Bullock-Palmer R.P., Chang P.P., Eisen H.J., et al.* American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7–e22. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000792
13. *Gillmore J.D., Wechalekar A., Bird J., Cavenagh J., Hawkins S., Kazmi M., et al.* BCSH Committee. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2015;168(2):207–18. DOI: 10.1111/bjh.13156
14. *Fotiou D., Dimopoulos M.A., Kastritis E.* Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. *Hemasphere*. 2020;4(4):e454. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000454
15. *Palladini G.* Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020;136(23):2620–7. DOI: 10.1182/blood.202006913
16. *Pedro L., Pinho R., Marques N.* Amyloidosis – A review. *Trends Med.* 2019;19:1–6. DOI: 10.15761/TiM.1000206
17. *Rowe K., Pankow J., Nehme F., Salyers W.* Gastrointestinal Amyloidosis: Review of the Literature. *Cureus*. 2017;9(5):e1228. DOI: 10.7759/cureus.1228

Information about the authors

Leonid S. Kholopov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine #2, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic), Odessa National Medical University.

Contact information: kholopov@ukr.net;

Marshala Malynovskoho str., 67/14, Odessa, 65074, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3803-8827>

Natalya B. Gubegrits — Dr. Sci. (Med.), Prof., Gastroenterologist, Into-Sana Multifield Clinic.

Contact information: profnbg@ukr.net;

Varnenskaya str., 2, Odessa, 65000, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

Olena A. Dyadyk — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Pathological and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

Contact information: alena0566@gmail.com;

Dorogozhitska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Yuriy E. Chirkov — Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Diagnostic Department, Oberig Universal Clinic.

Contact information: chyrkov1965@gmail.com;

Zoologichna str., 3, Kyiv, 03057, Ukraine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1465-2563>

Yuliya V. Tsohoyeva — MD, Cardiologist, Department of Internal Diseases, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic), Odessa National Medical University.

Contact information: cogoenvaulia@gmail.com;

Marshala Malynovskoho str., 67/14, Odessa, 65074, Ukraine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0908>

Сведения об авторах

Холопов Леонид Семёнович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, ревматолог Центра реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника) Одесского национального медицинского университета.

Контактная информация: kholopov@ukr.net;

65074, Украина, г. Одесса, ул. Маршала Малиновского, 67/14.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3803-8827>

Губергриц Наталья Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, гастроэнтеролог многопрофильной клиники «Инто-Сана».

Контактная информация: profnbg@ukr.net;

65000, Украина, г. Одесса, ул. Варненская, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

Дядык Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической и топографической анатомии Национального университета здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика.

Контактная информация: alena0566@gmail.com;

04112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Чирков Юрий Эдуардович — кандидат медицинских наук, радиолог Универсальной клиники «Обериг».

Контактная информация: chyrkov1965@gmail.com;

03057, Украина, г. Киев, ул. Зоологическая, 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1465-2563>

Цогоева Юлия Владимировна — кардиолог отделения внутренних болезней Центра реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника) Одесского национального медицинского университета.

Контактная информация: cogoenvaulia@gmail.com;

65074, Украина, г. Одесса, ул. Маршала Малиновского, 67/14.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0908>

Поступила: 28.09.2021 Принята: 10.11.2021 Опубликовано: 29.12.2021
Submitted: 28.09.2021 Accepted: 10.11.2021 Published: 29.12.2021



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

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

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

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

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



АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

Рифаксимин-α (альфа) —
кристаллическая форма рифаксимины
с минимальным всасыванием¹



БОЛЕЕ
1000
ИССЛЕДОВАНИЙ,
ДОКАЗАВШИХ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ²



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Рег. номер: ЛС-001994. Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. ОПИСАНИЕ: Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ: образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксимины обусловлено обратимым повреждением гена *groV*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приёме внутрь (<1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрация в плазме очень низкая (<10 нг/мл). Выводится из организма в неизменном виде кишечником (96,9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматического неосложнённого дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к рифаксимины или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжёлое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахарозы-изомальтазы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приёма пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг или 10 мл суспензии каждые 6 часов. Печёночная энцефалопатия: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8 часов. Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов. Симптоматический неосложнённый дивертикулёз: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту. Производитель Альфасигма С.п.А., Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», Россия, по адресу: 125009, Москва, Тверская улица, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел. +7 (495) 225-3626; эл. адрес: info.ru@alfasigma.com. Патент № RU 2270200 от 20.02.2006.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс®.
2. <https://doctorasyou.com/main/#chart>

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК МОЖЕТ БЫТЬ ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ¹

АММИАК МОЖЕТ НЕГАТИВНО ВЛИЯТЬ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРОВАТЬ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА²

Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ



1
СПОСОБСТВУЕТ
ОЧИЩЕНИЮ
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

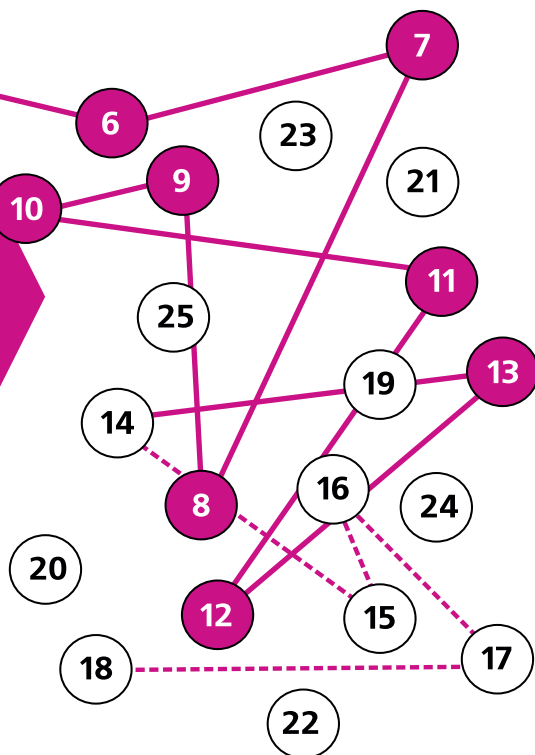
2
СПОСОБСТВУЕТ
НОРМАЛИЗАЦИИ
«ПЕЧЕНОЧНЫХ» ПРОБ
(АЛТ, АСТ, ГГТП)³

3
МОЖЕТ ПОМОЧЬ
СНИЗИТЬ
ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО
СИНДРОМА

4
СПОСОБСТВУЕТ
УЛУЧШЕНИЮ
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с жировой болезнью печени⁴

Для диагностики пациентов используйте Тест связи чисел на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ



1 - Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». 2 - R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. 3 - Grungriff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226, 4 - Butterworth R. F., Canbay A., Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Digestive Disease, 2018 (2 - Р. Джалан, Ф. Де Киара и др. Гепатология 2016 изд. 64, с. 823-833. 3. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й., Медицинский Мир, 2001; 52: 219-226, 4. Баттерворт Р., Канбей А., Гепатопротекция L-Орнитином L-аспартатом в НАЖБП, Болезни органов пищеварения, 2018). ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Десятилетиями клинические проявления декомпенсации ЦП рассматривались как следствие

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Критерии ГРС по типу ОПП:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ключевые критерии ГПС:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

K70.3 — алкогольный цирроз печени.

