

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БЕССОНОВА Елена Николаевна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОПТИМИЗАЦИИ ПОМОЩИ
ПАЦИЕНТАМ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НА ОСНОВЕ
СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УСЛОВИЯХ РЕГИОНАЛЬНОГО
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ГЕПАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА**

14.01.04 -внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор О.М. Лесняк

Екатеринбург - 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ «СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ В ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ»	19
1.1. Цирроз печени: этиология, морфологическая картина, современная классификация.....	20
1.1.1. Этиология и современные эпидемиологические закономерности цирроза печени.....	20
1.1.2. Патогенетические и морфологические аспекты формирования цирроза печени.....	22
1.1.3. Современные классификации цирроза печени и печеночной недостаточности.....	24
1.2. Цирроз печени и его осложнения.....	29
1.2.1. Печеночная энцефалопатия.....	31
1.2.2. Варикозное расширение вен пищевода и желудка.....	33
1.2.3. Гепатоцеллюлярная карцинома.....	35
1.2.4. Спонтанный бактериальный асцит- перитонит.....	35
1.2.5. Гепаторенальный синдром	36
1.3. Современные представления о трансплантации печени и ведении листа ожидания.....	38
1.3.1. Основные принципы формирования листа ожидания.....	39
1.3.2. Показания к трансплантации печени. Перечень нозологических форм, рассматриваемых в качестве показаний к ортотопической трансплантации печени	41
1.3.3. Оптимальные сроки проведения трансплантации печени	45

1.3.4. Противопоказания к проведению пересадки печени.....	47
1.4. Современные представления о возможностях противовирусной терапии цирроза печени в исходе вирусного гепатита.....	52
1.4.1. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе HCV инфекции.....	52
1.4.2. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе HBV инфекции.....	57
1.5. Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система.....	63
1.5.1. Сравнительная характеристика экстракорпоральных методов терапии хронических заболеваний печени.....	63
1.5.2. Современные представления о возможностях молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы в лечении больных хроническими заболеваниями печени.....	65

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ.....	75
2.1. Методика сбора статистической информации по Свердловской области.....	76
2.2. Критерии включения/исключения и характеристика пациентов, включенных в одномоментное исследование.....	76
2.2.1. Характеристика группы пациентов с циррозом, имевших показания для включения в лист ожидания трансплантации печени.....	82
2.2.2. Характеристика пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, включенных в исследование	89
а) пациенты с циррозом печени вирусной этиологии в исходе HCV инфекции.....	89
б) пациенты с циррозом печени вирусной этиологии в исходе HBV инфекции.....	93

в) пациенты с циррозом печени вирусной этиологии в исходе HBV+HDV инфекции.....	96
2.2.3. Характеристика пациентов с циррозом печени, включенных в исследование эффективности молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы	99
2.3. Стандартная медикаментозная терапия хронической печёночной недостаточности.....	106
2.4. Стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования заболеваний печени.....	111
2.5. Методика проведения сеанса молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы.....	114
2.6. Статистические методы анализа.....	116

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ СВОЕГО РАЗВИТИЯ У ПАЦИЕНТОВ

СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	119
3.1. Место цирроза печени в структуре общей заболеваемости в Свердловской области.....	119
3.2. Анализ структуры цирроза печени по данным регистра больных областного гепатологического центра.....	131

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ БОЛЬНЫХ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ПЕРЕСАДКЕ.....

4.1. Анализ группы больных с циррозом печени, имеющих показания для трансплантации.....	138
4.2. Анализ листа ожидания пересадки печени с оценкой уровня по шкале MELD и классификации Чайлд-Пью при постановке в лист ожидания, среднего времени ожидания операции и причин выбывания из листа ожидания.....	150

4.3. Прогностически значимые факторы риска смерти в листе ожидания трансплантации печени и возможности их использования в клинической практике	165
--	-----

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ

ЭТИОЛОГИИ.....	177
5.1. Изучение эффективности противовирусной терапии у больных с циррозом печени в исходе HCV инфекции.....	177
5.2. Изучение эффективности противовирусной терапии у больных с циррозом печени в исходе HBV инфекции.....	189
5.3. Изучение эффективности противовирусной терапии у больных с циррозом печени в исходе HBV+HDV инфекции.....	195

ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИНАМИКА ПРОЯВЛЕНИЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

АЛЬБУМИНОВЫМ ДИАЛИЗОМ	208
6.1. Динамика клинических проявлений цирроза печени при применении альбуминового диализа в сравнении со стандартной медикаментозной терапией.....	208
6.2. Эффективность альбуминового диализа при печёночной энцефалопатии.....	211
6.3. Динамика биохимических показателей при применении альбуминового диализа и при стандартной медикаментозной терапии.....	213
6.4. Динамика выраженности клинических проявлений и показателей биохимического спектра крови в зависимости от этиологии цирроза печени.....	218
6.5. Результаты использования молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы в зависимости от количества проведенных сеансов	222

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	231
ВЫВОДЫ.....	264
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	267
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	269

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CMV - цитомегаловирус

HBV - вирус гепатита В

HCV - вирус гепатита Д

HDV - вирус гепатита С

HSV - вирус простого герпеса

MELD - Model of End Stage Liver Disease

АД - артериальное давление

АЛТ - аланиновая аминотрансфераза

АПТВ - активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время

АСТ - аспаргиновая аминотрансфераза

АФП - альфафетопротеин

БР - билирубин

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВРВП - варикозно-расширенные вены пищевода

ГГТП - гаммаглутамилтранспептидаза

ГРС - гепаторенальный синдром

ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ - доверительный интервал

ЛО - лист ожидания

МАРС - Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система

МНН - Международное непатентованное название

МНО - международное нормализованное отношение

ОТП - ортотопическая пересадка печени

- ПБЦ - первичный билиарный цирроз
- ПВТ - противовирусная терапия
- ПСХ - первичный склерозирующий холангит
- ПТИ - протромбиновый индекс
- ПЭ - печеночная энцефалопатия
- РААС - ренин-ангиотензин-альдо-стероновая
- РНК - рибонуклеиновая кислота
- САД - среднее артериальное давление
- СКФ - скорость клубочковой фильтрации
- СО - стандартное отклонение
- ТСЧ - тест связи чисел
- ХЭ - холинэстераза
- ХВГ - хронический вирусный гепатит
- ЩФ - щелочная фосфатаза
- ЦП - цирроз печени

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Заболевания печени занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности населения [194, 199, 232]. Они входят в десятку наиболее частых причин смерти [17, 25], а уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким, несмотря на современные достижения интенсивной терапии [18, 223]. Около 30% от общего числа больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах России, составляют пациенты с циррозом печени [21].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах мира, наиболее частыми причинами развития цирроза печени являются хроническая интоксикация алкоголем и вирусные гепатиты [33, 43]. Вместе с тем, данные по эпидемиологии и этиологической структуре цирроза печени в России отсутствуют, что осложняет понимание закономерностей развития заболевания на территории нашей страны, не позволяет планировать необходимые объемы и очерчивать основные направления развития специализированной медицинской помощи больным с циррозом печени и их профилактики. Финансовые затраты на ведение пациентов с циррозом в нашей стране не оценивались.

Во всем мире общепринятым методом лечения пациентов с терминальной стадией заболевания печени стала трансплантация донорского органа [156,201,229]. В ряде центральных научно-исследовательских учреждений России в последние годы также успешно внедрена методика пересадки печени. При этом опыт подобных операций в учреждениях практического здравоохранения крайне скуден, в Российской Федерации не существует единого подхода к организации медицинской помощи данному

контингенту больных, а опытом ведения листа ожидания трансплантации обладают единичные центры. К таким центрам относится областной гепатологический центр на базе ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», обладающий уникальным для учреждений практического здравоохранения России, опытом оказания всего возможного объема лечения гепатологических больных, включая и трансплантационную помощь.

Важной и сложной задачей ведения больного с декомпенсированным циррозом печени является тщательная оценка пациента при включении в лист ожидания трансплантации, поскольку ее успешный исход требует оптимального выбора реципиента и оптимального выбора времени операции [55]. Предварительное обследование и мониторинг пациентов, имеющих показания для трансплантации, требует больших затрат.

Изучение структуры патологии, являющейся противопоказанием для включения в лист ожидания пациентов с циррозом печени, а также анализ движения пациента в листе ожидания в нашей стране не проводилось, так как опыт подобной работы в России в настоящее время пока небольшой. Изучение этих данных позволило бы построить соответствующий порядок необходимых исследований для оптимального отбора больных при включении в лист ожидания и эффективной работы трансплантационного центра.

Поиск консервативных методов лечения, которые позволили бы больному дожить до трансплантации, является актуальным для современной медицины. Одной из составляющих такого подхода является противовирусная терапия. Так, достижение вирусологического ответа при противовирусном лечении существенно снижает риск рецидива HCV инфекции при HCV-ассоциированном циррозе печени после операции [100, 101, 108]. Из-за недостаточного количества исследований, разнородности исследуемых групп по степени тяжести процесса, различной длительности наблюдения за больными, в настоящее время не представляется возможным сделать вывод о том, эффективна ли противовирусная терапия в отношении

уменьшения степени тяжести цирроза печени, а также являются ли осложнения, развившиеся на фоне терапии, частью естественного течения заболевания или следствием проводимого лечения. Российских работ по изучению эффективности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV инфекции крайне мало [7].

Достижение вирусологического ответа во время противовирусного лечения HBV также существенно снижает риск рецидива HBV инфекции после операции [150, 151]. Следует заметить, что российских исследований по изучению эффективности противовирусного действия аналогов нуклеозидов, в частности, энтекавира, у больных с декомпенсированным циррозом печени в исходе HBV инфекции не проводилось. Также неизученным остается вопрос о целесообразности, безопасности и эффективности противовирусной терапии у больных декомпенсированным циррозом печени в исходе B+D вирусной инфекции с определяемым уровнем виремии по HBV.

Среди экстракорпоральных методов терапии печеночной недостаточности наиболее эффективным признана молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС), которая была разработана в качестве детоксикационной терапии при острых заболеваниях печени, протекающих с печеночной недостаточностью. В настоящее время накапливается первый опыт применения альбуминового диализа при хронической печеночной недостаточности [2, 3, 28], и окончательный вывод о целесообразности его использования у пациентов с декомпенсированным циррозом печени не сделан.

Все вышеизложенное определило **цель данного исследования:** на основе современных технологий разработать и обосновать концепцию ведения больных циррозом печени в условиях регионального специализированного гепатологического центра, направленную на оптимизацию исходов заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить основные эпидемиологические характеристики цирроза печени в Свердловской области по данным официальной статистики и обращаемости больных за медицинской помощью.
2. На основе анализа регистра больных циррозом печени областного гепатологического центра дать развернутую клинико-этиологическую характеристику цирроза печени в Свердловской области и оценить долю пациентов, имеющих показания для трансплантации печени.
3. Провести комплексный анализ группы пациентов листа ожидания трансплантации печени с оценкой ведущих причин и факторов, оказывающих влияние на движение пациента в листе ожидания, и состояний, требующих особого внимания при мониторинговании.
4. С помощью многофакторного анализа дожития создать прогностическую модель летального исхода у пациента с циррозом печени, находящегося в листе ожидания трансплантации.
5. Провести серию клинических анализов влияния противовирусной терапии на ведущие клинические и лабораторные параметры, отражающие состояние функции печени, у пациентов с HCV и HBV-ассоциированным циррозом печени, а также при циррозе печени в исходе HBV+HDV инфекции.
6. Определить эффективность и отработать технологию проведения альбуминового диализа у больных с декомпенсированным циррозом печени.
7. На основе полученных данных предложить концепцию ведения больного циррозом печени в условиях территориального специализированного гепатологического центра.

Научная новизна

Впервые на территории крупного региона Российской Федерации описаны клинические, эпидемиологические и этиологические закономерности цирроза печени. Показано, что заболевание поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста, сопровождается высокой смертностью и влечет большие финансовые затраты. Определены затраты на оказание специализированной стационарной помощи больным циррозом печени. Продемонстрировано, что так же, как и в других странах, в РФ цирроз печени развивается преимущественно в исходе вирусных гепатитов и алкогольного поражения печени.

Проведенный анализ группы пациентов листа ожидания трансплантации печени позволил оценить долю потенциальных реципиентов от общего числа больных, имеющих показания к трансплантации печени. Изучена структура заболеваний и состояний, послуживших противопоказанием для включения в лист ожидания. Доказано, что продолжительное пребывание пациентов в листе ожидания вследствие низкой оперативной активности приводит к развитию у большей их части тяжелых осложнений цирроза печени, приводящих к смерти. Впервые в РФ определена потребность в операциях по трансплантации печени, составляющая 15,3 операции на 1 млн. взрослого населения.

Предложена прогностическая модель летального исхода у пациента с циррозом печени, находящегося в листе ожидания трансплантации, основанная на определении исходного уровня МНО.

В серии клинических анализов, проведенных на группах пациентов с HCV и HBV-ассоциированным циррозом печени, продемонстрировано позитивное влияние противовирусной терапии на динамику шкалы тяжести декомпенсации цирроза печени по MELD. Вместе с тем, установлено, что при 1 генотипе вируса HCV вирусологический ответ на противовирусную терапию у данной категории больных отсутствует. При сочетании HBV и HDV инфекций проведение противовирусной терапии не имеет смысла,

поскольку не оказывает влияния на клинико-лабораторные параметры цирроза печени. Показано благоприятное течение HBV+HDV инфекции у больных после операции трансплантации печени на фоне продолжающейся противовирусной терапии.

Определена роль альбуминового диализа при ведении пациентов с декомпенсированным циррозом печени, заключающаяся в уменьшении доли больных с желтухой, печеночной энцефалопатией и кожным зудом и снижении уровней общего, прямого билирубина, ГГТП и креатинина по сравнению с группой, получавшей стандартную медикаментозную терапию. Пациенты, получившие альбуминовый диализ, имели также больше шансов дожить до трансплантации печени.

Практическая значимость

Проведен анализ этиологической структуры цирроза печени, который продемонстрировал преобладание цирроза печени в исходе вирусных гепатитов и алкогольного поражения, что диктует необходимость комплексных профилактических мероприятий, как минимум, на уровне региона, направленных на профилактику инфекций, вызванных вирусами гепатита, а также снижения уровня употребления алкоголя населением.

Подсчитаны цифры ежегодной потребности в трансплантации печени, которые могут использоваться органами управления здравоохранением при планировании развития трансплантационной помощи.

Доказано, что лист ожидания трансплантации печени является неотъемлемой составной частью системы ведения больных с декомпенсированным циррозом печени, и обоснована необходимость его внедрения в крупных многопрофильных больницах с целью оптимизации помощи больным с декомпенсированным циррозом. Определены основные требования и показатели, нуждающиеся в мониторинговании.

Обоснована целесообразность включения противовирусной терапии в протоколы стандартной медикаментозной терапии больных с HCV- и HBV-

ассоциированным циррозом печени. Отработаны показания и противопоказания к такой терапии, что позволит более точно определять группы пациентов, у которых будут достигнуты наилучшие результаты лечения.

Предложена методика альбуминового диализа в качестве технологии борьбы с критическими проявлениями декомпенсации цирроза печени, позволяющей уменьшить проявления печеночной энцефалопатии, выраженность желтухи и кожного зуда, снизить цифры измененных лабораторных показателей и части больных - дожить до трансплантации печени.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Цирроз печени - распространенное заболевание, поражающее преимущественно лиц трудоспособного возраста и определяющее высокую смертность и большие экономические затраты при ведении больных. Этиологическая структура цирроза печени в РФ не отличается от зарубежных данных.

2. В лист ожидания пересадки печени включается только 1/3 пациентов, имеющих к ней показания. Основной причиной отказа являются противопоказания к операции, среди которых ведущее место занимают алкоголизм и сопутствующие тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы. Каждый четвертый пациент не включен в лист ожидания в связи со стабилизацией процесса.

3. Чем дольше пациент находится в листе ожидания, тем больше вероятность его выбытия в связи с развитием осложнений и заболеваний, препятствующих операции. Самыми частыми причинами смерти являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода/желудка и печеночная кома. Шансы на дожитие до трансплантации ниже у пациентов с уровнем международного нормализованного отношения (МНО) больше 1,57.

4. Противовирусная терапия у пациентов с HCV- и HBV-ассоциированным циррозом печени обладает удовлетворительным профилем безопасности и положительно влияет на уровень определяемой вирусной нагрузки и степень декомпенсации цирроза по шкале Model of End Stage Liver Disease (MELD).

5. При циррозе печени в исходе HBV+HDV инфекции с исходно определяемой ДНК HBV противовирусная терапия не показана, поскольку не приводит к уменьшению степени тяжести цирроза печени. Вместе с тем, противовирусная терапия у этих пациентов, проводимая после пересадки печени, эффективна.