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

Фиброз и цирроз печени (K74):

K74.0 Фиброз печени.

K74.1 Склероз печени.

K74.2 Фиброз печени в сочетании со склерозом печени.

K74.3 Первичный билиарный цирроз.

K74.4 Вторичный билиарный цирроз.

K74.5 Билиарный цирроз неуточненный.

K74.6 Другой и неуточненный цирроз печени.

K76.6 Портальная гипертензия.

Осложнения цирроза печени:

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

K76.7 Гепаторенальный синдром.

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

По морфологическим признакам ЦП классифицируют:

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

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

в) микро-макронодулярный (смешанный).

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

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

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

Классификация асцита

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

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

2-я степень проявляется симметричным увеличением живота;

3-я степень представляет собой напряженный асцит.

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

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

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

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

4. Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:

- портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов,

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

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

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

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

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

Таблица 1. Необходимый режим повторной оценки MELD

Table 1. Required MELD re-assessment scheme

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

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

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

Классификация портальной гипертензии по уровню портального блока:

1. Надпеченочная:

- тромбоз/сужение печеночных вен и обструкция нижней полой вены (синдром Бадда — Киари, инвазия опухолью, мембрана в просвете нижней полой вены);
- заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация).

2. Печеночная:

Пресинусоидальная:

- болезнь Рандю — Ослера;
- врожденный фиброз печени;
- тромбоз ветвей портальной вены (тяжелый бактериальный холангит, злокачественные новообразования);
- первичный склерозирующий холангит;
- гранулематозы (шистосоматоз, саркоидоз, туберкулез);
- хронический вирусный гепатит;
- первичный билиарный цирроз;
- миелопролиферативные заболевания;
- нодулярная регенераторная гиперплазия;
- идиопатическая (нецирротическая) портальная гипертензия / портосинусоидальная болезнь;
- болезнь Вильсона;
- гемохроматоз;
- поликистоз;
- амилоидоз;
- воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин).

Синусоидальная:

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

Постсинусоидальная:

- веноокклюзионная болезнь;
- алкогольный центрлобулярный гиалиновый склероз.

3. Подпеченочная:

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

Классификация ВВ по степени выраженности:

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

Классификация варикозных вен по локализации:

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

Классификация васкулопатии:

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

Классификация ПЭ

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

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

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

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

Таблица 2. Классификация степени кровопотери при кровотечении из ВВ

Table 2. Blood loss grading in variceal bleeding

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

Таблица 3. Стадии ПЭ

Table 3. Stages of hepatic encephalopathy

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

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

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

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

По времени развития ПЭ можно разделить на следующие формы:

- эпизодическая ПЭ, для которой характерны интермиттирующие нейropsychические нарушения;
- фульминантная (молниеносная) ПЭ, которая характеризуется быстро нарастающими клиническими проявлениями в условиях фульминантной печеночной недостаточности (как правило, при воздействии гепатотоксичных факторов);
- персистирующая ПЭ, наблюдающаяся преимущественно у больных с выраженными

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

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

В соответствии с наличием провоцирующих факторов ПЭ подразделяется:

- на спонтанную ПЭ, которая развивается в отсутствие какого-либо доказанного гепатотоксичного фактора, и
- на спровоцированную ПЭ. В этом случае следует указать провоцирующие факторы. Триггерные факторы ПЭ представлены в таблице 4.

Классификация инфекционных осложнений цирроза печени:

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

Таблица 4. Триггерные факторы ПЭ

Table 4. Triggers of hepatic encephalopathy

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

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

госпитализированных больных). Чаще представлена СБП и мочевой инфекцией;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Table 5. Gines' classification of infected ascites

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

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

Классификация нарушений функции почек

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

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

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

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

Стадии ОПП:

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

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

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

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

Варианты ОПП при ЦП:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1. Жалобы и анамнез

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

2.2. Физикальное обследование

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

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

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

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

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

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

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

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

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

К клиническим проявлениям минимальной ПЭ относятся:

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

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

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

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

Портальная гипертензия. При осмотре больного можно выявить расширенные вены передней

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

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

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

2.3. Лабораторные диагностические исследования

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

- Рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)

Лабораторное исследование асцитической жидкости

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: СААГ рассчитывается по следующей формуле:

СААГ = альбумин сыворотки крови – альбумин асцитической жидкости.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Лабораторное исследование плевральной жидкости

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

2.5. Иные диагностические исследования

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Критерии SIRS:

1. Температура тела $\geq 38^\circ\text{C}$ (фебрильная температура) или $\leq 36^\circ\text{C}$ (гипотермия).

2. Частота сердечных сокращений $\geq 90/\text{мин}$ (тахикардия).

3. Тахипноэ: частота дыхания $\geq 20/\text{мин}$ или гипервентиляция с содержанием диоксида углерода в крови ≤ 32 мм рт. ст.

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

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

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

3.1. Консервативное лечение

Цели лечения:

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

3.1.1. Лечение пациентов с ЦП и асцитом

ЦП и асцит первой степени по IAC

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

ЦП и асцит второй степени по IAC (умеренный асцит)

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

ЦП и асцит третьей степени по IAC (напряженный асцит)

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Лечение ЦП с резистентным асцитом

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Проведение эндоскопического лигирования имеет ряд преимуществ

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

3.1.3. Лечение печеночной энцефалопатии

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

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5.

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 1.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1.

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5.

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

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2.