6. Включение в программу ведения больных с декомпенсированным циррозом печени сеанса альбуминового диализа оказывает положительное влияние на клинические и лабораторные проявления тяжести заболевания и позволяет пациентам дожить до трансплантации печени.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2011); Российской научно-практической конференции «Осложнения цирроза печени» (Суздаль, 2008); Российской научно-практической конференции «Хочу все знать про вирусный гепатит» (Москва, 2006, 2008, 2009, 2010); Научном обществе гастроэнтерологов России (Екатеринбург, 2009); Выездном совещании Совета Федерации по социальной политике «Состояние оказания медицинской помощи больным вирусными гепатитом и циррозом вирусной этиологии» (Екатеринбург, 2012); V, VI, VII, VIII, IX, X, XI Ежегодной региональной научно-практической конференции «Современные аспекты гепатологии» (Екатеринбург, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012); XVIII международном съезде терапевтов (Киото, 2002); IX научно-практической конференции «Гастродни на Урале» (Екатеринбург, 2008); Всероссийской конференции «Трансплантация печени в России: 20 лет спустя» (Москва,

2010); Междисциплинарной научно-практической конференции «Большие синдромы в гастроэнтерологии» (Челябинск, 2010); Региональной научно – практической конференции «Клинические аспекты трансплантации органов» (Екатеринбург, 2011); Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантации печени» (Екатеринбург, 2012); Областной научно-практической конференции «Современные подходы к противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов и циррозов» (Нижний Тагил, 2008); Научно-практической конференции «Гепатоцеллюлярная карцинома в терапевтической практике» (Екатеринбург, 2010); Региональной конференции «Терапевтический форум» (Екатеринбург, 2010); Областной научно-практической конференции гастроэнтерологов «Мне нравится, что вы больны не мной» (Челябинск, 2011); Региональном консультативном совете гепатологического форума (Екатеринбург, 2008); Городской научно-практической конференции гастроэнтерологов «Современные рекомендации в гастроэнтерологии» (Екатеринбург, 2010).

Первичная экспертиза работы проведена на межкафедральном заседании кафедр семейной медицины и кафедры терапии ФПК и ПП и заседании Проблемной комиссии по внутренним болезням ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России (Екатеринбург, 2012).

По теме диссертации опубликовано 40 работ, из них 16 статей в центральных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Издано учебно-методическое пособие «Лабораторная диагностика цирроза печени» (издание ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России 2012 г.), зарегистрирован патент на изобретение 2307354 «Способ оценки степени фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С».

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации используются в ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», Клинике ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ГАУЗ Тюменской области «Консультативно – диагностический центр», а также в учебном процессе на кафедре терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России. Утвержден и введен в действие территориальный стандарт «Клинико-организационное руководство по оказанию медицинской помощи больным хроническими вирусными гепатитами» от 24.12.2004г. приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №886-п разработанный на основе материалов данного исследования.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 297 листах текста компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографии включающей 306 источников, в том числе 63 отечественных и 243 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 64 таблицами, 49 рисунками и 4 клиническими примерами.

ГЛАВА 1**«СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ
В ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
БОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ»
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Болезни печени остаются серьезной проблемой здравоохранения в России и за рубежом. В настоящее время заболевания печени занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности населения [194, 199, 232]. Во всем мире насчитывается примерно 200 миллионов больных хроническими заболеваниями печени, около 14 миллионов из них имеют цирроз печени (ЦП). Болезни печени входят в десятку наиболее частых причин смерти [25, 236]. Уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким, несмотря на современные достижения интенсивной терапии [18, 35, 223]. ВОЗ прогнозирует, что в течение последующих 10–20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [16, 35, 236].

В докладе академика РАМН В.Т. Ивашкина «Современное состояние проблемы цирроза печени» (в рамках Научного совета по терапии РАМН и МЗ и СР РФ) было отмечено, что циррозы печени составляют около 30% от общего числа больных хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах России. При этом было подчеркнуто, что число научных работ в России по тактике ведения больных с декомпенсированными циррозами печени крайне незначительно (Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008 г.) [48].

1.1. Цирроз печени: этиология, морфологическая картина, современная классификация

1.1.1. Этиология и современные эпидемиологические закономерности цирроза печени

Причины развития ЦП достаточно разнообразны, однако наиболее частыми причинами признаются хроническая интоксикация алкоголем и вирусные гепатиты, вызванные вирусами гепатита В (HBV), С (HCV) и D (HDV) [43, 33]. По данным ВОЗ, каждый год более 50 миллионов человек заражаются вирусами гепатитов. Из них более чем у 10% формируется хронический вирусный гепатит (ХВГ). В 20% случаев исходом ХВГ является цирроз, из которых у 5% развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [33, 39, 61]. К тому же вирусные гепатиты В, С, D относят к числу «медленных» инфекций, так как от момента заражения до формирования ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) проходит 10–15 лет [33, 39]. По результатам большинства исследований, проведенных в Северной Америке и Европе, основными причинами ЦП являются хронический гепатит, вызванный HCV-инфекцией, и алкоголизм [297]. Рост распространенности ЦП в исходе хронического гепатита С в немалой степени обусловлен наркотической и сексуальной революцией 60–80 гг. минувшего века [50]. Напротив, в Юго-Восточной Азии главной причиной ЦП является хронический гепатит В [84, 149]. Среди азиатского населения большинство пациентов заражаются гепатитом В либо при рождении, либо в ранние годы жизни, с чем связана высокая частота хронической инфекции [150].

Вирус гепатита D (HDV) не является полноценным, и для реализации его патогенных свойств необходимо присутствие HBV. Ассоциация HBV и HDV является причиной особо быстрого прогрессирования ЦП [262]. Число больных гепатитом В+D в мире приближается к 15 млн. человек [187].

По данным мировых трансплантационных центров, в течение последних 10 лет отчетливо наметилась тенденция к увеличению доли пациентов в листе ожидания трансплантации печени с ЦП вирусного генеза [138, 201, 234, 277]. В России в 2007 г. в листе ожидания московского городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского более одной трети (30,8%) составляли больные ЦП вирусной этиологии [5]. Ежегодно в мире около 2 миллионов человек, инфицированных вирусами гемоконтактных гепатитов, умирает от печеночно-клеточной недостаточности и печеночно-клеточного рака [45, 61].

Алкоголь, наряду с вирусными гепатитами, также играет значимую роль в развитии ЦП. В последние десятилетия наметился явный рост злоупотребления алкоголем как в развитых и экономически благополучных странах, так и в регионах с низким уровнем жизни [77]. Так, в США до 40% летальных исходов при ЦП обусловлены алкогольной этиологией заболевания [138, 236]. В России количество смертей от ЦП составляет 47,5 тысяч человек в год [6, 9]. В исследовании, проведенном в 3-ем Центральном военном клиническом госпитале имени А. А. Вишневого, постоянный контингент которого (88,3%) составляют мужчины, в последнее десятилетие среди летальных исходов в результате алкогольных циррозов было 60%, а вирусных (HBV+HCV) – 25,3% [51]. Актуальным для России остается и вопрос о длительном употреблении различных суррогатов алкоголя, из которых чаще всего упоминается полигексаметиленгуанидина гидрохлорид, входящий в состав дезинфицирующих средств [20].

Понятие холестатический ЦП включает в себя все циррозы, развившиеся в исходе ряда заболеваний печени, в патогенезе и в клинической картине которых ведущую роль играет холестаза. Чаще всего это первичный билиарный цирроз (ПБЦ), 90% больных которым составляют женщины. Распространенность его в развитых странах колеблется в широких пределах - от 0,7 случаев на 100 тыс. населения в штате Виктория (Австралия) до 392 случаев на 100 тыс. населения в Дании [227, 245, 277].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) встречается реже – 2-7 случаев на 100 тыс. населения [122]. Сюда же относятся перекрестные синдромы (ПБЦ+ПСХ), а также вторичные билиарные циррозы, когда внутриклеточный холестаз развивается вследствие длительно сохраняющейся билиарной гипертензии [144]. Еще одной этиологической группой ЦП являются криптогенные циррозы, когда причина его развития в результате обследования и наблюдения за пациентом не была установлена. Однако нельзя исключить вероятность того, что часть таких циррозов имеет алкогольную этиологию, скрываемую пациентом [176].

К редким причинам развития ЦП относятся наследственные метаболические заболевания, такие как болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация), генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение обмена меди с избыточным накоплением ее преимущественно в печени и центральной нервной системе; гемохроматоз, развивающийся вследствие повышенного всасывания железа и накопления его в тканях; дефицит α 1-антитрипсина, при котором поражение печени обусловлено внутрипеченочным накоплением данного белка [202, 237].

Таким образом, ЦП является значимой проблемой здравоохранения, определяющей высокий уровень смертности в популяции и большие расходы государства. Причиной ЦП может быть достаточно много этиологических факторов, наиболее частыми из которых являются вирусный и алкогольный.

1.1.2. Патогенетические и морфологические аспекты формирования цирроза печени

ЦП, по определению ВОЗ, это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени [21].

Патогенез ЦП включает несколько факторов, основными из которых являются некрозы гепатоцитов и прогрессирующий фиброз [20, 59]. Определенную роль в формировании некрозов гепатоцитов играют иммунологические нарушения, обусловленные дисфункцией купфферовских клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.). Ключевую роль в синтезе цитокинов играет эндотоксемия, которая при ЦП в первую очередь связана с развитием избыточного бактериального роста в кишечнике, транслокацией кишечных бактерий и их токсинов в систему воротной вены и лимфу и поступлением в печень. Определенная роль в цитолизе гепатоцитов принадлежит холестазу в результате задержки компонентов желчи в гепатоцитах и билиарной системе [62].

Фиброзная ткань формируется в результате постоянного действия на паренхиму печени различных повреждающих агентов (вирусных, аутоиммунных, лекарственных, холестатических) и нарушений обмена веществ в самих гепатоцитах [10, 12]. В результате разрастания фиброзной ткани формируется ЦП, который может быть определен как последняя стадия ее фиброза с образованием узелковых структур в паренхиме и нарушением печеночной функции. Данное определение подразумевает, что цирроз печени – явление необратимое [31, 37]

Накопление коллагена – важный этап развития фиброза печени. В норме избыточного накопления коллагена не происходит из-за его постоянного протеолиза, осуществляемого специфическими белками, которые регулируют формирование экстрацеллюлярного матрикса [24]. Апоптоз поврежденных гепатоцитов стимулирует фиброгенную активность миофибробластов печени [24, 59]. Воспалительные клетки, лимфоциты или полиморфно-ядерные клетки активируют клетки Ито (синонимы - звездчатые клетки, липоциты, перициты), синтезирующие коллаген [62]. Основными активизаторами клеток Ито являются некрозы гепатоцитов, цитокины, продуцируемые клетками Купффера, гепатоцитами, лейкоцитами, тромбоцитами и самими звездчатыми клетками, а также ацетальдегид

(продукт метаболизма алкоголя), компоненты перекисного окисления липидов и избыточное содержание железа в ткани печени, предрасполагающее к деградации внеклеточного матрикса пространства Диссе.

Таким образом, патогенез формирования и прогрессирования ЦП включает несколько факторов, основными из которых являются некрозы гепатоцитов и прогрессирующий фиброз [20, 59, 62, 237]. В этой связи крайне важно определить пути стабилизации и торможения процесса фиброгенеза. Своевременное и правильное воздействие на этиологический фактор может остановить развитие ЦП и в ряде случаев сделать его обратимым. Кроме того, при развитии декомпенсации цирроза, проведение терапии, направленной на выведение токсинов, накапливающихся при печеночной недостаточности, лечение инфекционных осложнений, портальной гипертензии обеспечивает ликвидацию клинической симптоматики, отражающей функциональную неполноценность печеночной паренхимы и лучшие условия для регенерации гепатоцитов, позволяя рассчитывать на восстановление собственных функций [160]. Наконец пересадка печени является радикальным методом излечения ЦП. Правильная тактика ведения больных с терминальной стадией ЦП может позволить не только спасти пациента, но и полностью его реабилитировать.

1.1.3. Современные классификации цирроза печени и печеночной недостаточности

В настоящее время в клинической практике для оценки тяжести состояния больных ЦП широко применяется классификация по Чайлд-Пью (Child-Turcotte-Pugh) [30, 200] (табл. 1). Согласно данной шкале, сумма баллов 5–6 соответствует классу ЦП А; 7–9 баллов – классу В; 10–15 баллов — классу С. Больные с классом В и С являются наиболее тяжелой группой и требуют терапии в специализированных отделениях и центрах. При сумме

баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме 12 и более - 2 мес. [96, 169].

Таблица 1

Оценка тяжести состояния больных циррозом печени по Чайлд-Пью

Параметры	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, г/л	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Удлинение протромбин. времени, сек.	1–3	4–6	> 6,0
Общее количество баллов		Класс	
5–6		А	
7–9		В	
10–15		С	

Изначально данная классификация была разработана для прогнозирования исхода у пациентов с ЦП после порто-кавального шунтирования, а в дальнейшем стала использоваться для отбора пациентов в лист ожидания трансплантации печени в период с 1980 по 1990 гг. [96]. Однако, со временем, было отмечено несовершенство данной классификации. Шкала Чайлд-Пью включает в систему расчета ряд субъективных показателей (выраженность асцита, степень энцефалопатии), интерпретация которых может отличаться и приводить к прогностическим разногласиям [6, 128, 180]. Кроме того, она не отражает изменений почечной функции, которая является важным прогностическим критерием у больных в терминальной стадии заболевания [55, 221].

В 2002 г. в клинике Мейо (США) была разработана классификация тяжести состояния пациентов с терминальными заболеваниями печени MELD (Model for End-Stage Liver Disease), которая во всем мире стала активно применяться для объективной системы оценки неотложности и определения очередности трансплантации печени в листе ожидания [139, 180, 193, 292].

Индекс MELD рассчитывается по формуле:

$$\text{MELD} = 10 \times (0,957 \text{Ln}(\text{уровень креатинина}) + 0,378 \text{Ln}(\text{уровень общего билирубина}) + 1,12 (\text{МНО}) + 0,643 \times X),$$

где $X = 0$ при алкогольной или холестатической этиологии, $X = 1$ при другой причине заболевания; МНО – международное нормализованное отношение. Применительно к данной формуле существуют следующие правила расчета: максимальный возможный уровень креатинина – 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD – 40 [30].

При использовании классификации MELD было выявлено, что она обладает большой 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 [75, 55, 96]. Появление шкалы MELD позволило объективно оценивать состояние и очередность больных в листе ожидания, однако необходимость постоянного пересмотра MELD была признана с самого начала. В результате была разработана модификация шкалы MELD - MELD-Na [167, 183, 188, 193, 208].

Гипонатриемия разведения является важным прогностическим фактором у пациентов с ЦП и связана она, главным образом, с развитием гепаторенального синдрома и асцита [96, 188, 293]. Причем уровень натрия сыворотки крови четко коррелирует с риском летального исхода независимо

от значения MELD [123, 255, 293]. В результате применения шкалы MELD-Na летальность реципиентов в листе ожидания сократилась на 7%, так как использование данной модификации позволило более точно и объективно определять наиболее тяжелых пациентов, которые оперировались в первую очередь [128, 183, 188, 208]. Тем не менее, в последнее время появились публикации, в которых говорится о неоднозначности данной модификации, так как расчетная формула MELD-Na информативна, главным образом, для больных с асцитом, которые преимущественно имеют гипонатриемию разведения, несмотря на низкий уровень MELD [89, 128, 221]. Уровень натрия сыворотки крови считается объективным показателем, однако очень важно учитывать влияние на концентрацию натрия в крови препаратов, таких как диуретики, аквадетики (агонисты рецепторов вазопрессина), введение коллоидов и кристаллоидов [183, 188, 193, 278]. Таким образом, все используемые в настоящее время формулы для оценки степени тяжести больного ЦП имеют недостатки. Поэтому работа над созданием более совершенной и объективной системы оценки состояний таких пациентов ведется в большинстве крупных гепатологических центров [278].

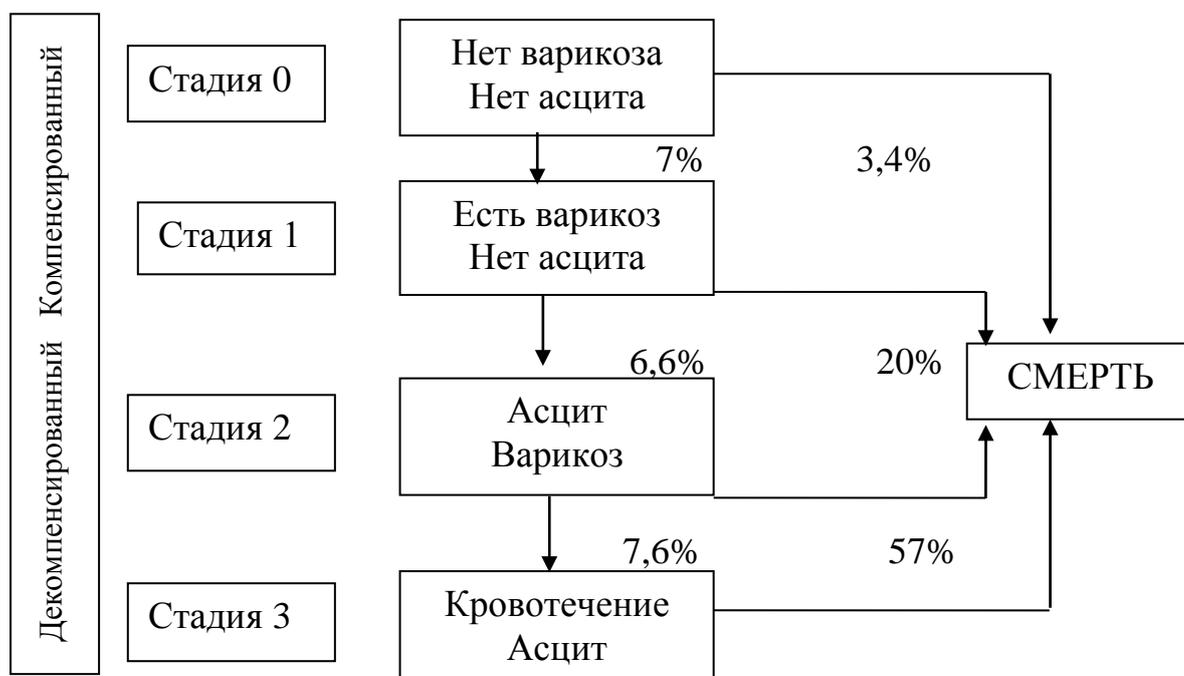


Рисунок 1. Разделение ЦП на стадии и вероятность их перехода из одной в другую с временным интервалом один год [93].