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

3.1.4. Лечение цирроза печени с гипонатриемией разведения

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 4)

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

3.1.5. Лечение цирроза печени, осложненного спонтанным бактериальным перитонитом

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

- Рекомендовано применение пиперациллин + тазобактама или антибиотика из группы других

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

3.1.6. Лечение цирроза печени с другими инфекционными осложнениями

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

- Рекомендовано с целью подбора эмпирической антибиотикотерапии пациентам с ЦП основываться

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

3.1.8. Лечение цирроза печени с легочными осложнениями

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

3.2. Хирургическое лечение

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

3.2.1. Трансплантация печени

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

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

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

Основные противопоказания для трансплантации печени:

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

• Рекомендовано рассмотрение вопроса о трансплантации печени пациентам с ГПС с $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст. с целью улучшения их выживаемости [182, 183].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: В связи с тем что тяжелая гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 45\text{--}50$ мм рт. ст.) ассоциирована с повышением смертности после трансплантации печени, необходимо регулярно оценивать газовый состав крови пациентам с ЦП, чтобы определить очередность выполнения данного метода лечения [183].

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

5.1. Профилактика инфицирования асцитической жидкости

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

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

5.2. Профилактика варикозных кровотечений

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Последний BAVENO Консенсус решил, что общепринятой считается

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

5.3. Профилактика печеночной энцефалопатии

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

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 3

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

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

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 2

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

6. Организация оказания медицинской помощи

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

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

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

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Medical aid quality assessment criteria

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

Литература / References

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

26. Angeli P., Gines P., Wong F., Bernardi M., Boyer T.D., Gerbes A., et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62:968–74.
27. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J.H., Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2010;59:105–10. DOI: 10.1136/gut.2009.180570
28. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60:197–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044
29. Van Slambrouck C.M., Salem F., Meehan S.M., Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int.* 2013;84:192–7. DOI: 10.1038/ki.2013.78
30. Biggins S.W., Rodriguez H.J., Bacchetti P., Bass N.M., Roberts J.P., Terrault N.A. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:32–9. DOI: 10.1002/hep.20517
31. Porcel A., Diaz F., Rendon P., Macias M., Martin-Herrera L., Giron-Gonzalez J.A. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med.* 2002;162:323–28. DOI: 10.1001/archinte.162.3.323
32. Piano S., Fasolato S., Salinas F., Romano A., Tonon M., Morando F., et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology.* 2016;63:1299–309. DOI: 10.1002/hep.27941
33. Piano S., Brocca A., Mareso S., Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int.* 2018;38:126–33. DOI: 10.1111/liv.13645
34. Appenrodt B., Grunhage F., Gentemann M.G., Thyssen L., Sauerbruch T., Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51(4):1327–33. DOI: 10.1002/hep.23440
35. Badillo R., Rockey D.C. Hepatic hydrothorax. Clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine.* 2014;93:135–42. DOI: 10.1097/MD.0000000000000025
36. Garbuzenko D.V., Arefyev N.O. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol.* 2017; 9(31):1197–204. DOI: 10.4254/wjh.v9.i31.1197
37. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B. ERS task force pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD) scientific committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24:861–80. DOI: 10.1183/09031936.04.00010904
38. Machicao V.I., Balakrishnan M., Fallon M.B. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology.* 2014;59:1627–37. DOI: 10.1002/hep.26745
39. Saleemi S. Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med.* 2010;5(1):5–9. DOI: 10.4103/1817-1737.58953
40. Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H., Demir K., Cakaloglu Y., Adalet I., et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci.* 2003;48:556–60. DOI: 10.1023/a:1022549018807
41. Mukomolov S., Trifonova G., Levakova I., Bolsun D., Krivanogova E. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions. *Hepat med evid research.* 2016;8:51–60. DOI: 10.2147/HMER.S50172
42. Bajaj J.S., Schubert C.M., Heuman D.M., Wade J.B., Gibson D.P., Topaz A., et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;138:2332–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.015
43. Riggio O., Ridola L., Pasquale C., Nardelli S., Pentassuglio I., Moscucci F., et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:181–3. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.002
44. Zipprich A., Garcia-Tsao G., Rogowski S., Fleig W.E., Seufferlein T., Dollinger M.M. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32(9):1407–14. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
45. Romero-Gomez M., Boza F., Garcia-Valdecasas M.S., et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2718–23.
46. Simonetti R.G., Perricone G., Robbins H.L., Battula N.R., Weickert M.O., Sutton R., Khan S. Portosystemic shunts versus endoscopic intervention with or without medical treatment for prevention of rebleeding in people with cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;10:CD000553. DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub3
47. Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2007;47(1):67–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.022
48. Bajaj J.S. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2:785–90. DOI: 10.1586/17474124.2.6.785
49. Evans L.T., Kim W.R., Poterucha J.J., Kamath P.S. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology.* 2003;37(4):897–901. DOI: 10.1053/jhep.2003.50119
50. Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M., Piddock L.J., Planas R., Bernard B., et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol.* 2000;32(1):142–53. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80201-9
51. Arvaniti V., D'Amico G., Fede G., Manousou P., Tsochatzis E., Pleguezuelo M., et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality fourfold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1246–56. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.019
52. Шерцзингер А.Г. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1986. 310 с. [Scherzinger A.G. Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of oesophageal and gastric variceal bleeding in patients with portal hypertension: Dr. Sci. (Med.) Dissertation Thesis. M., 1986. 310 pp. (In Russ.)]
53. Жугалова С.Б. Эндоскопические технологии в лечении и профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 46 с. [Zhigalova S.B. Endoscopic treatment and prevention of oesophageal and gastric variceal bleeding in patients with portal hypertension: Dr. Sci. (Med.) Dissertation Thesis. M., 2011. 46 pp. (In Russ.)]
54. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(3):922–38. DOI: 10.1002/hep.21907
55. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(1):44–53. [Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(1):44–53. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-44-53
56. Patidar K.R., Bajaj J.S. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov.;13(12):2048–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.039. Epub 2015 Jul 9.
57. Луньков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., Мендес А.Г., Жаркова М.С., Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):47–61. [Lunkov V.D., Maevskaya M.V.,

- Tsvetaeva E.K., Mendez A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., Ivashkin V.T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):47–61 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61
58. Moss O. Nutrition priorities: Diet recommendations in liver cirrhosis. Clin Liver Dis. 2019;14(4):146–8. DOI: 10.1002/cld.831
 59. Fernandez J., Acevedo J., Castro M., Garcia O., de Lope C.R., Roca D., et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. Hepatology. 2012;55(5):1551–61. DOI: 10.1002/hep.25532
 60. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268–81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
 61. Gines P., Arroyo V., Rodes J., Schrier R.W. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Blackwell publishing, 2005.
 62. Soriano G., Castellote J., Alvarez C., Girbau A., Gordillo J., Baliellas C., et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. J Hepatol. 2010; 52(1):39–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.10.012
 63. Ninan J., Fakhran S. Mayo Clinic Proceedings. 2016;91(4):537–8. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.01.011
 64. Moreau R., Lebrec D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(1):111–23. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.10.004
 65. Moreau R., Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. Hepatology. 2003;37(2):233–43. DOI: 10.1053/jhep.2003.50084
 66. Cordoba J., Garcia-Martinez R., Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. Metab Brain Dis. 2010;25(1):73–80. DOI: 10.1007/s11011-010-9172-3
 67. Bloom S., Kemp W., Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Intern Med J. 2015;45(1):16–26. DOI: 10.1111/imj.12590
 68. Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005. 536 с. [Liver and Biliary Diseases. Ed. by Ivashkin V.T. M.: M-Vesti, 2005. 536 pp. (In Russ.).]
 69. Singh S., Manrai M., Paravathi V.S., Dharmendra K., Srivastava S., Pathak B. Association of liver cirrhosis severity with anemia: does it matter? Ann gastroenterol. 2020;33(3):272. DOI: 10.20524/aog.2020.0478. Epub 2020 Apr 13.
 70. Abd-El Salam S., Habba E., Elkhawany W., Tawfeek S., Elbatay H., El-kalla F., et al. Correlation of platelets count with endoscopic findings in a cohort of Egyptian patients with liver cirrhosis. Medic. 2016;95:23. DOI: 10.1097/MD.0000000000003853
 71. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J., et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterol. 2013;144(7):1426–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042. Epub 2013 Mar 6.
 72. Rios R., Sangro B., Herrero I., Quiroga J., Prieto J. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. Offic J Amer Coll Gastroenterol. 2005;100(6):1311–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41543.x
 73. Sharma S. K., Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. J gastroenterol hepatol. 2007;22(11):1909–15. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04501.x
 74. Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., Janssen H. L.A., Invernizzi P., et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. Gastroenterol. 2014;147(6):1338–49. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029. Epub 2014 Aug 23.
 75. Lee H.A., Jung J.Y., Lee Y.S., Jung K.Y., Kim J.H., An H., et al. Direct bilirubin is more valuable than total bilirubin for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis. Gut Liv. 2021;15(4):599 DOI: 10.5009/gnl20171
 76. Poynard T., Zourabichvili O., Hilpert G., Naveau S., Poitrine A., Benatar C., et al. Prognostic value of total serum bilirubin/ γ -glutamyl transpeptidase ratio in cirrhotic patients. Hepatol. 1984;4(2):324–7. DOI: 10.1002/hep.1840040224
 77. Agustanti N., Djumhana A., Abdurachaman S.A., Soetodjo N.M.N. Correlation between Serum Albumin and Fasting Blood Glucose Level in Patients with Liver Cirrhosis. Indones J Gastroenterol, Hepatol, Digest Endoscop. 2014;15(3):143–6. DOI: 10.24871/1532014143-146
 78. Harrison M.F. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. West J Emerg Med. 2018;19(5):863–71. DOI: 10.5811/westjem.2018.7.37893. Epub 2018 Aug 8.
 79. Castera L., Pauwels A., Levy V.G. Prognostic indicators in patients with liver cirrhosis admitted to an intensive care unit. Gastroenterol clin biolog. 1996;20(3):263–8.
 80. Northup P. A history of coagulopathy in liver cirrhosis: legends and myths. Clin Liver Dis. 2020;16(S1):56–72. DOI: 10.1002/cld.954
 81. Ariza X., Sola E., Elia C., Barreto R., Moreira R., Morales-Ruiz M., et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. PLoS one. 2015;10(6):e0128145. DOI: 10.1371/journal.pone.0128145. eCollection 2015.
 82. Lin K.H., Wang F.L., Wu V.S., Jiang B.Y., Kao W.L., Chao H.Y., et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;80(1):72–8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.029. Epub 2014 May 21.
 83. Kuo C.H., Changchien C.S., Yang C.Y., Sheen I.S., Liaw Y.F. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. Liver. 1991;11(6):334–9. DOI: 10.1111/j.1600-0676.1991.tb00539.x
 84. Han D., Wang R., Yu Y., Yang S.S., Mueller S., Gomes F., et al. Impact of elevated urine leukocyte and bacteria count per high-power field on the in-hospital outcome of patients with liver cirrhosis. J Publ Health Emerg. 2017;1(8):73. DOI: 10.21037/jphe.2017.08.02
 85. Trifan A., Stoica O., Cofocariu C., Singeap A.M., Girleanu I., Miftode E. Clostridium difficile infection in patients with liver disease: a review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(12):2313–24. DOI: 10.1007/s10096-015-2501-z. Epub 2015 Oct 6.
 86. Lin-Lin H., Harry H.X., Sen-Lin Z. Ascitic Fluid Analysis in the Differential Diagnosis of Ascites: Focus on Cirrhotic Ascites. J Clin Transl Hepatol. 2014;2:58–64. DOI: 10.14218/JCTH.2013.00010. Epub 2014 Mar 15.
 87. Moore K.P., Wong F., Gines P., Bernardi M., Ochs A., Salerno F., et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology. 2003;38(1):258–66. DOI: 10.1053/jhep.2003.50315
 88. Bruns T., Lutz P., Stallmach A., Nischalke H.D. Low ascitic fluid protein does not indicate an increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in current cohorts. J Hepatol. 2015;63:527–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.040
 89. Gerbes A.L., Jüngst D., Xie Y.N., Permanetter W., Paumgartner G. Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites. Proposal of a diagnostic sequence. Cancer. 1991;68(8):1808–14. DOI: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1808::aid-cnrcr2820680827>3.0.co;2-6
 90. McGibbon A., Chen G.I., Peltekian K.M., van Zanten S.V. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. Dig Dis Sci. 2007 Dec;52(12):3307–15. DOI: 10.1007/s10620-007-9805-5. Epub 2007 Mar 28.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