В клинической практике широко принятым понятием является разделение ЦП на компенсированный и декомпенсированный. Представленное на рис.1 описание динамики клинических проявлений ЦП с годовым временным интервалом, разделенной на 4 стадии, явилось результатом большого многоцентрового ретроспективного исследования. Компенсированным ЦП считается на стадии 0 и 1 (отсутствие ВРВ пищевода и желудка или их появление без кровотечений). Доля больных, которые в течение года переходят из 0-ой стадии в 1-ю, составляет 7%. Однако, существует вероятность перехода нулевой стадии сразу в стадию асцита или в стадию кровотечения. К декомпенсированному ЦП отнесены стадии асцита и ВРВП и асцита с кровотечениями, причем наличие асцита и кровотечений из ВРВ в 57% случаев может приводить к летальному исходу [93, 94, 218].

Печеночная недостаточность – симптомокомплекс, характеризующийся нарушением одной или многих функций печени вследствие острого или хронического повреждения ее ткани. Основную роль в ее патогенезе отводят интоксикации аммиаком, накоплению в организме ложных нейротрансмиттеров, синергической интоксикации жирными кислотами с короткой цепью, меркаптанами, а также нарушениям в обмене гамма аминокислотной кислоты [30, 111].

По данным ВОЗ среди причин смерти печеночная недостаточность стабильно занимает шестое место и является непосредственной причиной смерти трети гепатологических больных [36, 113, 299]. По классификации, предложенной R. Williams [299], она делится на несколько видов:

1. Молниеносная (фульминантная) печеночная недостаточность, при которой отсутствуют свидетельства предыдущего повреждения печени.
2. Хроническая печеночная недостаточность развивается на фоне хронического заболевания печени.
3. Острая /хроническая («острая на хронической» – *acute on chronic*) - то есть острый эпизод декомпенсации хронического заболевания печени,

ускоренный или вызванный кровотечением, диуретиками, сепсисом или хирургическим вмешательством [18, 36, 299].

Несмотря на имеющиеся шкалы оценки тяжести ЦП, следует отметить, что в настоящее время остается невыясненным, какой минимальный набор биохимических показателей, отражающих состояние функции печени, и какие уровни их изменений, являются значимыми в отношении прогнозирования летального исхода. Определение таких показателей и их прогностического значения было бы крайне важным в работе практикующего врача любого профиля, так как госпитализация больных с осложнениями ЦП часто осуществляется не в профильные отделения. Знание таких показателей позволило бы врачу быстро принимать верное решение в отношении дальнейшей тактики и своевременного направления больного в трансплантационные центры.

До сих пор методов лечения хронической прогрессирующей печеночной недостаточности мало. При необратимых прогрессирующих поражениях печени в настоящее время единственным радикальным методом лечения является ее трансплантация [14, 58]. Прогноз при прогрессировании печеночной недостаточности, возникновении осложнений ЦП при использовании стандартной медикаментозной терапии в большинстве случаев остается неблагоприятным [113]. Необходим поиск новых методов лечения ЦП, использование которых позволит большему числу больных дольше оставаться в состоянии компенсации, выходить из состояния декомпенсации и доживать до пересадки.

1.2. Цирроз печени и его осложнения

Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития осложнений, к наиболее важным из которых относят: желудочно-кишечные кровотечения, печёночная энцефалопатия, асцит (осложненный спонтанным бактериальным перитонитом или без него), гепаторенальный синдром (ГРС),

гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [48, 206, 209, 218].

Основными причинами смерти таких больных являются желудочно-кишечные кровотечения (40%), печеночная энцефалопатия (30%) и инфекционные осложнения (30%) – пневмонии, спонтанный бактериальный перитонит, мочевые инфекции [48]. Нарушение синтетической функции печени проявляется, в первую очередь, в гипоальбуминемии, что приводит к формированию гипоонкотических отёков. Другими проявлениями нарушения белково-синтетической функции, и в частности синтеза факторов свертывания, образующихся исключительно в печени – II, V, VII, IX, X – является геморрагический синдром (кровоточивость десен, носовые, маточные кровотечения, спонтанные подкожные кровоизлияния [11, 47, 182, 275].

При циррозе часто имеется абсолютный дефицит прокоагулянтов, результатом чего является удлинение протромбинового времени. Вместе с тем, при компенсированном процессе уровень прокоагулянтов может быть нормальным или сниженным [8, 47]. Отмечается параллелизм между снижением функции печени и величиной протромбинового индекса – при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности он составляет 50–70% от нормы [8, 44]. Протромбиновый индекс и содержание альбумина чаще изменяются синхронно. ЦП может сопровождаться образованием структурно и функционально неполноценных факторов свертывания, особенно это касается фибриногена [22]. Фибринолитическая активность также изменяется параллельно с выраженностью геморрагических проявлений [276]. Протромбиновое время отражает скорость превращения протромбина в тромбин, который необходим для полимеризации фибриногена в фибрин. Протромбиновое время связано с факторами I, II, V, VII, X, с уровнями фибриногена и протромбина [57, 278]. При их дефиците оно увеличивается. Уровень факторов свертывания снижается также при дефиците витамина К. Наиболее частые причины дефицита – внепеченочный или внутрипеченочный холестаза [192, 237, 276].

Таким образом, развитие гепатогенной коагулопатии обусловлено снижением синтеза продуцируемых печенью прокоагулянтов, активизацией системы фибринолиза, количественными и качественными изменениями тромбоцитов [71, 182, 237, 275]. Снижение синтетической функции подтверждается снижением уровня альбумина, протромбинового времени, протромбинового индекса (ПТИ), МНО, частичного тромбопластического времени и фермента холинэстеразы (ХЭ), синтезирующейся только в печени [276]. При прогрессировании печеночно-клеточной недостаточности отмечается снижение уровней холестерина и глюкозы, также страдает метаболизм билирубина [11, 27]. При поражении печени возникают нарушения и со стороны иммунной системы: повышение уровня цитокинов, (фактор некроза опухоли, интерлейкина-6), которые усиливают эффект повреждения гепатоцитов и являются факторами патогенеза полиорганной недостаточности [69, 233, 250].

1.2.1. Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [60, 186, 230]. Среди предположений о причинах развития ПЭ наибольшее распространение получили теории, связанные с дисфункцией нейромедиаторных систем: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена аминокислот (ГАМК) и эндогенных бензодиазепинов [19, 27, 196]. Клинически ПЭ проявляется в следующих формах: минимальная (латентная), рецидивирующая, хроническая [22, 30, 186, 190]. Хроническая рецидивирующая ПЭ чаще всего служит причиной госпитализации больных ЦП. Клинически выраженная ПЭ делится на четыре стадии (табл. 2) [59, 186]. Определение стадии ПЭ очень важно для оценки жизненного прогноза пациента, поскольку этот критерий входит в систему оценки тяжести цирроза

[30, 32, 190, 230, 256]. После проявлений клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживают 42% больных, в течение трех лет – всего 23% [38, 256].

Таблица 2

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадии	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0	Не изменено	Снижение концентрации, внимания, памяти (при исследовании)	Не изменено	Увеличено время выполнения психометрических тестов
I	Дезориентация Нарушение ритма сна	Снижение способности к логическому мышлению, счету, вниманию	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Сомноленция	Дезориентация во времени, резко снижена способность к счету	Апатия, агрессия, неадекватная реакция на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве, амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность
IV	Кома	-	-	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

В 90% случаев в очередном эпизоде ПЭ участвуют разрешающие (триггерные) факторы, перечисленные ниже.

1. Чрезмерное поступление белка: богатая белком диета, желудочно-кишечное кровотечение (25–30%).

2. Катаболизм белка: дефицит альбумина, гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции.

3. Факторы, снижающие дезинтоксикационную функцию печени: алкоголь, лекарства, экзотоксины, эндотоксины, инфекция (10–18%), запор.

4. Фактор некроза опухоли.

5. Связывание ГАМК-рецепторов.
6. Метаболические и электролитные нарушения.
7. Циркулирующие нарушения.
8. Подавление синтеза мочевины [11, 27, 196].

Комплексное лечение ПЭ подразумевает воздействие на различные звенья патогенеза, в том числе и на снижение степени гипераммониемии [32, 90, 186, 196, 255].

1.2.2. Варикозное расширение вен пищевода и желудка

Самым распространенным осложнением ЦП считается кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка, обуславливая половину всех смертей больных циррозом. Кровотечения портального генеза составляют 10–30% всех кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [7, 41]. ВРВ пищевода и желудка формируются при портальной гипертензии – стойком повышении портального давления выше 12 мм рт. ст. [273, 294]. Они локализуются в подслизистом слое нижнего отдела пищевода и представляют собой портосистемные коллатерали, связывающие портальное и системное венозное кровообращение. Степень расширения определяют эндоскопически по следующей классификации: степень I - при надавливании эндоскопом размер вен уменьшается; степень II - при надавливании эндоскопом размер вен не уменьшается; степень III – вены сливаются между собой по всей окружности пищевода [237].

Кровотечение в результате разрыва ВРВ пищевода и желудка – одно из наиболее тяжелых осложнений портальной гипертензии, сопровождающееся высокими показателями летальности [34, 42, 261]. Актуальность этой проблемы определяется тем, что ВРВ пищевода и желудка развиваются у 90% больных ЦП, из них у каждого четвертого возникает кровотечение [42, 273]. Наиболее высокая частота летальности наблюдается при первом эпизоде кровотечения, когда риск смерти пациентов составляет 20% в течение 6 недель наблюдения, в то же время

в 40% случаев кровотечение прекращается спонтанно [48, 55, 274]. Кроме того, 30-50% из остальных пациентов впоследствии умирают от повторного кровотечения, так как в течение первых двух лет после первого эпизода рецидив возникает у 50 - 100% больных [96]. Вероятность развития рецидива также зависит от тяжести цирроза: в первый год рецидив наблюдается у 28% пациентов со степенью по Чайлд-Пью А, у 48% — Чайлд-Пью В и у 68% — Чайлд-Пью С [23, 48, 126].

Таблица 3

Методы лечения и профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода

Эндоскопическая склеротерапия
Эндоскопическое лигирование
Сочетание лигирования и тромбирования
TIPS (трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование)
Баллонная ретроградная трансвенная облитерация вариксов
Экстренные хирургические вмешательства (экстренное пересечение пищевода с помощью сшивающего аппарата - Операция Пэциоры)
В-адреноблокаторы, Ингибиторы протонной помпы
Аналоги вазопрессина и соматостатина

Более неблагоприятный прогноз наблюдается у больных, имеющих тромбоз воротной вены, гепатоцеллюлярную карциному, острый алкогольный гепатит, сепсис, почечную недостаточность [65, 82, 206]. Методы лечения и профилактики кровотечений из вен пищевода [78] представлены в табл. 3.

В настоящее время каждый из методов лечения и профилактики повторного кровотечения из ВРВ имеет свои преимущества и недостатки [78, 184, 222, 261, 274]. Выбор того или иного метода определяется тяжестью исходного поражения печени. При сравнении эффективности терапии β-адреноблокаторами и эндоскопической перевязки варикозных узлов (лигирования), как наиболее широко применяемых на практике, эффективность последней значительно выше в плане уменьшения частоты эпизодов кровотечений и тяжелых побочных явлений, однако оба метода не влияют на уровень смертности [131, 184, 222].

1.2.3. Гепатоцеллюлярная карцинома

ЦП является основной причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и риск её развития растёт параллельно с прогрессированием заболевания печени [48]. Риск конверсии вирус-ассоциированного цирроза в рак печени составляет примерно 3%, с существенными отклонениями в зависимости от региона (от 1,2 – 2% в Европе, до 3 – 8% в Азии). Кроме того, повышенный риск ГЦК наблюдается у больных с высоким уровнем вирусемии по HBV, людей злоупотребляющих алкоголем, имеющих избыточный вес и HCV инфекцию, пациентов с показателями высокого содержания железа. В экономически развитых странах в последние годы наблюдается устойчивая тенденция к увеличению частоты ГЦК [247]. Можно выделить три основные причины этого явления: 1) нарастание распространенности ЦП в исходе хронического гепатита С, 2) улучшение прижизненной диагностики ЦП, 3) увеличение продолжительности жизни больных ЦП. Для скрининга по ГЦК у больных с хроническими заболеваниями печени применяется УЗИ органов брюшной полости и определение в сыворотке крови онкомаркера – α -фетопротейна. В этиологии гепатоцеллюлярной карциномы в нашей стране основная роль принадлежит вирусам гепатитов В и С. Проблема в целом курируется Научным советом по терапии РАМН [48].

1.2.4. Спонтанный бактериальный асцит-перитонит

В течение первого года от момента появления асцита выживает от 45 до 82% больных ЦП, в течение 5 лет — менее 50% [209]. У 10% пациентов с ЦП и асцитом развивается резистентная форма асцита, не поддающаяся лечению эффективными дозами мочегонных препаратов [206, 218]. Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50% [23, 198, 209, 270]. Поэтому, асцит является одним из показаний для включения в лист

ожидания трансплантации печени. При ЦП снижается фагоцитарная активность клеток ретикулоэндотелиальной системы, что отчасти обусловлено портосистемным шунтированием. Вследствие этого развиваются бактериальные инфекции (чаще вызванные кишечной микрофлорой), и частой из них является спонтанный бактериальный перитонит. При этом количество нейтрофилов в асцитической жидкости превышает 250 в 1мм^3 . По данным литературы, его выявляют у 7-31% больных с асцитом [169, 209]. При первом эпизоде спонтанного бактериального перитонита выше уровень летальности выше у больных пожилого возраста, а также имеющих высокий показатель MELD [96, 270]. Основными факторами, предрасполагающими к развитию инфицирования асцитической жидкости, являются [17, 167, 198, 218]:

1. Уровень билирубина $>3,2\text{мг/дл}$, тромбоциты крови ниже 98 тыс./мкл.
2. Желудочно-кишечное кровотечение.
3. Содержание белка в асцитической жидкости $< 1\text{ г/дл}$.
4. Инфекция мочевыводящих путей.
5. Избыточный бактериальный рост в кишечнике.
6. Врачебные манипуляции: мочевого, внутривенный катетер и/или пребывание пациента в отделении интенсивной терапии.
7. Эпизоды спонтанного бактериального перитонита в анамнезе.

Доказано, что геморрагический асцит является фактором, повышающим вероятность неблагоприятного исхода [169, 183, 198].

1.2.5. Гепаторенальный синдром

В настоящее время под гепаторенальным синдромом (ГРС) понимают функциональную, олигурическую, прогрессирующую, но обратимую патологию почек, возникающую при тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью, когда исключены другие причины, способствующие повреждению почек. Функциональный характер почечной

недостаточности у больных с асцитом на фоне ЦП был подтвержден полным восстановлением функции почек после пересадки печени [72, 197, 221]. Согласно «классической гипотезе периферической вазодилатации», развитие портальной гипертензии вызывает расширение артерий брюшной полости вследствие избыточной местной продукции оксида азота и других вазодилататоров [72, 117, 118, 155].

При ЦП различают два типа ГРС [59, 114]. I тип развивается быстро (менее чем за 2 недели). Сывороточный креатинин за это время увеличивается в 2 раза и более, превышая 2,5 мг/100 мл (0,221 ммоль/л) или клубочковая фильтрация уменьшается на 50 % от исходной до суточного уровня менее 20 мл/мин. II тип ГРС характеризуется меньшей тяжестью и постепенным развитием. Обычно он является результатом рефрактерного асцита. После появления асцита ГРС I типа развивается у 18 % больных ЦП в течение 1 года и II типа – у 39% больных за 5 лет [73].

На начальных этапах снижение общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленное вазодилатацией, компенсируется увеличением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений [73, 287, 288]. Однако в дальнейшем, гипердинамический тип кровообращения оказывается не в состоянии поддержать артериальное давление (АД) на нормальном уровне. Рефлекторная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной систем (СНС) обеспечивает повышение АД до нормальных величин.