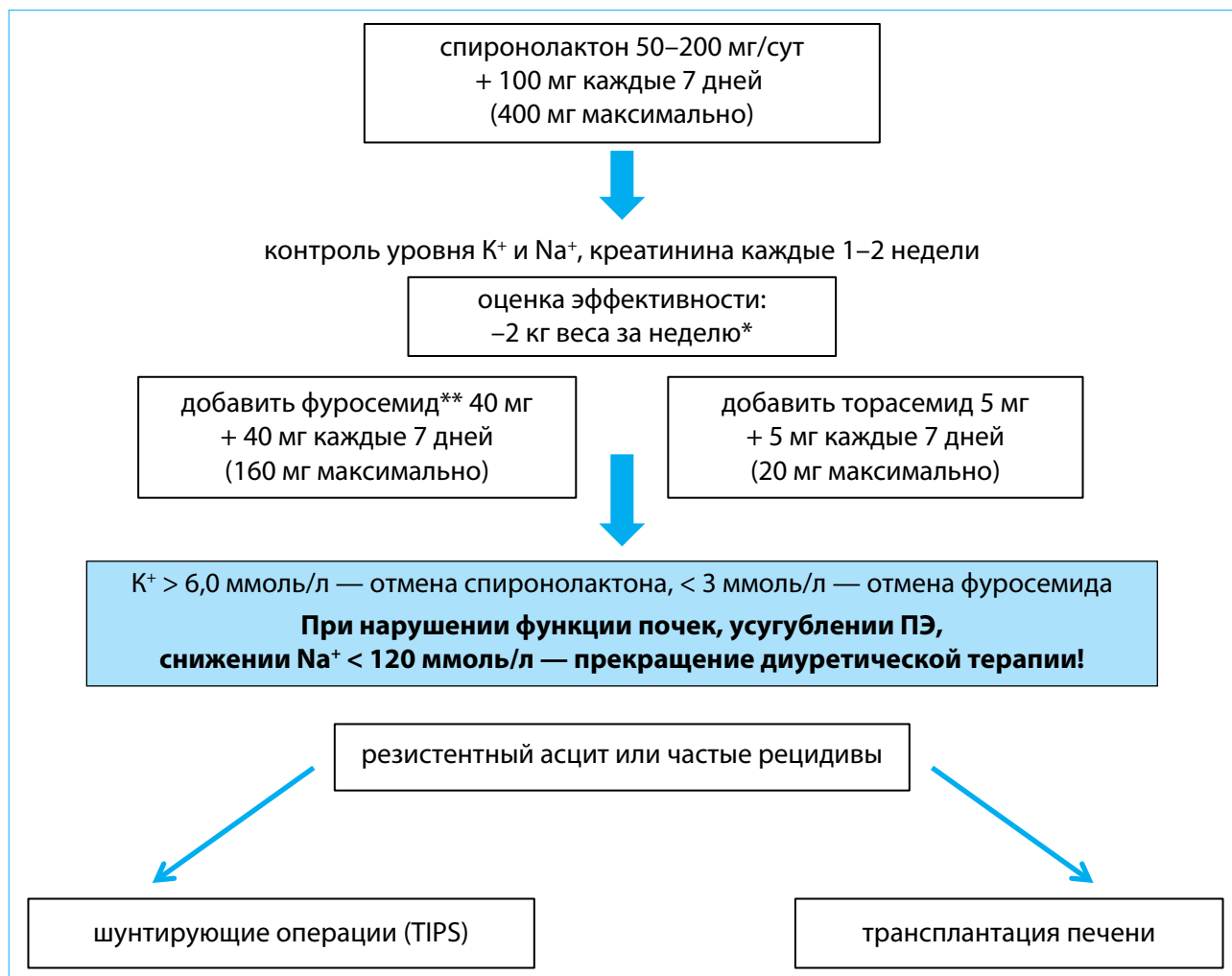


Рис. 1. Лечебный алгоритм при ЦП с асцитом

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

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

Fig. 1. Treatment algorithm in cirrhotic ascites

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

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

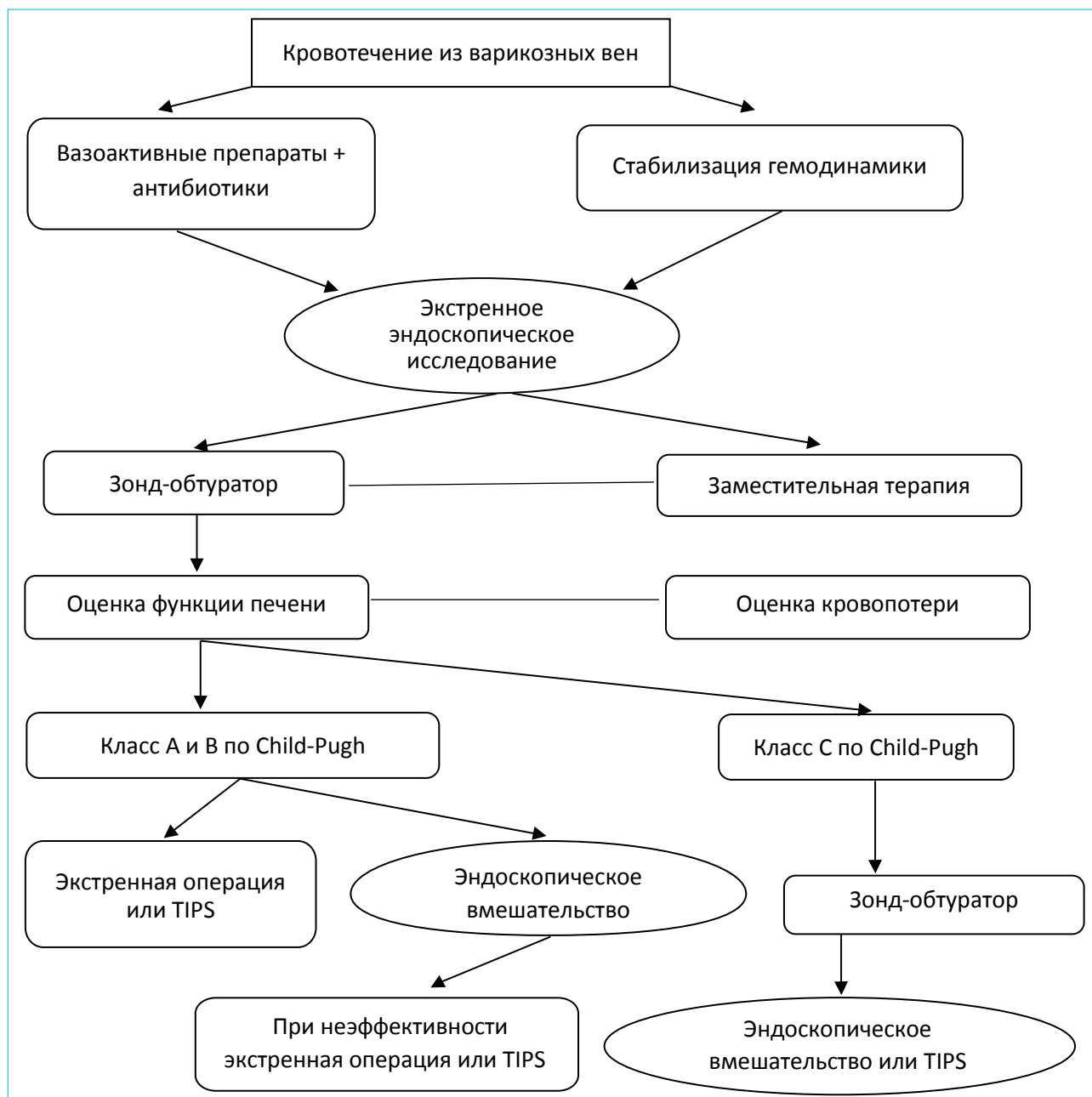


Рис. 2. Алгоритм лечения ЦП с острым кровотечением из варикозных вен пищевода и желудка

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

Приложение В. Информация для пациента

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

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

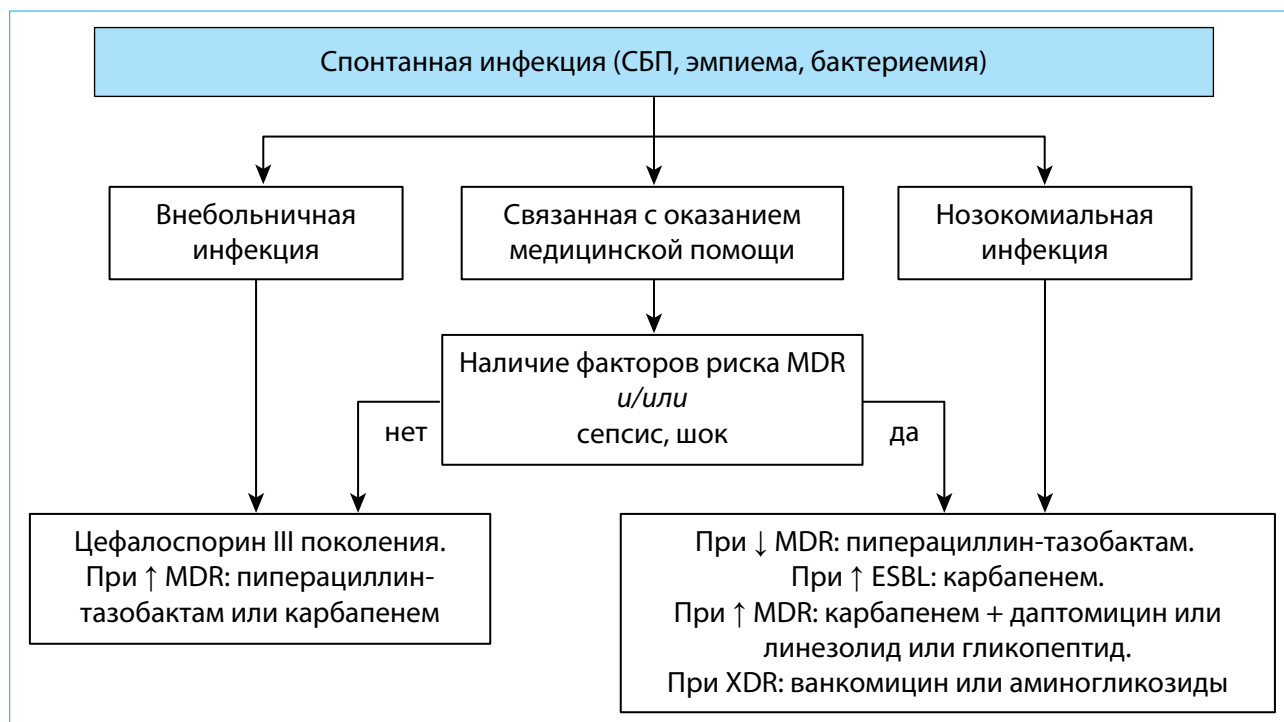


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с ЦП с инфекционными осложнениями

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

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

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

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

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

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

Тип: шкала оценки

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

Содержание (шаблон):

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина (мг/дл)	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина (мг/л)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение ПВ (сек.)	1–3	4–6	>6,0
Общее количество баллов			Класс
5–6			A
7–9			B
10–15			C

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

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

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

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

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

Тип: индекс.

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