Усиление реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек способствует формированию асцита, гипонатриемии разведения. Поскольку артерии брюшной полости (в результате избыточной секреции местных вазодилататоров) становятся резистентными к действию ангиотензина II, норадреналина, вазопрессина и других вазоконстрикторов, в избыточном количестве продуцируемых при активации РААС и СНС, поддержание АД на нормальном и субнормальном уровне происходит за счет вазоконстрикции внебрюшинных сосудов, таких как артерии почек, мышц и т.д. [83, 103, 154].

Безусловно, значительная ренальная вазоконстрикция приводит к снижению почечной перфузии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), азотемии и повышению уровня сывороточного креатинина – основному симптому ГРС. Пока самым эффективным методом лечения ГРС типа I является трансплантация печени [197, 221]. Данное обстоятельство послужило основой для внедрения новых вспомогательных методов детоксикации, а именно экстракорпоральных методов терапии хронических заболеваний печени при печеночной недостаточности [85, 86]. Изучается использование экстракорпорального альбуминового диализа молекулярной адсорбентной рециркулирующей системой (МАРС) при ГРС типа I [67, 110, 199].

Таким образом, любое осложнение ЦП имеет высокий уровень летальности и своевременная их диагностика, оценка тяжести и правильная тактика ведения может спасти жизнь пациента.

1.3. Современные представления о трансплантации печени и ведении листа ожидания

История пересадки печени насчитывает уже более 30 лет, в течение которых метод стал общепризнанным и высокоэффективным при лечении многих тяжелых заболеваний печени у взрослых и детей. Первую операцию сделал американский хирург Thomas E. Starzl еще в 1963 г. Только Европейский регистр трансплантации печени имеет данные о 60 286 трансплантациях печени, сделанных 59 196 больным за 15 летний период. В России первая трансплантация печени была выполнена в 1990 г. в РНЦХ группой хирургов под руководством проф. А.К. Ерамишанцева. В России, как и во всем мире, в основном используются два основных вида трансплантации печени: а) ортотопическая трупная трансплантация печени (ОТП), когда производится забор всего органа у донора с последующей имплантацией печени реципиенту на место удаленного цирротически измененного органа; б) родственная трансплантация печени от живого донора, когда производится забор части печени (одной доли или части доли)

у родственника, чаще родителей, при этом функция печени донора не страдает [152, 212, 229, 279]. Достаточно новой формой пересадки является split – трансплантация (разделение одного органа на 2 – 3 части для нескольких реципиентов) [195]. Следует подчеркнуть, что большинство пациентов, перенесших пересадку печени, ведут активный образ жизни, возвращаются к прежней работе, рожают детей, занимаются спортом [79, 211, 212]. Выживаемость 1, 3 и 5-летняя после трупной пересадки печени составляет 85%, 78% и 72%, для родственной пересадки – 89%, 82% и 80% соответственно. Сегодня прекрасная выживаемость больных, перенесших пересадку, стала причиной того, что данный метод стал общепринятым и доступным для пациентов с терминальной стадией заболевания печени [156, 201, 229]. Дальнейшее усовершенствование хирургической техники, интенсивной терапии, диагностики, иммуносупрессии способствуют лучшей выживаемости пациентов и ведут к увеличению числа трансплантационных центров.

1.3.1. Основные принципы формирования листа ожидания

Несмотря на то, что ОТП явилась огромным шагом вперед в лечении декомпенсированного ЦП, потребовалось, по крайней мере, десятилетие для того, чтобы осознать, что предтрансплантационное состояние больного отражается на послетрансплантационном течении и исходе операции, поэтому тщательный отбор пациентов является крайне важным [75, 137, 201]. Тем не менее, в отсутствие принятых стандартов и протоколов, касающихся выбора пациента и определения оптимального времени операции, ведение больных с циррозом в настоящее время является настоящим искусством и требует большего профессионализма, чем когда-либо ранее [107, 132].

При начальной оценке больного как кандидата для трансплантации печени, необходимо установить вероятность того, что трансплантация увеличит продолжительность жизни и/или улучшит её качество, определить

степень заинтересованности в операции самого больного, исключить наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, в том числе ВИЧ, тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, злокачественных новообразований и др.), обсудить с больным наиболее оптимальный для него трансплантационный центр [137].

Пациенты, находящиеся в листе ожидания – это потенциальные реципиенты. Лист ожидания (ЛО) трансплантации печени – это динамически обновляемый регистр больных, ожидающих операцию, прошедших полное обследование и не имеющих противопоказаний, давших письменное информированное согласие на её проведение. В таком регистре содержатся все необходимые сведения о пациенте, которые нужны для оптимального подбора потенциального реципиента при появлении донорского органа [290]. К ним относятся, в первую очередь, группа крови (ABO) и резус-фактор, антропометрические данные (рост, вес, окружность грудной клетки, окружность живота), сведения о предшествующих операциях на брюшной полости, данные вирусологического обследования, наличие и степень ВРВ пищевода, данные о вакцинации против гепатита В, дата внесения в ЛО, класс неотложности выполнения операции. Подбор донорской печени производится, прежде всего, с учётом совместимости группы крови по ABO, поскольку трансплантация печени без учета группы крови может закончиться тяжелой реакцией отторжения. Такую печень можно использовать в случае крайней необходимости в неотложных ситуациях. Подбор осуществляется и с учётом размеров тела реципиента и размеров печени донора [137, 237, 281]. Важным является обследование донора для исключения у него передающихся инфекций (HBV, HCV, HIV, сифилиса) [266].

На современном этапе отмечается тенденция к более раннему определению показаний к операции, так как, учитывая нехватку доноров и длинные ЛО, раннее, и вместе с тем обоснованное, включение пациента с ЦП в лист дает ему возможность дольше находиться в поле зрения трансплантолога, что увеличивает шансы больного на операцию [64, 202].

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 ЛО. Больные с расчетом на необходимость такой терапии в будущем включаться в ЛО не должны [297].

1.3.2. Показания к трансплантации печени. Перечень нозологических форм, рассматриваемых в качестве показаний к ортотопической трансплантации печени

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 [137]. Данный радикальный метод лечения показан практически всем больным с терминальной стадией заболеваний печени, осложненной кровотечением из ВРВ пищевода/желудка, развитием асцита, ГРС, энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита. Это соответствует показателю ≥ 7 баллов по классификации Чайлд-Пью (класс В или С).

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 спонтанного бактериального перитонита, соответствуют минимальным критериям включения в ЛО независимо от класса по Чайлд-Пью. Следует подчеркнуть, что наличие у пациентов с ЦП и ВРВ пищевода и/или кардии и имеющееся в анамнезе кровотечение из них, рассматривается большинством авторов, как

настоятельное показание к выполнению трансплантации печени, несмотря на удовлетворительную ее функцию. Так, по данным G.D. Amico, только 16% пациентов после перенесенного кровотечения из ВРВ пищевода выживают 5 лет [93, 94, 137].

Возможны также некоторые специфические показания к операции: стойкая и выраженная гипербилирубинемия при ПБЦ, рецидивирующий холангит, неподдающийся лечению никакими методами у пациентов с ПСХ, и метаболические заболевания костей при холестазае [244]. До 50% больных с длительным холестазаом имеют те или иные проявления остеопороза, из них у 16% его течение осложняется переломами. Выраженность его напрямую зависит от тяжести заболевания печени, возраста больного и длительности холестаза. Назначение бисфосфонатов не является достаточно эффективным в этих случаях и практически не влияет на частоту переломов.

Тяжелая степень остеопороза и остеомаляции, осложненная множественными переломами (чаще позвоночника) может приводить к тяжелым, необратимым нарушениям двигательной функции. Кроме того, надо учесть, что в раннем послетрансплантационном периоде явления остеопороза усугубляются из-за необходимости назначения глюкокортикостероидов [272, 282].

Таким образом, основным принципом определения показаний для ОТП является прогнозирование того, что выживаемость больного после трансплантации превысит его продолжительность жизни без неё [152].

В соответствии с современными представлениями о показаниях к пересадке органа у взрослых был определен список нозологических форм заболеваний печени, которые в терминальной стадии своего развития приводят к необходимости включения больных в ЛО (табл. 4) [66].

Перечень нозологических форм, рассматриваемых в качестве показаний к ортотопической трансплантации печени [66]

I. Декомпенсированный цирроз

- а) паренхиматозные цирротические некрозо-воспалительные заболевания
- гепатит В и/или С
 - стеатогепатит алкогольный или неалкогольный
 - аутоиммунный гепатит
 - лекарственно ассоциированное паренхиматозное повреждение печени
 - печеночный саркоидоз
 - криптогенный цирроз
 - целиакия
- б) холестатические заболевания печени
- первичный билиарный цирроз
 - первичный склерозирующий холангит
 - вторичный билиарный цирроз
 - лекарственно индуцированное холестатическое повреждение печени
 - печеночный саркоидоз
 - поликистоз печени
- в) метаболические и наследственные болезни печени
- дефицит альфа – 1 – антитрипсина
 - наследственный гемохроматоз
 - болезнь Вильсона

II. Опухоли

- а) первичные
- гепатоцеллюлярная карцинома
 - гепатобластома
 - эпителиоидная гемангиоэндотелиома
- б) метастатические
- карциноид и другие эндокринные опухоли

III. Доброкачественные объёмные образования и патология сосудов печени

- поликистоз печени
- гигантская гемангиома
- синдром Бадда-Киари
- не цирротическая портальная гипертензия
- гепатопортальный склероз
- очаговая регенеративная гиперплазия
- частичная нодулярная трансформация

IV. Острая печеночная недостаточность

- передозировка ацетаминофена
- острая печеночная недостаточность не определенная
- идиосинкротическое лекарственное повреждение печени
- вирусный гепатит А и В, В+D
- герпетический гепатит
- жировая дистрофия печени у беременных
- отравление грибами
- ишемическое повреждение печени
- аутоиммунный гепатит (острое начало)
- болезнь Вильсона (острая форма)
- синдром Бадда- Киари и синдром синусоидальной обструкции (ранее называвшийся вено-окклюзивная болезнь)

V. Печеночные расстройства с внепеченочными проявлениями

Наследственный амилоидоз

VI. Ретрансплантация

Острые

- первично нефункционирующий трансплантат
- выраженная реакция отторжения
- окклюзия печеночной артерии

Хронические

- рецидив основного заболевания
- хроническое отторжение
- аллоиммунный гепатит
- ишемическая билиарная болезнь
- вторичный билиарный цирроз

После тщательного обследования больного и исключения поражения лимфоузлов, портальной вены и других органов показано немедленное включение в ЛО ОТП больных с ГЦК, независимо от размера и числа очагов [303]. По современным представлениям, размер опухоли имеет значение для частоты ее рецидива после трансплантации, но не является причиной исключения больного из ЛО [153, 213, 289]. При оценке тяжести больных с ЦП и ГЦК по шкале MELD к полученному показателю добавляется еще 22 балла, что создает приоритетность больных с данным осложнением в ЛО ОТП [235, 281, 295].

1.3.3. Оптимальные сроки проведения ортотопической трансплантации печени

Разрыв между потребностью в трансплантации печени и наличием донорских органов имеет огромное влияние на летальность в ЛО. Так как успешный исход требует оптимального выбора реципиента и оптимального выбора времени операции, то установка критериев определения очереди, когда пациент с циррозом должен быть трансплантирован, вызывают огромный интерес среди специалистов и остаются достаточно противоречивыми [5, 281]. Оценка факторов риска, которые могут помочь предсказать летальные исходы в ЛО, позволяет снизить летальность. Так, анализ факторов риска смерти в ЛО в отделении трансплантации штата Виктория (Австралия) за период с 1988 по 2004 гг. показал, что летальность в ЛО составила в среднем 10,6% в год. Факторы, связанные с повышенной летальностью в ЛО, включали: женский пол, фульминантную печеночную недостаточность, I (0) группу крови, более неотложное состояние - по классу Чайлд-Пью ≥ 11 баллов, MELD ≥ 20 [105]. В большинстве центров Америки смертность в ЛО составляет около 10% [148]. Показатель MELD является стандартным и объективным инструментом для определения приоритетности больного, находящегося в ЛО ОТП [281]. Однако в ряде исследований, изучавших влияние уровня показателя MELD на послеоперационный исход и выживание пациентов, оказалось, что MELD более 25 баллов связан с более низкой выживаемостью пациента и трансплантата, особенно в первый год жизни после операции [120, 156, 221].

Таким образом, в связи с крайней нестабильностью состояния пациента, находящегося в ЛО ОТП, класс неотложности операции, определяемый количеством баллов по шкале MELD, должен постоянно пересматриваться, в зависимости от его состояния на момент очередного осмотра (табл. 5) [137, 292].

Периодичность пересчета баллов по шкале MELD у больного, находящегося в листе ожидания трансплантации печени [137]

Исходные баллы	Частота пересчета	Допустимая давность лабораторных исследований
25 и более	Каждые 7 дней	48 ч
24-19	Каждый месяц	7 дней
18-12	Каждые 3 мес.	14 дней
11 и менее	Каждые 12 мес.	30 дней

В ряде случаев возможно исключение больных из ЛО или отказ от включения в него, причиной которого может быть и слишком тяжелая декомпенсация основного процесса с развитием угрожающих жизни осложнений, признаками которой является:

1. Потребность в назначении вазопрессоров
2. Появление признаков присоединения тяжелой инфекции
3. Появление рентгенологических признаков легочных инфильтратов
4. Снижение соотношения парциального давления кислорода и артериального давления [115, 164, 205].

Кроме того, крайне тяжёлое состояние больного с декомпенсированным ЦП может поддерживать и легочная гипертензия, которая развивается у 2% больных с портальной гипертензией и может быть одним из появлений генерализованного гипердинамического типа кровообращения при ЦП [220, 271]. Она может быть причиной развития выраженной гипоксемии. При ОТП у больных с выраженной легочной гипертензией (более 40 мм рт. ст.) в сочетании с повышением сосудистого сопротивления в легких или снижением сердечного выброса возрастает риск периоперационной летальности, обусловленной острой правожелудочковой недостаточностью [137, 164, 205, 271].

1.3.4. Противопоказания к проведению пересадки печени

С развитием трансплантологии абсолютные противопоказания для ОТП, которые принимались во внимание еще 10 лет назад, сегодня не считаются даже относительными. На сегодняшний день существует всего несколько общепринятых абсолютных и относительных противопоказаний для включения пациента в ЛО ОТП (табл. 6), однако и они постоянно пересматриваются, переходя из категории абсолютных, в категорию относительных или вообще исчезая из противопоказаний [76, 137, 56].

Таблица 6

Основные противопоказания для трансплантации печени [76, 137, 156]

Абсолютные	Относительные
1. Внепечёночные злокачественные заболевания 2. Метастатические поражения 3. Активная ВИЧ инфекция 4. Тяжёлые сопутствующие заболевания, не коррегирующиеся трансплантацией 5. Активный алкоголизм, наркомания 6. Внепеченочный сепсис 7. Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы 8. Психологическая и социальная несостоятельность больного	1. Обширный тромбоз воротной вены 2. Активная репликация HBV 3. Возраст > 60 лет 4. Холангиоцеллюлярные карциномы 5. Непонимание больным характера операции, ее необходимости, риска, а также прогноза и необходимости пожизненного приема иммуносупрессоров, а также наблюдения

Наличие внепечёночных злокачественных опухолей и/или метастатическое поражение печени являются абсолютным противопоказанием для пересадки из-за крайне высокого риска прогрессирования опухолевого заболевания на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии, которая необходима для преодоления реакции отторжения трансплантата [213]. Например, опубликованные данные о

результатах трансплантации печени у 50 пациентов с колоректальным раком и метастатическим поражением печени показали пятилетнюю выживаемость, составляющую лишь 18%, что доказывает неоправданность использования ОПТ в данной ситуации [116, 170, 177].

Имеющийся в настоящее время клинический опыт трансплантации органов у больных с ВИЧ инфекцией также свидетельствует о неблагоприятном исходе. У больных с ВИЧ инфекцией после трансплантации печени развивалась полноценная картина СПИДа, и большинство умирало от его осложнений. Многие трансплантационные центры отказались от пересадки органов инфицированным ВИЧ пациентам, так как риск превышал пользу от операции [207, 226]. Тем не менее, появление высокоэффективной антиретровирусной терапии несколько изменило это положение. Однако взаимодействие этих препаратов с препаратами стандартной иммуносупрессивной терапии не изучено [226]. Последние данные свидетельствуют о том, что при определенном подборе больных ОПТ может быть успешной (при низкой вирусной нагрузке, с нормальным показателем уровня CD4) [171, 207]. Исследования в этой области продолжаются в настоящее время в Национальном Институте Здоровья (НИИ) [191].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с декомпенсированным ЦП характеризуются гипердинамическим типом циркуляции, проявляющимся повышенным сердечным выбросом и пониженным АД. Большинство исследований определяют наличие у этих пациентов дилатации левого предсердия и гипертрофии или дилатации левого желудочка. Наличие систолической дисфункции может быть крайне выраженным [143]. Часто дифференциальный диагноз между цирротической кардиомиопатией и самостоятельным заболеванием сердца очень затруднен. Однако определено, что потенциальные реципиенты должны иметь стабильную функцию сердца с фракцией выброса не менее 50%. Кроме того, они не должны иметь хронических заболеваний легких с явлениями

дыхательной недостаточности, хронических необратимых заболеваний почек со снижением клубочковой фильтрации и предтрансплантационным уровнем креатинина более 176 мкмоль/л [115, 237].