Содержание: $MELD = 9,57Ln(\text{уровень креатинина}) + 3,78Ln(\text{уровень общего билирубина}) + 11,2(MHO) + 6,43$.

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

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

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

Приложение Г3. Шкала комы Глазго [192]

Название на русском языке: Шкала комы Глазго

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

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

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

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

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

Приложение Г4. Тест связи чисел [80]

Название на русском языке: тест связи чисел

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

Содержание:

Ключ (интерпретация):

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
<40	0	Нет
41–60	1	0–1
61–90	2	1, 1–2
91–120	3	2
>120	4	2–3

Тип: шкала оценки.

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

Сведения об авторах

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Information about the authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Нужен ли гастроэнтерологам искусственный интеллект?

С.М. Курбацкий

ООО «Солнечный ветер», Москва, Российская Федерация

Цель: обозначить тенденции и спрогнозировать ожидающие гастроэнтеролога изменения, связанные с цифровизацией здравоохранения.

Основные положения. Задача диагностики сводится к задаче распознавания изображений. Для настройки диагностического алгоритма (ДА) необходимо наличие обучающих изображений в статистически значимом количестве. В процессе перехода к электронным медицинским картам (ЭМК) такие данные будут накоплены автоматически. Успехи в машинном распознавании изображений и предстоящее появление большого количества медицинских данных, пригодных для настройки ДА, создают условия для перехода к компьютерной диагностике.