Одним из часто встречающихся сопутствующих тяжелых заболеваний у потенциальных реципиентов является сахарный диабет. От 5 до 15% больных, перенесших трансплантацию печени, имеют сахарный диабет. В недавно проведенном анализе, сравнивавшем исходы операции у 78 больных с диабетом и в группе сравнения (78 больных без диабета), однолетняя и пятилетняя выживаемость была существенно хуже у диабетиков: 67,5% и 61% для больных с диабетом против 90% и 77% в контрольной группе [201, 239]. В другом контролируемом исследовании 5-летняя выживаемость больных диабетом составила 34,4% против 67,7% у больных без сахарного диабета [130]. Причины смерти среди трансплантированных больных с диабетом были разнообразными и включали сепсис, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные осложнения. Большинство больных имели 2 тип сахарного диабета, и только 3% больных были с диабетом 1 типа [130]. Таким образом, тяжелый сахарный диабет также является относительным противопоказанием для ОТП.

Частота выявления активного туберкулеза среди больных, находящихся в ЛО, составляет от 0,47% до 2,3%. Лечение туберкулёза у больных с терминальной стадией ЦП и после пересадки печени, представляет крайне трудную задачу из-за высокой токсичности противотуберкулезных препаратов и их взаимодействия с иммуносупрессивными препаратами. Риск реактивации инфекции после пересадки крайне высок. Несмотря на прогресс трансплантологии в целом, наличие активного туберкулезного процесса остается противопоказанием для ОТП [304].

Появление тромбоза воротной вены часто существенно отягощает течение ЦП и создает условия для его декомпенсации [243]. Тромбоз воротной вены затрудняет выполнение трансплантации и снижает выживаемость, особенно при вовлечении в процесс селезёночной и верхней

брыжеечной вен [185]. При наличии тромба, распространяющегося в селезеночную и верхнюю брыжеечную вены, пересадка печени практически невыполнима. Тем не менее, операция часто возможна при тщательном обследовании больного, определении протяженности и давности тромботического процесса [95, 98, 243].

Что касается холангиоцеллюлярной карциномы, то отношение к трансплантации печени при этой опухоли в настоящее время пока крайне осторожно. Причиной тому является тот факт, что опухоль почти всегда располагается в области ворот печени и имеет крайне высокую степень инвазивности и скорость распространения [289]. Однолетняя выживаемость пациентов после пересадки печени крайне низка и составляет по данным разных авторов от 11 до 20% [112, 116, 213].

Активная репликация вируса гепатита В подавляющим числом трансплантационных центров пока рассматривается как относительное противопоказание к выполнению трансплантации печени. У пациентов с дооперационной высокой вирусемией (концентрация HBV DNA более 10^5 копий/мл) иммунопрофилактика не эффективна для профилактики реинфекции и не увеличивает частоту выживания трансплантата [305]. Именно поэтому так важна предоперационная противовирусная терапия у пациентов с активной репликацией вируса гепатита В [151, 234, 253].

Имеющийся сегодня опыт показывает, что трансплантация печени у пожилых пациентов крайне затруднительна. Большинство центров больные старшего возраста рассматриваются как реципиенты с высоким риском из-за большего количества сопутствующих заболеваний и повышенного риска смерти как от печеночных, так и от внепеченочных причин. Важным фактом является и то, что у пожилых реципиентов отмечен пониженный уровень иммунного ответа, существенно реже развиваются реакции отторжения, но вместе с тем, существенно чаще бывают фатальные инфекционные осложнения, выше риск развития опухолевых заболеваний на фоне длительной иммуносупрессии [148]. Определенный возрастной лимит

принимается каждым трансплантационным центром самостоятельно, но общемировая тенденция такова, что, чем больше опыт и интенсивность работы центра, тем чаще становится возможной ОТП для больных старше 60 лет. Сегодня в ряде крупных центров возможна успешная ОТП у больных старше 60 лет, однако большинством центров пока принято ограничение по возрасту в пределах 60 лет [92, 104].

Пересадка печени является методом, требующим огромных медицинских ресурсов и необходимости для больного пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов, поэтому крайне важной является оценка возможности выполнять сложный режим медикаментозного лечения после операции (комплаентность больного, его социальный и интеллектуальный уровень). На сегодняшний день наличие психического заболевания либо слабоумия является абсолютным противопоказанием для ОТП [14, 137, 175, 237].

В большинстве лечебных центров, занимающихся трансплантацией печени, продолжающееся злоупотребление алкоголем пациентом является противопоказанием к пересадке [172]. Тем не менее, у пациентов с осложнениями цирроза, отказавшихся от употребления спиртных напитков, трансплантация печени возможна [283]. Длительность периода абстиненции не связана напрямую с низким процентом рецидивирования, однако в большинстве программ рекомендуется выдержать минимум 6-месячный срок наблюдения за пациентом (с целью проверки его стремления отказаться от употребления алкоголя), прежде чем приступить к подготовке его к пересадке печени [172, 178, 283].

Тщательная оценка больного при включении в ЛО ОПТ, является важной и сложной задачей. Предварительное обследование и мониторинг пациентов, имеющих показания для трансплантации, требует больших затрат. Достаточно часто противопоказания для ОТП выявляются у пациентов, уже прошедших большую часть необходимых исследований. Изучение структуры патологии, являющейся противопоказанием для

включения в ЛО пациентов с ЦП, в нашей стране не проводилось, так как опыт работы с ЛО в России в настоящее время пока не большой. Знание состава, особенностей течения и частоты осложнений наиболее часто встречающихся внепеченочных заболеваний у данного контингента пациентов, позволило бы построить соответствующий порядок необходимых исследований для оптимального отбора больных для ЛО и эффективной работы трансплантационного центра.

1.4. Современные представления о возможностях противовирусной терапии цирроза печени в исходе вирусного гепатита

1.4.1. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе HCV инфекции

Тяжёлые заболевания печени, являющиеся следствием HCV инфекции, во всем мире продолжают оставаться наиболее частым показанием к трансплантации печени. После того, как установлен диагноз ЦП в исходе вирусного гепатита С, частота декомпенсации составляет около 5% в год [179, 217]. Несмотря на то, что воздействие вируса гепатита С на морфологию трансплантата существенно варьирует среди реципиентов, печеночная недостаточность после пересадки, развивающаяся как следствие рецидива HCV инфекции, - наиболее частая причина смерти или ретрансплантации среди реципиентов с HCV инфекцией [240, 296]. Острый лобулярный гепатит развивается примерно у 75% больных, перенесших пересадку печени по поводу ЦП в исходе HCV инфекции, в первые шесть месяцев после трансплантации [109, 119, 246]. К пятому году после операции более 80% HCV инфицированных реципиентов имеют гистологические признаки хронического повреждения трансплантата благодаря вирусу гепатита С, из них у 30% есть признаки цирроза [109, 204, 246, 296]. Однако, несмотря на влияние рецидива HCV инфекции на трансплантат, отдаленные

результаты выживания реципиентов с HCV инфекцией сравнимы с результатами трансплантации при большинстве других терминальных заболеваниях печени. Причиной этого, с одной стороны, является тот факт, что развитие ЦП в пересаженном органе не сразу приводит к потере функции трансплантата, этот процесс может занимать до нескольких лет. С другой стороны, большинство хронических заболеваний печени со временем рецидивируют после ОТП, что с течением времени может также приводить к потере трансплантата [88, 107].

Современные подходы к терапии HCV инфекции у больных, нуждающихся в трансплантации, можно было бы разделить на две категории: предтрансплантационная противовирусная терапия, которая назначается с целью предотвращения реинфекции, и посттрансплантационная противовирусная терапия, которая назначается с целью эрадикации рецидивирующей инфекции и предотвращения потери трансплантата. Лечение вирусного гепатита С включает в себя назначение интерферона α -2 парентерально (стандартного или пегилированного с пролонгированным сроком действия в течение 168 час.) в комбинации с аналогом нуклеозидов – рибавирином [97, 189, 242]. Предтрансплантационная терапия с использованием малых, постепенно увеличивающихся доз интерферона (low-accelerating dose regimen, LADR), является не достаточно эффективной методикой лечения, но может быть использована у пациентов, у которых достижение терапевтических доз не приводит к выраженной тромбоцитопении и агранулоцитозу [100, 306]. Достижение вирусологического ответа во время лечения существенно снижает риск рецидива HCV инфекции после операции [100, 101, 108].

Вероятно, оптимальным результатом предтрансплантационной противовирусной терапии следует считать достижение неопределяемого уровня РНК HCV до трансплантации с целью устранить риск рецидива инфекции. Вторая задача, которая еще более труднодостижима, - обратное развитие декомпенсации ЦП и, таким образом, снятие необходимости

пересадки [269]. Два исследования, подтверждающих тот факт, что предтрансплантационная терапия HCV инфекции может снизить частоту развития рецидива инфекции после трансплантации, были опубликованы в 2004 и 2005 гг. [100, 108]. Everson et al. из Университета Колорадо опубликовали предварительные результаты лечения 124 больных с декомпенсированным HCV- ассоциированным ЦП, получивших лечение интерфероном и рибавирином. Средний балл по шкале Чайлд-Пью данной группы больных до лечения составлял 7,4 баллов, по шкале MELD – 11 баллов. Вирусологический ответ во время лечения составил 46%, устойчивый вирусологический ответ - 24 % (достоверно выше у больных с генотипом вируса 2 или 3 - 50%, чем у больных с генотипом 1 - 13%) [284]. Рецидив HCV инфекции был предотвращен у всех больных с устойчивым вирусологическим ответом. В исследовании Forns et al. из Университета Барселоны было пролечено 30 больных (50% имели по Чайлд-Пью класс А) в течение в среднем 12 недель. Рецидив HCV инфекции был предупрежден у 2/3 пациентов, снижение дозы потребовалось в 60% случаев, в 20% пришлось преждевременно прервать терапию из-за развития инфекционных осложнений и тяжёлых гематологических расстройств [108, 224, 241]. В среднем, по данным разных авторов, несмотря на различия в режиме терапии, вирусологический ответ во время лечения достигался примерно у 30% больных (от 18% до 56%) при 1 генотипе и у 83% (от 82% до 100%) при 2 и 3 генотипах вируса С [173, 241, 269].

Риск, связанный с использованием противовирусной терапии у больных с HCV инфекцией и декомпенсированным циррозом, находящихся в ЛО пересадки печени, связан с возможностью развития тяжелых осложнений лечения. Необходимость снижения дозы или прерывания лечения возникает почти у 30% больных из-за развития тяжелых побочных эффектов [173, 224]. У пациентов с ЦП, получающих противовирусное лечение, частота развития инфекционных осложнений отмечается чаще в сравнении с больными, не получающими терапию. Факторами, связанными с развитием инфекции,

являются более высокий балл по шкале Чайлд-Пью и нейтропения - 900 тыс/мл и менее [127, 224].

В соответствии с Европейским стандартом лечения гепатита С от 2011 года [97] противовирусная терапия ЦП в исходе HCV инфекции не проводится при декомпенсации процесса более 8 баллов по Чайлд-Пью. При проведении терапии снижение уровня нейтрофилов в крови до $750 /\text{мм}^3$ и (или) тромбоцитов до $50\,000/\text{мм}^3$ является поводом для снижения доз интерферона, а снижение уровня нейтрофилов в крови до $500/\text{мм}^3$ и (или) тромбоцитов до $25\,000/\text{мм}^3$ является поводом для его отмены [97].

Учитывая риск развития осложнений противовирусной терапии у больных циррозом печени, проведение ее рекомендуется только в специализированных гепатологических центрах, имеющих большой опыт лечения таких больных [91, 189]. Данная тактика лечения лимитирована тем, что она может быть использована для пациентов с умеренной декомпенсацией цирроза печени, так как больные с выраженной декомпенсацией (Чайлд-Пью С, MELD более 20 баллов) имеют крайне высокий, неприемлемый риск развития осложнений [91, 224]. Больные, ранее не ответившие на лечение пегилированным интерфероном и рибавирином, являются менее подходящими кандидатами для данной методики, так как вероятность достижения неопределяемого уровня РНК у них крайне низка (10%). Напротив, пациенты, у которых развился рецидив после проведенного ранее противовирусного лечения, имеют большую вероятность достижения ответа во время терапии [127, 189]. Доступные на сегодняшний день данные говорят в пользу использования противовирусной терапии у больных, находящихся в ЛО трансплантации печени, имеющих невысокий балл по шкале MELD и по Чайлд-Пью [301]. Идеальной группой для такой терапии являются больные, готовящиеся к пересадке от живого донора или имеющие компенсированный цирроз с гепатоцеллюлярной карциномой, так как эта группа больных обычно имеет более низкий уровень MELD, чем больные с декомпенсированным циррозом [263, 301]. В настоящее время проводится

большое многоцентровое исследование эффективности дотрансплантационного противовирусного лечения больных, готовящихся к родственной трансплантации, с компенсированным ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой [173], которое, возможно, позволит выработать тактику ведения этого контингента пациентов.

Послетрансплантационная противовирусная терапия может быть назначена до появления каких-либо клинических проявлений рецидива инфекции (предупреждающая терапия), при первых клинических признаках рецидива (ранняя послетрансплантационная терапия), или только тогда, когда заболевание имеет прогрессирующее течение или выявляются явные тяжелые гистологические признаки воспаления и склероза (отсроченная послетрансплантационная терапия) [100]. Идеальное время для начала противовирусной терапии после трансплантации печени (ранняя против отсроченной) проведенными исследованиями пока четко не определено [240, 268]. Частота вирусологического ответа у больных, начавших раннюю противовирусную терапию, не превышает таковую при других режимах, а плохая переносимость лечения существенно лимитирует его возможности [81, 204, 291]. Таким образом, в настоящее время считается, что оптимальным является назначение противовирусной терапии тогда, когда появляются клинические признаки рецидива вирусного гепатита С [74, 301]. Лечение пегилированным интерфероном и рибавирином приводит к устойчивому вирусологическому ответу примерно у 30% пролеченных больных [74, 265, 268, 285]. Число осложнений противовирусной терапии у больных после ОТП значительно больше, в сравнении с неоперированными пациентами, так как на фоне проводимой терапии в условиях иммуносупрессии чаще развиваются разного рода иммунологические расстройства, включая острое и хроническое отторжение и аутоиммунный гепатит [173, 204, 240, 291].

В целом, говоря о противовирусной терапии больных ЦП HCV этиологии, следует отметить, что из-за недостаточного количества

контролируемых рандомизированных исследований, разнородности исследуемых групп по степени тяжести процесса, различной длительности наблюдения за больными, в настоящее время не представляется возможным сделать вывод, являются ли осложнения, развившиеся на фоне терапии, частью естественного течения заболевания или следствием проводимого лечения. Работ по изучению эффективности противовирусной терапии у больных ЦП в исходе HCV инфекции крайне мало. Так в работе О. А. Байковой анализируется опыт проведения противовирусной терапии 15 больным с ЦП в исходе HCV инфекции, однако в ней не проводилось сравнение с контрольной группой больных. Кроме того, все больные имели только 1 генотип вируса С [7]. Работ, изучающих частоту и структуру осложнений при проведении противовирусной терапии у данной категории пациентов, в литературе нет.

1.4.2. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе HBV инфекции

Конечной целью противовирусной терапии ЦП в исходе HBV инфекции является продление жизни больного, так как вирус играет ведущую патогенетическую роль в развитии цирротического процесса. При ЦП наряду с выживаемостью больных, эффективность различных противовирусных препаратов оценивается по следующим промежуточным критериям: стабилизация течения ЦП (шкалы Чайлд-Пью и MELD), обратное развитие ЦП, профилактика формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), снижение потребности в ОТП [216, 234, 267, 300].

К основным факторам, учитываемым при решении вопроса о начале противовирусной терапии при HBV инфекции, относятся активность заболевания, вирусная нагрузка и степень фиброза печени. Показания к данной терапии сформулированы многими крупными научными медицинскими сообществами, в том числе Американской ассоциацией по

изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL).

Согласно рекомендациям EASL (2009г.) [99], больным с компенсированным ЦП и инфекцией HBV рекомендуется проводить противовирусную терапию при любых параметрах активности и вирусной нагрузки. С другой стороны, в рекомендациях AASLD (2009г.) предлагается начинать противовирусную терапию у больных HBV и компенсированным ЦП при наличии еще хотя бы одного критерия — 2-кратного превышения верхней границы нормы уровня АЛТ или уровня вирусной нагрузки >2000 МЕ/мл (>10000 копий/мл) [145, 267]. Таким образом, единых подходов до сих пор нет. Разработка единых критериев для назначения ПВТ при компенсированном ЦП в исходе HBV инфекции требует дальнейших исследований. Критериями эффективности проводимой противовирусной терапии является достижение авиремии (неопределяемый уровень ДНК HBV), клиренса и сероконверсии HBeAg и HBsAg, биохимического ответа (нормализация уровня АЛТ). Как правило, их достижение ассоциируется с улучшением выживаемости больных ЦП в дотрансплантационном периоде [145, 203, 234, 259].