Заключение: увеличение объема медицинской информации вынуждает, а успехи машинного распознавания изображений делают возможным переход к компьютерной диагностике.

Ключевые слова: диагностический алгоритм, искусственный интеллект, медицинская система поддержки принятия решений

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Курбацкий С.М. Нужен ли гастроэнтерологам искусственный интеллект? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):103–105. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-103-105>

Does Gastroenterology Need Artificial Intelligence?

Sergey M. Kurbatsky

Solnechnyy Veter LLC, Moscow, Russian Federation

Aim. An outlook of trends and perspectives in gastroenterology in the age of digital healthcare.

Key points. Diagnosis gradually transforms to the task of image recognition. Tuning a diagnostic algorithm (DA) necessarily requires a statistically representative training set of images. In transition towards electronic medical records (EMR), such data will be generated automatically. Advances in machine image recognition and the upcoming availability of a large amount of medical data suitable for configuring DA both pave the way towards efficient computer-assisted diagnosis.

Conclusion. The growing volumes of medical data enforce, and advances in machine image recognition enable, the transition towards computer-assisted medical diagnosis.

Keywords: diagnostic algorithm, artificial intelligence, clinical decision support system

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Kurbatsky S.M. Does Gastroenterology Need Artificial Intelligence? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):103–105. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-103-105>

Уважаемый Владимир Трофимович!

Мне представляется важным обозначить тенденции и спрогнозировать ожидающие гастроэнтеролога изменения, связанные с цифровизацией здравоохранения.

Рассмотрим процесс постановки диагноза пациенту. Разобьем диагностику на два этапа: выделим этап считывания параметров организма пациента и этап анализа полученных параметров с целью постановки диагноза.

$$X \xrightarrow{f \in F} A \xrightarrow{g \in G} D.$$

Здесь:

X — множество пациентов, доступных медицинскому обследованию;

F — множество функций, осуществляющих считывание параметров организма пациента;

A — множество возможных значений считываемых параметров;

G — множество диагностических алгоритмов (ДА). Функции $g \in G$ определены на множестве

параметров организма. Значением g является набор чисел $(d_1, \dots, d_n) \in D$, представляющий собой оценки вероятностей диагнозов $(D_1, \dots, D_n)$.

Со временем множества X , F , A и G изменялись. Мощность множества X увеличивалась с 10^3 в XIX веке до 10^6 в XX веке и до 10^9 в XXI веке. В XIX веке были доступны две функции f : «осмотреть» и «опросить». Параметры пациента считывались посредством органов чувств врача. Полученные данные хранились в памяти врача и в виде слов на бумаге. В XX веке добавляется множество функций «взять анализы». Переход к электронным медицинским картам (ЭМК) обеспечивает хранение параметров из множества A . Параметров становится много, они оцифрованы, форматы представления стандартизованы (будут стандартизованы), доступны и удобны для компьютерной обработки. Количество информации, накопленной в ЭМК, превышает аналитические возможности человека.

Объем медицинских данных (подлежащей анализу информации о пациенте) увеличивается экспоненциально. Например, описано изменение объема данных, анализируемых рентгенологом [1]. Среднестатистический рентгенолог одной из клиник США, интерпретирующий результаты КТ или МРТ, в 2015 году должен был интерпретировать одно изображение каждые 3–4 секунды в течение 8-часового рабочего дня. Нагрузка гастроэнтеролога меньше, но в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации анализ изображений УЗИ, МРТ, КТ, рентгеновских и эндоскопических фотографий указан, как правило, в качестве метода выбора для диагностики.

Объем общих медицинских знаний увеличивается. Согласно исследованию 2011 года [2], время удвоения медицинских знаний в 1950 году составляло 50 лет, в 1980 году — 7 лет, в 2010 году — 3,5 года, в 2020 году прогнозировалось удвоение в течение 73 дней. Знания расширяются быстрее, чем наша способность усваивать и эффективно применять их. Это относится и к образованию, и к клинической практике, и к медицинским исследованиям. Простое добавление большего количества материала и времени в учебную программу уже исчерпало свои возможности. Мотивация преподавателя двояка: с одной стороны, перенос знаний учителя на полупроводниковую элементную базу обеспечивает, в некотором роде, бессмертие. С другой стороны, обучать студентов легче, чем сотрудничать с программистами, создавая ДА.

Ограничим A до множества изображений. Назовем изображением объект, состоящий из пикселей в пространстве. Пиксель — это число. Пространство — это пространство координат. Рентгеновский снимок или фотография — двумерное изображение. Изображение, полученное посредством МРТ, — трехмерное.

Значения параметров в анализе крови — одномерное изображение. Правильно подобранные функции f должны создавать изображения, различающиеся при различных заболеваниях. При этом условии задача постановки диагноза сводится к задаче распознавания изображений. Для настройки ДА необходимо наличие обучающих изображений в статистически значимом количестве. В процессе перехода к ЭМК такие данные будут накоплены автоматически.

Успехи в машинном распознавании изображений и предстоящее в процессе перехода к ЭМК появление большого количества медицинских данных, пригодных для настройки ДА, создают условия для перехода к компьютерной диагностике.

Пример 1. Рассмотрим функцию f = «Измерение температуры тела». $f(x)$ будет числом в 0-мерном пространстве координат. По этому изображению из одного пикселя принимаем решение о справедливости гипотезы H_1 : «Человек болен» против гипотезы H_0 : «Человек здоров». Всего несколько бит. Функция f легко реализуется в носимом гаджете, используется для фильтрации здоровых людей для доступа в общественные места во время эпидемий, легко автоматизируется по технологии общения машин (Internet Of Things).

Пример 2. Описан алгоритм оценки типа опухолевых поражений кишки, созданный для поддержки принятия тактических решений врача [3]. Для обучения алгоритма использовались гистологически верифицированные данные о 181 опухолеподобном объекте. Функция f отображала объекты в 30 пикселей на одномерной координатной оси. Значимыми для распознавания оказались 8 пикселей. Координаты соответствовали параметрам, например «Ход складок», «Возраст пациента». Пикселем являлось число, обозначающее градацию параметра. Градации кодировались числами по принципу от менее выраженного состояния к более выраженному. Был программно реализован алгоритм g распознавания 8-пиксельного изображения. Обучение строилось на статистическом анализе распределения значений пикселей. Выполнение функции f осуществлял человеческий интеллект, исполняемый на элементной базе нейронов человеческого мозга. Функция g представляла собой человеческий интеллект, исполняемый на полупроводниковой элементной базе.