У HBeAg-положительных больных с компенсированным ЦП продемонстрирована сопоставимая с больными без ЦП эффективность терапии препаратами интерферона- α ; при этом риск декомпенсации ЦП в процессе лечения составляет менее 1% [87, 210]. Прогностические факторы положительного ответа на интерферон- α или пегилированный интерферон- α при ЦП в исходе HBV инфекции аналогичны таковым при хроническом гепатите без ЦП: для HBeAg-положительных больных выше вероятность ответа на противовирусную терапию при низкой стартовой вирусной нагрузке, исходно высоком уровне АЛТ, умеренных/высоких показателях индекса гистологической активности, при инфицировании генотипами А и В HBV; для HBeAg-негативных больных прогностическая значимость этих факторов спорна [87].

Рекомендованные дозы интерферона- α составляют 5 млн. МЕ ежедневно или 10 млн. МЕ через день, дозы пегилированного интерферона- α для лечения при компенсированном ЦП не отличаются от рекомендуемых для лечения хронического гепатита С. В настоящее время доказано, что монотерапия пегилированным интерфероном- α характеризуется более высокой эффективностью, чем лечение интерфероном- α [87, 80]. В связи с риском декомпенсации ЦП при лечении препаратами интерферонового ряда у ряда больных может быть оправдана терапия в режиме LADR-терапии (низкие стартовые дозы интерферона- α или пегилированным интерфероном- α с постепенным повышением в зависимости от переносимости) [165].

Возможность назначения противовирусной терапии на стадии декомпенсированного ЦП активно обсуждается всем гепатологическим сообществом. При наличии признаков декомпенсации ЦП выбор делается в пользу аналогов нуклеозидов [253]. Лечение препаратами интерферонового ряда у таких больных приводит к выраженной цитопении и риску инфекционных осложнений. У 20-40% больных данной категории интерферонотерапия сопровождается обострением заболевания с усилением воспаления, которое способно вызвать фатальное прогрессирование ЦП с дальнейшим нарастанием признаков декомпенсации. Показано увеличение риска фатальных нежелательных явлений противовирусной терапии даже при назначении минимальных доз интерферона- α - 3 млн. МЕ через день. Кроме того, в ряде исследований у больных ЦП в исходе хронического вирусного гепатита В (классы В и С по шкале Чайлд-Пью) не продемонстрировано значимой эффективности противовирусной терапии интерфероном- α [106, 146, 216].

Способность ламивудина стойко подавлять репликацию HBV и, тем самым, улучшать прогноз больных компенсированным и декомпенсированным ЦП, показана в ряде исследований еще 10 лет назад [181]. Так, в исследовании CALM (Cirrhosis And Lamivudin Monotherapy)

длительная терапия ламивудином больных ($n=651$) с выраженным фиброзом печени и компенсированным ЦП сопровождалась снижением индекса Чайлд-Пью, уменьшением частоты декомпенсации ЦП и формирования ГЦК [106, 146, 286, 300, 302]. Однако частое возникновение ламивудин-резистентных штаммов и длительный период до достижения авиремии при терапии ламивудином являются факторами, которые в настоящее время существенно ограничивают возможность широкого применения данного препарата [151, 181, 203, 238].

Что касается другого аналога нуклеозидов – телбивудина, то большинство авторов отмечают большую эффективность телбивудина по сравнению с ламивудином у больных хроническим гепатитом В, однако данные о применении его в группе больных ЦП отсутствуют. Применение телбивудина у ламивудин-резистентных больных сопровождается высоким риском развития лекарственной резистентности [140, 141, 142, 145].

Основным преимуществом следующего противовирусного препарата – энтекавира (0,5 мг/сут) по сравнению с другими аналогами нуклеозидов является редкое развитие лекарственной резистентности [238, 264]. В проведенных исследованиях показан его мощный противовирусный эффект [203, 210, 231]. Преимущества данного препарата оправдывают его применение у больных ЦП в исходе гепатита В. В настоящее время продолжается сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности противовирусной терапии энтекавиром и адефовиром у больных декомпенсированным ЦП, однако его промежуточный анализ уже позволяет сделать вывод о преимуществах энтекавира. Так, на 24-й неделе лечения зарегистрировано более выраженное снижение вирусной нагрузки и большая частота авиремии (49% и 16%, соответственно); на 48-й неделе терапии энтекавир сохранил позиции более эффективного препарата — авиремия отмечена у 57% больных по сравнению с 20% в группе адефовира ($p<0,0001$). Исследование продемонстрировало не только улучшение состояния больных по шкале MELD (-2,6 балла в группе энтекавира и -1,7

балла в группе адефовира), но и лучшую выживаемость при лечении энтекавиром (летальность 23% и 33%, соответственно) [147]. Энтекавир в настоящее время продолжает проходить оценку эффективности и безопасности при применении его у больных с тяжелой декомпенсацией ЦП HBV этиологии [210, 231, 253].

Все выше перечисленные исследования проводились в странах Европы и США, хотя известно, что по распределению генотипа вируса гепатита В в различных частях мира есть существенные различия (в частности преобладание на территории России генотипа D вируса гепатита В) [43, 102]. Эффективность проводимой противовирусной терапии при хроническом гепатите В тем или иным препаратом напрямую зависит от генотипа вируса. Так, интерферонотерапия может применяться при генотипе А, но является мало эффективной при генотипе D [102, 258]. Следует заметить, что исследований по изучению эффективности противовирусного действия аналогов нуклеозидов, в частности, энтекавира, как препарата с минимальным уровнем развития резистентности, у больных с декомпенсированным ЦП в исходе HBV инфекции не проводилось.

Несмотря на успехи противовирусной терапии аналогами нуклеозидов, у большинства больных декомпенсированным ЦП в исходе хронического вирусного гепатита В сохраняется потребность в трансплантации печени. В этом отношении принципиально важно, что авиремия на момент пересадки существенно снижает риски реинфицирования трансплантата, тем самым улучшая прогноз реципиента [216, 234]. После трансплантации печени по поводу ЦП в исходе HBV инфекции продолжение противовирусной терапии необходимо для предотвращения рецидива инфекции и развития ЦП трансплантата. В настоящее время в большинстве центров используется сочетанная терапия аналогами нуклеозидов (с началом в раннем послеоперационном периоде, затем длительно) и специфическим иммуноглобулином к гепатиту В - HB Ig (интраоперационно и в течение 1 года после операции) [216, 231].

После трансплантации печени по поводу цирроза В+D-вирусной этиологии реинфицирование трансплантата вирусом гепатита D происходит в 100% случаев. При этом репликация вируса гепатита В в большинстве случаев подавляется вирусом D, что может снижать частоту рецидива гепатита В в трансплантате и в целом увеличивать выживаемость трансплантатов и реципиентов после операции [216, 262]. До операции этим пациентам так же следует проводить курс противовирусной терапии с целью подавления репликации вируса В, при условии высокой виремии по гепатиту В [305].

Таким образом, актуальность вопроса о проведении противовирусной терапии больным ЦП вирусной этиологии как с целью стабилизации прогресса и достижения его регресса, так и с целью подготовки больного к предстоящей трансплантации печени очевидна. Достижение неопределяемого уровня виремии или его минимума играет положительную роль в послеоперационном течении вирусного гепатита. Лечение больных ЦП в исходе HCV инфекции сопряжено с высокой частотой развития тех или иных осложнений (гематологических или инфекционных). Опубликованных работ по изучению эффективности противовирусной терапии препаратами интерферона, частоте и структуре ее осложнений у больных с ЦП в исходе HCV инфекции крайне недостаточно.

Еще меньше изучен вопрос о проведении противовирусной терапии у пациентов с ЦП в исходе HBV инфекции. Сегодня признанным является тот факт, что лечение ЦП HBV этиологии препаратами интерферона- α небезопасно и малоэффективно. В этом направлении перспективным является изучение эффективности применения аналогов нуклеозидов. Однако, исследований по изучению эффективности противовирусного действия аналогов нуклеозидов в популяции с преобладанием генотипа D вируса гепатита В не проводилось [43,102]. Безопасность и переносимость применения препарата энтекавир, как аналога нуклеозидов с минимальным уровнем развития резистентности, у больных с декомпенсированным ЦП в исходе HBV инфекции в данной популяции требует изучения.

Абсолютно не изученным остается вопрос о целесообразности, безопасности и эффективности противовирусной терапии у больных декомпенсированным ЦП в исходе В+D вирусной инфекции с определяемым уровнем виремии по HBV. В доступных информационных источниках работы по этой теме нам не встретились.

1.5. Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система

При возникновении необходимости временного замещения функции печени у пациентов с ЦП, в том числе с показаниями для ее трансплантации, все больший интерес вызывает печеночный диализ (альбуминовый диализ), иначе – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС) - Molecular adsorbent recirculating system. МАРС была разработана J. Stange и S. Mitzner (Германия) в середине 1990-х гг. в качестве детоксикационной терапии при острых и хронических заболеваниях печени, протекающих с печеночной недостаточностью [159, 161, 162, 251].

1.5.1. Сравнительная характеристика экстракорпоральных методов терапии хронических заболеваний печени

В интенсивной терапии при развитии полиорганной недостаточности, в том числе и печеночной, традиционно применяются три метода очищения крови [26, 68, 124, 134]: гемосорбция – удаление поляризованных низко- и среднемолекулярных веществ из плазмы крови неспецифической адсорбцией на активированном угле; плазмаферез – удаление плазмы крови, иногда до двух объемов циркулирующей плазмы за процедуру, с замещением ее белковыми, коллоидными или кристаллоидными растворами [13, 219, 280]; диализно-фильтрационный метод – удаление электролитов и низкомолекулярных водорастворимых веществ через полупроницаемую мембрану с использованием аппарата «Искусственная почка» [125, 135, 157,

174]. Все эти методы имеют ряд недостатков, что ограничивает их возможности и является причиной низкой эффективности лечения печеночной недостаточности [124, 251, 133]. Некоторые особенности экстракорпоральных методов очищения крови при печеночной недостаточности представлены в табл. 7.

Таблица 7

Возможности экстракорпоральных методов очищения крови при печеночной недостаточности [103]

Метод очищения крови	Удаление веществ, связанных с альбумином сыворотки	Частота развития осложнений	Примечания
Гемосорбция	Неселективная сорбция	Высокая (> 10 %)	Низкая эффективность вследствие ограниченности объема обрабатываемой крови и быстрой насыщаемости сорбента; кратковременный эффект
Гемодиализ	Нет	Сравнима с рутинным гемодиализом	Удаляются водорастворимые низко- и средномолекулярные вещества
Плазмаферез	Удаление вместе с белками плазмы крови	Высокая (> 10 %)	Кратковременный эффект; низкая эффективность вследствие ограниченного объема удаляемой плазмы

Метод очищения крови при печеночной недостаточности должен предполагать следующие процессы:

- 1) выведение белково-связанных и водорастворимых токсинов;
- 2) поддержание кислотно-основного и электролитного баланса;
- 3) возможность длительного проведения процедуры с сохранением эффективности.

1.5.2. Современные представления о возможностях молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы в лечении больных хроническими заболеваниями печени

Основным механизмом молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы является перенос через определенным образом модифицированную высокопроницаемую диализную мембрану токсинов, имеющих сродство с альбумином, из крови на акцептор. Акцептором выступает донорский человеческий альбумин, циркулирующий в замкнутом контуре. Водорастворимые низкомолекулярные вещества удаляются по градиенту концентрации как при диализе [161, 219]. Удаление как водорастворимых, так и связанных с белком токсинов, накапливающихся при печеночной недостаточности, обеспечивает не только ликвидацию клинической симптоматики, отражающей функциональную неполноценность печеночной паренхимы, но и лучшие условия для регенерации гепатоцитов, позволяя рассчитывать на восстановление собственных функций [160].

Технология МАРС была разработана для эффективного удаления молекул малого и среднего размеров из крови. Их селективное выделение может быть довольно трудным, особенно если эти нежелательные вещества образуют связь, подобную лигандной, с веществами, присутствие которых в жидкости необходимо. Одним из таких клинических примеров является печеночная недостаточность, когда липофильные, связанные с белком токсины накапливаются в крови больного вследствие неэффективной детоксикации печенью [70]. Используя технологию МАРС, эти липофильные, связанные с белком токсины непрерывно адсорбируются на одной из сторон специальной мембраны, которая с другой стороны постоянно очищается с помощью селективных молекулярных адсорбентов, в свою очередь восстанавливающиеся одновременно с работой системы посредством разрушения лигандных связей и рециркуляции [70, 225]. Для быстрой реставрации акцепторной способности раствор донорского

человеческого альбумина, проходя по замкнутому контуру, подвергается гемодиализу, карбоперфузии и перфузии через ионообменную смолу. Таким образом, альбуминовый контур циркуляции состоит из следующих компонентов: высокопроницаемый модифицированный диализатор с полиамидной мембраной, патрон с активированным углем, патрон с ионообменной смолой, низкопроницаемый диализатор с полисульфоновой мембраной. В отличие от гемодиализа, который имеет только два контура – крови пациента и диализной жидкости, и который выводит только водорастворимые вещества, процедура по технологии МАРС предполагает использование 3 контуров: крови пациента, диализной жидкости и альбуминовый контур (рис. 2).

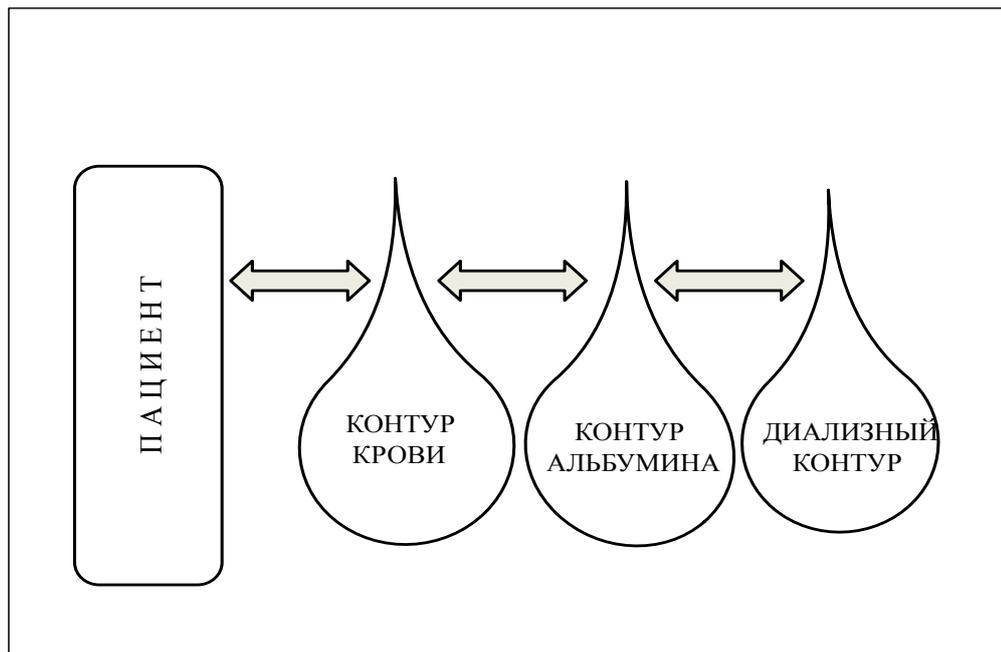


Рисунок 2. Экстракорпоральный контур системы МАРС

Через промежуточный альбуминовый контур и происходит опосредованное, то есть вне прямого контакта с кровью, выведение как водорастворимых, так и белково-связанных токсинов. МАРС сочетает специфическое удаление токсинов, накапливающихся при печеночной

недостаточности и, выведение водорастворимых токсинов с помощью гемодиализа. Кровь больного поступает через катетер в экстракорпоральный контур, оснащенный специальной мембраной из полых волокон. Наружная сторона этой мембраны очищается путем рециркуляции 20-процентного раствора человеческого альбумина (600 мл). «Печеночные токсины» транспортируются за счет связывания с белком, при этом данный механизм производит движущую силу, необходимую для прохождения этих токсинов через мембрану МАРС. Связывающий раствор затем восстанавливается в замкнутом контуре одновременно с работой системы (печеночная детоксикация) и подвергается диализу с использованием водного буферного раствора (почечная детоксикация), в связи с чем, синонимом МАРС стал альбуминовый диализ [160, 260]. Этот принцип позволяет замещать детоксикационную функцию печени [159]. При этом благодаря использованию избирательного мембранного транспорта, процесс не сопровождается выведением полезных и необходимых веществ и белков [46].

МАРС обладает целым рядом преимуществ, однако, в то же время имеет нежелательные явления, ведущими из которых являются снижение числа тромбоцитов и существенная дороговизна процедуры [70, 159].

На сегодняшний день, наиболее доказано применение МАРС у пациентов при фульминантной печеночной недостаточности [248, 249, 298]. Исследования проводятся в отношении эффективности альбуминового диализа при острой печеночной недостаточности при отравлении и алкоголизации [162, 247, 248, 251]. По мере накопления клинических данных по лечению пациентов в интенсивной терапии МАРС должна занять важное место в лечении пациентов с полиорганной недостаточностью [49, 252, 254]. Альбуминовый диализ используется сегодня в качестве как «моста к трансплантации» (методика bridge) так и самостоятельного средства временного замещения утраченной функции печени [53, 298].

Задачи, которые ставятся при разработке методик МАРС: полное выздоровление при острой печеночной недостаточности; длительная

многоступенчатая подготовка к ортотопической трансплантации печени при острой и хронической недостаточности; подготовка больного непосредственно перед ортотопической трансплантацией печени; борьба с повреждением печеночного трансплантата [215, 252]. Однако, нет четких показаний для использования этой методики при хронической печеночной недостаточности, на фоне ЦП различной этиологии, в том числе с развитием столь грозных осложнений, как диуретико-резистентный асцит, спонтанный бактериальный перитонит, сепсис и др. [1, 215].

Показаниями для начала терапии МАРС считаются гипербилирубинемия > 15 мг/дл или > 255 мкмоль/л, печеночная энцефалопатия, ГРС или сочетание данных состояний [254].

Признание процедура МАРС получила при острой (фульминантной) печеночной недостаточности [16, 111, 162]. В данной ситуации более важным для прогноза лечения, нежели уровень билирубина, является удлинение протромбинового времени и увеличение МНО, повышение уровня креатинина, а среди клинических признаков – ПЭ [197, 260]. Немедленное начало терапии МАРС при этом может помочь избежать трансплантации [3, 16, 257].

В настоящее время делаются попытки применения МАРС в длительной многоступенчатой подготовке больных к ортотопической пересадке печени [1, 2, 133, 158, 214]. В эпоху развития трансплантологии эффективность МАРС активно изучается, в частности при первичной дисфункции печеночного трансплантата [15, 161, 168, 412]. Целью терапии с применением МАРС после ортотопической пересадки печени является полное восстановление функции трансплантата для предотвращения повторной пересадки печени или в качестве подготовки к ней [214, 412]. В зависимости от клинической ситуации изучается эффективность использования прерывистого или непрерывного лечения [111, 136, 257, 260].

На сегодняшний день не существует противопоказаний для проведения терапии с использованием МАРС кроме тех, которые известны для

гемодиализа [159]. Состояние свертывающей системы крови больных ЦП, особенно в его терминальной стадии, является несомненным отражением степени декомпенсации процесса и имеет прогностическое значение. Использование любых экстракорпоральных методов лечения, требует обязательного применения антикоагулянтов в процессе самой процедуры. Кроме того, МАРС не используется у больных с печеночной недостаточностью при среднем АД на фоне использования вазопрессоров < 55 мм рт. ст., активном (продолжающемся) кровотечении и тяжелой коагулопатии, тромбоцитопении (в последнем случае возможно усиление фибринолиза и усугубление диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови) [215, 260]. Вероятно, использование антикоагулянтной терапии в процессе проведения сеансов МАРС имело значение при оценке эффективности терапии у больных с уже имеющимися дефектами свертывающей системы, обусловленными основным заболеванием [166].

По мнению ряда российских авторов, применение МАРС является перспективным направлением в лечении печеночной недостаточности различной этиологии, так как позволяет компенсировать функцию печени до регенерации печеночных клеток или до подбора оптимального донора [28, 29, 39, 52, 53]. Эффективность альбуминового диализа при терапии острой печеночной недостаточности исследовали В. Е. Рябинин и соавт. у 5 больных [39]. После однократного сеанса альбуминового диализа активность таких маркеров цитолиза, как аланиновой аминотрансферазы (АлТ) и аспарагиновой аминотрансферазы (АсТ), снижалась ($p = 0,08$). Показатели, характеризующие синдром холестаза, изменялись однонаправлено: достоверно снижался уровень прямого билирубина, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) ($p = 0,04$). Уровень общего билирубина также снижался за счет прямой фракции. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что альбуминовый диализ позволяет снизить степень интоксикации и купировать холестатический и цитолитический синдром, он может быть рекомендован к дальнейшим

клиническим испытаниям и внедрению в практику интенсивной терапии. Однако в анализируемом исследовании принимало участие малое количество больных, и процедура применялась однократно. В связи с этим делать выводы по материалам исследования об эффективности МАРС в лечении синдрома холестаза и цитолиза не представляется возможным.

Большинство зарубежных исследователей положительно оценивают альбуминовый диализ как метод лечения печеночной недостаточности [25, 67, 121, 129, 163, 228]. Это относится к больным как с непересаженной, так и с пересаженной печенью [40, 54, 63, 412].

Опубликованы результаты пилотных исследований, целью которых было оценить влияние применения системы МАРС на течение ГРС I-го типа [67, 129, 163]. Было обнаружено очевидное положительное влияние на системную гемодинамику и течение печеночной энцефалопатии [225]. Выживаемость после первого и после третьего месяца терапии МАРС составила 41 % и 34 % соответственно [67, 129, 163].

В настоящее время предлагаются следующие показания к включению альбуминового диализа в комплексную терапию печеночной недостаточности:

прогрессирующее нарастание гипербилирубинемии (общий билирубин сыворотки крови > 250 ммоль/л);

неэффективность проводимой стандартной медикаментозной терапии;
печеночная энцефалопатия 2 стадии;

синдром внутripеченочного холестаза (ЩФ > 400 Ед/л, ГГТП > 350 Е/л);

снижение синтетической функции печени (уровень сывороточной ХЭ < 4 ммоль/л, ПТИ < 50 %);

ГРС (сывороточный натрий < 128 мкмоль/л, мочевины > 12 ммоль/л, креатинин > 170 мкмоль/л) [3].

Вероятно, МАРС целесообразен только в тех клиниках, где проводится трансплантация печени. Вместе с тем, место терапии МАРС в лечении

больных с терминальной стадией хронических заболеваний печени четко не определено. Нет данных об эффективности использования данной методики у больных с различной этиологией заболевания, в зависимости от стадии заболевания и его осложнений, полностью не изучено влияние процедуры на систему гемостаза. Нет достоверных данных о его эффективности в отношении синдрома цитолиза, белоксинтезирующей функции печени. В литературе отмечается большая разнородность исследований по количеству проводимых процедур, их последовательности.

Новизна метода и ограниченное число больных, получивших лечение с использованием MAPC, требуют накопления опыта и дополнительного изучения эффективности этой процедуры в сравнении с традиционными схемами.

Подводя итог анализу современной литературы, посвященной ведению больных ЦП, необходимо отметить, что ЦП является важной проблемой современной медицины в связи с высокой распространенностью и тяжелыми медицинскими и социально-экономическими последствиями. Отсутствие общероссийских статистических данных по циррозу печени осложняет возможности планирования объемов необходимой специализированной медицинской помощи и определение основных направлений ее развития. Поэтому, крайне необходимыми являются эпидемиологические данные по ЦП в регионах России, отражающие структуру заболеваемости, уровень смертности и потребность в проведении современных методов терапии ЦП.

На сегодняшний день с учетом всех современных методов терапии больных ЦП в том числе, трансплантации печени, становится очевидным, что при правильном и своевременном подходе к его лечению, существует возможность полного выздоровления и реабилитации больного.

Так, противовирусная терапия при ЦП в исходе хронического вирусного гепатита как с целью стабилизации инфекционного процесса и прогрессирования фиброза, так и с целью повышения эффективности предстоящей трансплантации печени играет большую роль в правильном

подходе к ведению больного ЦП. Достижение неопределяемого уровня виремии или его минимума может быть определяющим в успешном послеоперационном лечении вирусного гепатита. Вместе с тем, имеются единичные зарубежные публикации, посвященные оценке эффективности и безопасности проведения ПВТ при декомпенсированном ЦП, а отечественных работ по данной тематике в доступной нам литературе не встретилось. Учитывая особенности распространения генотипа вируса гепатита В на территории России с преобладанием его D генотипа, представляется важным оценить эффективность и целесообразность проведения ПВТ при декомпенсированном циррозе в исходе HBV инфекции, а также эффективность ПВТ у пациентов с декомпенсированным циррозом в исходе HBV+HDV инфекции при HBV определяемой виремии.

Говоря о противовирусной терапии больных циррозом печени HCV этиологии, следует отметить, что российских работ по изучению её эффективности крайне недостаточно, а работ, изучающих частоту и структуру осложнений при проведении противовирусной терапии у данной категории пациентов, в литературе не встречается.

Сегодня для определения правильного подхода к выбору тактики оказания медицинской помощи больному ЦП крайне важными являются правильная оценка и прогнозирование летального исхода у больного с декомпенсацией ЦП. Существующие шкалы, позволяющие это сделать, имеют свои недостатки и не всегда легко применимы в практике терапевта, поэтому актуальным является определение минимального набора лабораторных показателей, отражающих состояние функции печени, и их уровней, являющихся значимыми в отношении прогнозирования летального исхода. Определение таких показателей и их прогностического значения было бы крайне важным в работе практикующего врача и позволило бы быстро принимать правильное решение в отношении дальнейшей тактики и своевременного направления больного в специализированные центры для

проведения экстракорпоральных методов терапии и включения в лист ожидания трансплантации печени.

Появление методики альбуминового диализа (МАРС), может позволить справиться с критическими ситуациями и продлевать жизнь потенциальному реципиенту в ожидании трансплантации. Исходя из механизма действия методики МАРС, можно предположить ее эффективность при декомпенсации ЦП. В настоящее время данная методика принята для острой (фульминантной) печеночной недостаточности, а для лечения декомпенсированного ЦП применение МАРС терапии не отработано, и эффективность и целесообразность её не изучены.

Включение больного в лист ожидания пересадки печени также является важнейшей клинической задачей. Ведение листа ожидания - это современная технология, которая используется во всех ведущих клиниках, занимающихся трансплантологической помощью. Анализ ЛО позволяет определять оптимальный порядок движения кандидатов для включения в него, порядок проведения обследования, ведения и выбор потенциального реципиента трансплантата печени. Данных комплексного анализа ЛО не представлено даже в зарубежных работах, а российских работ, дающих такой анализ, не было опубликовано.

Оценка пациента с точки зрения возможности предстоящей трансплантации печени, своевременное включение в лист ожидания, верный подход к воздействию на этиологический фактор (лечения хронической вирусной инфекции гепатита С, В и В+D), адекватная терапия осложнений декомпенсированного ЦП (гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии, печеночной недостаточности), своевременное и правильное применение методики альбуминового диализа возможно позволят стабилизировать процесс, продлить жизнь больного в ожидании пересадки, перенести тяжёлую операцию и свести к минимуму послеоперационные осложнения и последствия рецидива основного заболевания.

Таким образом, лечение пациентов с ЦП является сложной и многоплановой задачей, требующей разностороннего подхода. Для оказания высококвалифицированной помощи таким больным требуется опыт, наличие оборудования и высококвалифицированные специалисты нескольких направлений, специализирующихся в области гепатологии (гепатологи, хирурги, реаниматологи и др.). Однако до сих пор в Российской Федерации помощь данному контингенту больных оказывается разрозненно на разных этапах медицинской помощи от первичного звена до научно-исследовательских институтов и центров, что связано с тем, что современные технологии сконцентрированы в различных учреждениях разного уровня, что во многом определяется источниками финансирования.

Уникальность опыта ГБУЗ Свердловской областной клинической больницы №1 заключается в том, что на сегодняшний день она является единственным учреждением практического здравоохранения России, оказывающим трансплантационную помощь населению Свердловской области и г. Екатеринбурга. Данный вид высокотехнологичной медицинской помощи поддерживается областным и федеральным финансированием.

С последующим развитием трансплантологической помощи в РФ и появлением новых трансплантологических и гепатологических центров в крупных многопрофильных больницах полученный нами опыт может быть использован и, возможно, окажет помощь, как в клинической практике, так и в организации специализированной помощи этому контингенту больных.

Все вышесказанное определяет актуальность проведения комплексного анализа и обобщения накопленного опыта, включающего анализ эпидемиологических данных, опыта ведения листа ожидания трансплантации печени, результатов проведения противовирусной терапии пациентам с ЦП, опыт проведения терапии с использованием MAPC у больных с декомпенсацией ЦП.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Работа выполнена на кафедре семейной медицины ФПК и ПП (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор О. М. Лесняк) ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор С. М. Кутепов) на базе Свердловского областного гепатологического центра ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1» (СОКБ №1) г. Екатеринбурга (главный врач – доктор медицинских наук, профессор Ф. И. Бадаев). Одобрена комитетом по этике больницы (протокол №18 25.11.2010 г.).

Работа включала в себя: одномоментное исследование - проведение анализа статистических данных по Свердловской области и проспективные наблюдательные исследования, обобщившее результаты работы областного гепатологического центра с 2005 по 2010 гг. по включению и мониторингу больных в листе ожидания трансплантации печени, оценке эффективности противовирусной терапии у больных с циррозом печени в исходе хронической вирусной инфекции вирусом гепатита С, В и В+D, а так же четырехлетнего опыта использования МАРС (с 2007 по 2010 гг.) в СОКБ №1 г. Екатеринбурга.

Для выполнения задач исследования использовались следующие методы: анализ статистической информации, клинический осмотр и наблюдение, контролируемые клинические испытания, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также статистические методы анализа.

2.1. Методика сбора статистической информации по Свердловской области

Анализ структуры ЦП на территории Свердловской области проводился на основе данных Государственного областного учреждения здравоохранения «Медицинский информационный аналитический центр Свердловской области» за этот же период: 2005 – 2010 гг. (директор - Б.В. Ананьин). Информацию автор получал в ответ на ежегодный стандартный запрос, формировавшийся им как главным специалистом гастроэнтерологом Министерства здравоохранения Свердловской области. Кроме того в анализ были включены сведения по количеству и структуре пациентов с ЦП, которые нуждались в лечении в гастроэнтерологическом отделении СОКБ №1 за тот же период.

2.2. Критерии включения/исключения и характеристика пациентов, включенных в одномоментное исследование

Изучение структуры ЦП среди госпитального контингента областного гепатологического центра на базе ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1» в период с января 2005 г. по декабрь 2010 г. отразило основные закономерности заболеваемости данной патологией. Показаниями для госпитализации больных, не зависимо от их места проживания (Свердловская область или г. Екатеринбург) были: впервые выявленный ЦП, цирроз печени в стадии декомпенсации. Все пациенты были осмотрены автором при поступлении в отделение. Критерии госпитализации в нашем исследовании послужили так же критериями для включения пациентов в исследование. Несмотря на то, что Свердловский областной гепатологический центр работает по приказу Департамента здравоохранения Свердловской области с 1998 г., данный период времени, выбранный для

анализа (с 2005 г.), был определен началом создания листа ожидания (ЛО) трансплантации печени.

В нашей области сложилась практика направления на прием гастроэнтеролога в консультативную поликлинику СОКБ №1 всех больных с впервые установленным диагнозом ЦП, которые формируют группу больных, находящихся на диспансерном наблюдении и включаются в регистр пациентов с ЦП. В дальнейшем, при развитии декомпенсации, больные госпитализируются в СОКБ №1. Пациенты, имеющие показания для трансплантации печени, госпитализируются в гастроэнтерологическое отделение СОКБ №1 не реже 1 раза в 6 месяцев.

В исследование включались все больные с диагнозом ЦП, обратившиеся в центр в период с 2005 г. по 2010 г. Все больные проходили обследование, включавшее следующие разделы: 1) сбор анамнеза и объективный осмотр, 2) общий анализ крови, 3) биохимический анализ крови с исследованием функциональных проб печени, 4) серологическое и иммунологическое исследование сыворотки крови (антитела к HCV, HBsAg, HBeAg, antiHDV), молекулярно-биологическое исследование (ПЦР РНК HCV и ДНК HBV), определение антинуклеарных, антимиохондриальных антител, 5) оценку результатов инструментальных методов обследования - УЗИ органов брюшной полости и/или компьютерной томографии и/или магнитнорезонансного исследования, 6) оценку данных фиброгастроскопии.

За отсутствием общепринятых классификационных критериев ЦП, диагноз в каждом случае выставлялся индивидуально. Диагноз цирроза печени данной группе больных ставился на основании результатов объективного осмотра (асцит, желтуха, телеангиэктазии на коже), УЗИ брюшной полости, при котором выявлялись признаки портальной гипертензии (спленомегалии – площадь селезенки более 70 см², расширения воротной вены более 12 мм, и/или наличия развившихся коллатералей в области пупочной вены, или асцита), ФГС (расширения вен пищевода I и более степени) и/или наличия тромбоцитопении [59]. Учитывались данные

биохимического анализа крови (гипоальбуминемия, цитолиз, холестаза, гипохолестеринемия). У части больных диагноз был подтвержден данными чрезкожной аспирационной биопсии печени, 31 чел. (2,5%), с определением высокого индекса склероза (4 балла по Knodell [18, 59]).