Пример 3. Система IBM Watson Health, запущенная в 2015 году Томасом Уотсоном, использует искусственный интеллект для решения задач в сфере здравоохранения. Распознает изображения, анализирует текстовые и геномные данные. Применение системы в России сдерживается непрозрачностью алгоритма искусственного интеллекта и опасениями, связанными с наличием, highly likely, шпионских функций у базирующейся в облаке программы, получающей доступ к обширной информации о пациентах.

Заключение

Подлежащие анализу параметры организма пациента уже «перекочевали» из человеческого белкового в цифровой полупроводниковый мир и стали Большими Данными. Успехи в машинном распознавании и внедрение электронных медицинских карт создают условия для перехода к компьютерной диагностике. Гастроэнтерологу придется конкурировать с потенциально более высокой производительностью и стабильностью

работы компьютеров. Противостояние врачей и компьютеров можно преодолеть, если относиться к компьютерным диагностическим алгоритмам не как к чужеродному искусственному интеллекту, а как к своему, человеческому интеллекту, перенесенному на другую элементную базу. Лечение пока остается полностью в зоне ответственности человека.

С уважением,
Курбацкий С.М.

Литература / References

1. McDonald R.J., Schwartz K.M., Eckel L.J., Diehn F.E., Hunt C.H., Bartholmai B.J., et al. The effects of changes in utilization and technological advancements of cross-sectional imaging on radiologist workload. *Acad Radiol.* 2015;22(9):1191–8. DOI: 10.1016/j.acra.2015.05.007
2. Densen P. Challenges and opportunities facing medical education. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2011;122:48–58.
3. Федоров Е.Д., Иванова Е.В., Раузина С.Е., Селезнев Д.Е., Будыкина А.В. Дифференциальный диагноз

опухолевых заболеваний тощей и подвздошной кишки на основе данных видеокапсульной эндоскопии с использованием математического анализа. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(5):59–66. [Fedorov E.D., Ivanova E.V., Rauzina S.E., Seleznev D.E., Budykina A.V. Differential Diagnosis of Jejunum and Ileum Tumours Based on Video Capsule Endoscopy Data Using Mathematical Analysis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(5):59–66 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-59-66

Сведения об авторе

Курбацкий Сергей Михайлович — кандидат технических наук, генеральный директор ООО «Солнечный ветер».
Контактная информация: 8@gastro.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1786-0552>

Information about the author

Sergey M. Kurbatsky — Cand. Sci. (Tech.), Director General, Solnechnyy Veter LLC.
Contact information: 8@gastro.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1786-0552>

Поступила: 15.11.2021 Опубликована: 29.12.2021
Submitted: 15.11.2021 Published: 29.12.2021

Гевискон®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



Гевискон® – единственный альгинат* на российском рынке в группе средств для лечения рефлюкс-эзофагита.¹ По результатам исследований альгинаты более эффективны для лечения симптомов ГЭРБ, чем антациды.²



Совместный прием ИПП и Гевискон® Двойное Действие способствует улучшению качества жизни пациентов³ с первых дней терапии.⁴

* Среди препаратов группы A02A «Антациды, противоязвенные препараты и препараты, уменьшающие газообразование в кишечнике. По данным ООО «АЙКЮВИА Солюшнс», декабрь 2019 года.

¹ По данным с официального сайта ГРЛС grls.rosminzdrav.ru (дата посещения 24.04.2020).

² Д. А. Лейман, Б. П. Рифф, С. Морган, Д. К. Мец, Г. В. Фальк, Б. Френч, К. А. Умшайд, Д. Д. Льюис, Альгинатная терапия - эффективное лечение симптомов ГЭРБ: систематический обзор и метаанализ, Болезни пищевода, том 30, Выпуск 5, май 2017 г., страницы 1-9.

³ Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: преимущества совместного приема // Врач. – 2014. - № 10. С. 22-26.

⁴ Ивашкин В.Т., Маев В.И., Труханов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):75-95.

Гевискон® Двойное Действие: суспензия для приема внутрь, таблетки жевательные. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. **Способ применения и дозы:** Суспензия: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10–20 мл после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Таблетки: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 16 таблеток. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуется. Не следует применять препарат в течение длительного времени, если по истечении 7 дней приема препарата симптомы сохраняются, необходимо обратиться к врачу для пересмотра терапии. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести; детский возраст до 12 лет.

Меры предосторожности: В 20 мл суспензии содержание натрия составляет 255,76 мг. Учитывать при необходимости соблюдения диеты с ограниченным содержанием соли, например, при застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности легкой степени тяжести. В 20 мл суспензии содержится 260 мг кальция. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперкальциемией, нефрокальцинозом и мочекаменной болезнью с образованием кальций-оксалатных камней. Препарат содержит в составе антациды, которые могут маскировать симптомы серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Возможно снижение эффективности препарата у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока. Побочное действие: анафилактические реакции, крапивница, респираторные эффекты (бронхоспазм). Прием больших количеств карбоната кальция может вызвать алкалоз, гиперкальциемию, состояние кислотного рикошета, молочнокислотной синдром, запор. Эти состояния обычно возникают при передозировке. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ: ЛП-001587/ ЛП-001624. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., 4. **Дата выхода рекламы:** май 2020 г.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Предоставляя данную информацию, ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр" не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам

РАЗОбратиться с кислотой более предсказуемо:

рН Быстрые метаболизаторы CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболизаторами.¹

рН Фармакодинамический профиль рабепразола характеризуется более быстрым подавлением секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП, и это также не зависит от генотипа CYP2C19.²



**РАЗО® – САМЫЙ
НАЗНАЧАЕМЫЙ
РАБЕПРАЗОЛ^{3*}**

ИПП – ингибиторы протонной помпы

1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)

2. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. РМЖ. 2021;4:68–73. С.73.

3. Письмо-подтверждение от ООО «Ипсос Комкон» от 10.02.2021 г.*

* Согласно данным исследования RIndex™ «Мониторинг назначений лекарственных препаратов» 3-й квартал 2020 года, РАЗО® занимает первое место в назначениях врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена лекарственных препаратов субстанции Рабепразол в 18 крупных городах России.