Этиологическая форма ЦП диагностировалась согласно проведенному обследованию: серологическому (антитела к HCV, HBsAg, HBeAg, антитела к HDV), молекулярно-биологическому (ПЦР HCV, ПЦР HBV), иммунологическому (антинуклеарные антитела, антимитохондриальные антитела), содержанию меди мочи и крови, указанию на злоупотребление алкоголем в анамнезе (употребление более 40 грамм в день чистого этанола на протяжении нескольких лет [18, 23, 36]). По этиологии пациенты были разделены на следующие этиологические группы: 1) вирусные ЦП, включавшие в себя циррозы, развившийся в исходе HCV, HBV, HBV+HDV, HCV+HBV инфекции, 2) цирроз в исходе HCV+алкогольного поражения печени, 3) холестатический цирроз, включая ПБЦ, ПСХ, исход аутоиммунного гепатита, перекрестные формы данных заболеваний, вторичный билиарный цирроз, 4) криптогенный ЦП, причина развития которого не была установлена при полном клиническом обследовании пациента, 5) группа больных ЦП другой этиологии, включавшая в себя пациентов с болезнью Коновалова Вильсона, гемохроматозом, болезнью Гоше, первичным тромбозом воротной вены, врожденной гипоплазией воротной вены, альвеококкозом.

Критериями включения в одномоментное и проспективное исследования были: 1) наличие портальной гипертензии (ВРВ пищевода и/или увеличение диаметра воротной вены, спленомегалия, наличие асцита) и/или 2) печеночно-клеточная недостаточность (желтуха, печеночная энцефалопатия, нарушение синтетической функции печени, которая определялась на основе анализа биохимического исследования крови (повышение уровня билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, снижения уровня общего холестерина, общего белка, альбумина, снижением

уровня Na⁺), изменения показателей коагулограммы (снижение ПТИ, фибриногена, тромбинового времени и повышение уровня МНО), 3) тромбоцитопении.

Критериями исключения из одномоментного и проспективного исследований были: отсутствие данных биохимического, серологического и вирусологического обследования, инструментальных методов исследования ЦП.



Рисунок 3. Группы больных, включенных в исследования

Информация была получена из историй болезни пациентов, госпитализированных в центр между 1 января 2005 г. и 31 декабря 2010 г. Из базы данных выбирались истории болезни с МКБ10 - K70, K71, K72, K74, K75, K76, K77, B67, E80, E83, E84, E85. Все случаи анализировались для исключения дублирования в случае повторных госпитализаций.

Схематически все группы больных, включенных в исследование, представлены на рис. 3.

Среди всех больных с патологией печени, госпитализировавшихся в областной гепатологический центр за период с 2005 по 2010 гг., пациенты с ЦП, имевшие его клинические проявления (класс А, В, С по Чайлд-Пью), включенные в регистр больных ЦП и в одномоментное исследование составили 1220 чел. (рис. 4).

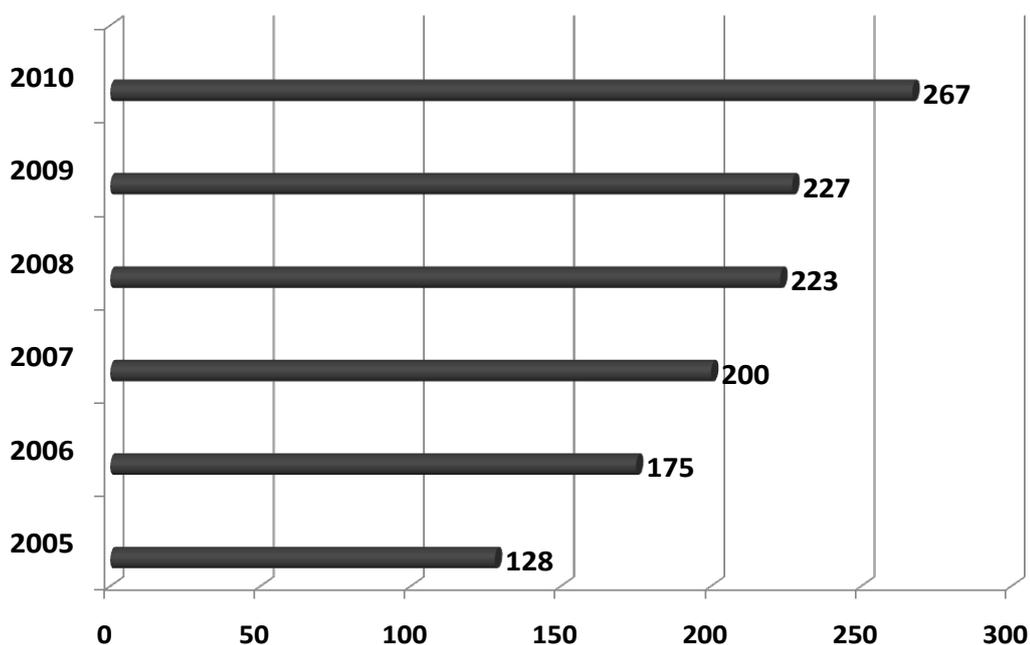


Рисунок 4. Число больных циррозом печени, госпитализированных в 2005 – 2010 гг. (класс по Чайлд-Пью А, В, С)

В абсолютных показателях число госпитализированных больных в 2010 г. в сравнении с 2005 г. увеличилось более чем в 2 раза (со 128 чел. в 2005 г. до 267 чел. в 2010 г.) ($p < 0,05$).

Демографические данные общей группы больных ЦП были следующими: мужчин - 511 (41,9%), женщин - 709 (58,1%), средний возраст

больных составил $46,9 \pm 11,2$ лет. Таким образом, в общей массе больных наблюдалось преобладание женщин.

Люди активного, трудоспособного возраста составили 77,1% всей группы.

Основные клинические проявления ЦП, отражающие тяжесть состояния больного и ставшие причиной его госпитализации, отражены в табл. 8. Согласно представленным данным, наиболее частым клиническим проявлением ЦП среди госпитализированных больных было появление асцита (65,9%).

Таблица 8

Клиническая характеристика пациентов, включенных в регистр
больных циррозом печени

Клинические проявления цирроза печени	Число больных n = 1220
Асцит	804 (65,9%)
Печеночная энцефалопатия	322 (26,4%)
Желтуха	302 (24,8%)
Гипертермия	289 (23,7%)
Кожный зуд	283 (23,2%)
Кровотечение из варикозных вен пищевода и/или желудка в анамнезе	204 (16,7%)

Другими проявлениями хронической печеночной недостаточности, были появление у больных визуально определяемой желтухи (24,8%), печеночной энцефалопатии (26,4%) и кожного зуда (23,2%) различной степени выраженности. Еще 16,7% пациентов в анамнезе имели однократные или повторные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка.

2.2.1. Характеристика группы пациентов с циррозом, имевших показания для включения в лист ожидания трансплантации печени

Каждый из поступавших больных ЦП анализировался на предмет необходимости и возможности включения его в лист ожидания (ЛО) пересадки печени. Все исследуемые пациенты были разделены на группу больных, имевших и не имевших показания для трансплантации печени в соответствии с данными исследований, проведенных Американским Обществом трансплантологов и Американским Обществом по изучению болезней печени [66, 120, 137]. Критериями включения больных ЦП в лист ожидания были:

1. Показатель ≥ 7 баллов по классификации Чайлд- Пью (класс В или С).
2. Перенесенное в анамнезе пищеводное или желудочное кровотечение как следствие портальной гипертензии, не зависимо от класса по Чайлд-Пью.
3. Наличие в анамнезе хотя бы одного эпизода спонтанного бактериального перитонита, не зависимо от класса по Чайлд- Пью
4. ГЦК, не зависимо от размера и числа очагов (после тщательного обследования больного и исключения поражения лимфоузлов, портальной вены и других органов).
5. Показатель по MELD более 12 баллов.

Как следует из рис. 5, 545 больных (44,7%), потребовавших госпитализации в гепатологический центр, не имели показаний для пересадки печени. Все эти больные по степени тяжести ЦП имели класс А по Чайлд-Пью. Причиной госпитализации для них было наличие впервые выявленного диагноза ЦП, или оценка возможности проведения противовирусной терапии, или проведение лигирования варикозно расширенных вен пищевода. Средний возраст этих пациентов составил $46,1 \pm 2,9$ лет, мужчин было 239 (43,9%), женщин 306 (56,1%).

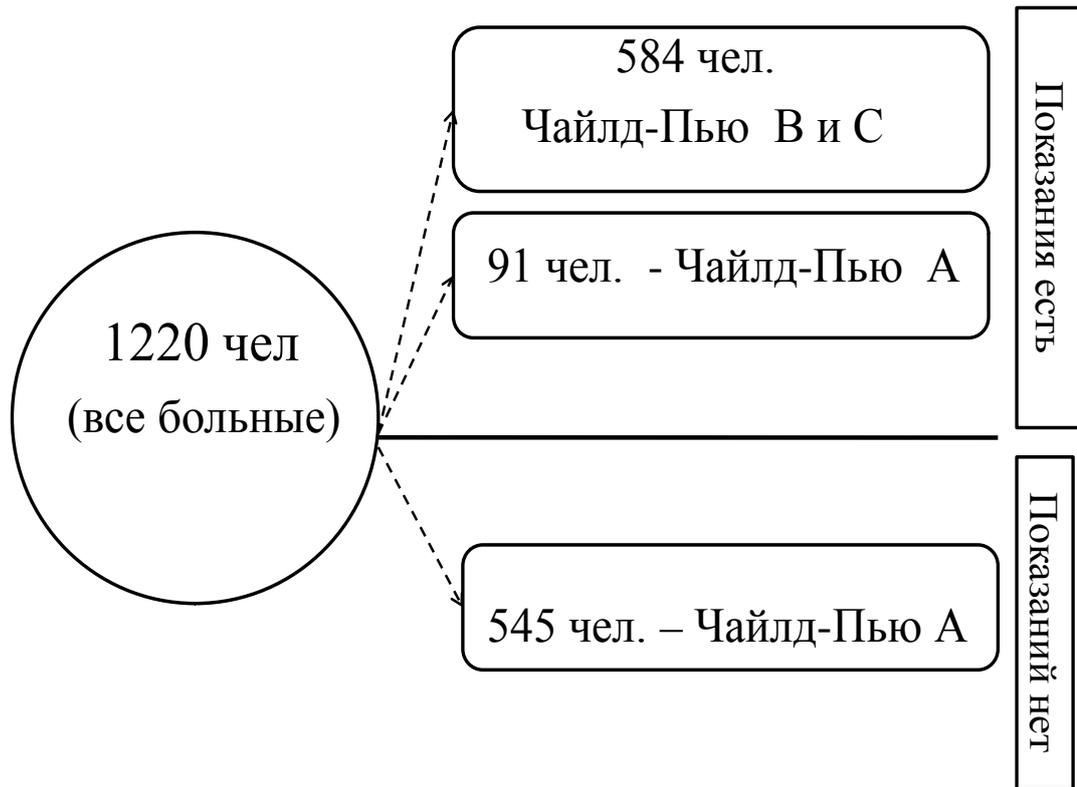


Рисунок 5. Распределение больных циррозом печени различной степени тяжести по Чайлд-Пью, имевших и не имевших показания для трансплантации (2005 – 2010 гг.)

Анализ этой группы по этиологии представлен на рис. 6. Самую большую долю больных ЦП, не имеющих показаний для пересадки, заняли пациенты с вирусной инфекцией HCV, HBV, HBV+HDV, HCV+HBV, которые суммарно составили 42,1% (включая группу больных со смешенной этиологией ЦП - вирусной в исходе HCV инфекции и алкогольной). На втором месте была группа пациентов с холестатическим циррозом – 27,9%. Алкогольный и алкогольный+HCV генез заболевания занимал третье место и составил 22,5%. Остальная часть пациентов – 675 чел. (55,3%) рассматривались как потенциальные кандидаты для включения в ЛО.

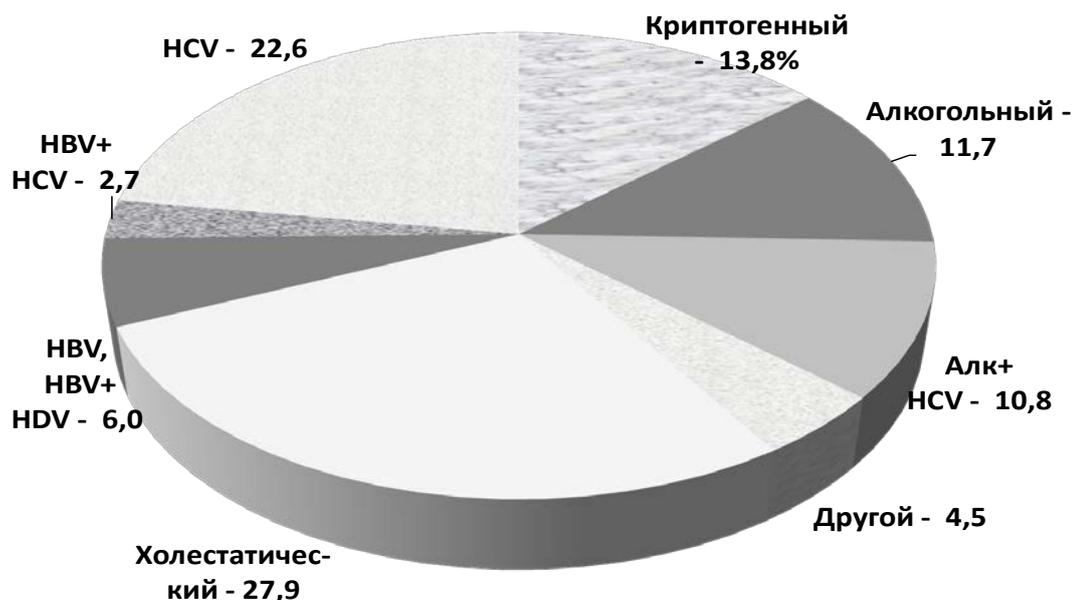


Рисунок 6. Этиологическая структура пациентов с циррозом печени, не имеющих показаний для пересадки печени % (n=545)

По степени тяжести группа кандидатов для включения в ЛО состояла из больных всех классов по Чайлд-Пью, из них - 584 чел. (86,4%) имели класс В и С, и 91 чел. (13,4%) - класс А. Среди пациентов, являвшихся кандидатами для включения в ЛО с классом А, основную долю составили больные, которые перенесли пищеводное и/или желудочное кровотечение как следствие портальной гипертензии - 74 чел. (81,3%); у 7 чел. (7,7%) была выявлена ГЦК; 6 чел (6,6%) – больные, имевшие более 12 баллов по шкале MELD, 4 чел. (4,4%) – пациенты с альвеококкозом печени с поражением обеих долей, что не позволяло применить хирургические методы лечения (частичную резекцию доли или гемигепатэктомия).

Основные противопоказания для трансплантации печени (табл. 9) выбраны исходя из противопоказаний к проведению ортотопической пересадки печени, опубликованных в литературе [76, 137, 156].

Основные противопоказания для трансплантации печени

1.	Внепеченочные злокачественные заболевания
2.	Метастатические поражения
3.	Активная ВИЧ инфекция
4.	Тяжелые сопутствующие заболевания, не корректирующиеся трансплантацией
5.	Активный алкоголизм, наркомания
6.	Внепеченочный сепсис
7.	Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы
8.	Психологическая и социальная несостоятельность больного
9.	Обширный тромбоз воротной вены
10.	Возраст > 60 лет
11.	Холангиоцеллюлярные карциномы
12.	Непонимание больным характера операции, её необходимости, риска, а также прогноза и необходимости пожизненного приема иммуносупрессоров и постоянного наблюдения

Среди пациентов в группе больных с показаниями для ОТП (n=675) 57 чел. (8,4%) были старше 60 лет, что явилось причиной их исключения из категории потенциальных реципиентов из-за возраста. Таким образом, окончательно группа пациентов – кандидатов для пересадки печени составила 618 чел (50,7% от общего количества больных).

Внесение каждого пациента в ЛО (в соответствии с критериями, приведенными ниже) обсуждалось на общем клиническом разборе областного гепатологического центра по представлению лечащего врача.

Обследование потенциальных реципиентов перед постановкой в ЛО проходило в гастроэнтерологическом отделении СОКБ №1.

План обследования потенциального реципиента был основан на опыте отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им.

Н. В. Склифосовского, возглавляемого проф. А. В. Чжао [55] и включал следующее:

1. Группа крови, Rh фактор
2. Полное вирусологическое обследование (HBV, HCV, HDV, HSV, CMV). В программу вирусологического обследования входило ПЦР и выявление специфических антител в ИФА.
3. Анализ крови на ВИЧ, и реакцию Вассермана
4. Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ сыворотки крови
5. Бактериологическое обследование (посевы отделяемого из зева, носа, влагалища; мочи, мокроты)
6. ЭКГ
7. Эхокардиография
8. Спирография
9. Рентгенография грудной клетки
10. Фиброгастродуоденоскопия
11. Ирригоскопия (по показаниям колоноскопия)
12. Компьютерная томография (КТ) печени с в/в усилением и других органов брюшной полости, КТ ангиография брюшной полости
13. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки (по показаниям).
14. Онкомаркеры - АФП, СА-19-9, Са-125, СЕА
15. Коагулограмма.
16. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с доплеровским исследованием сосудов печени, брюшной полости и почек.
17. Цитологическое исследование асцитической жидкости и ее посев в случае проведения лапароцентеза.
18. Специфические исследования (АМА, АНА и в зависимости от нозологии).
19. Гуморальный иммунитет (иммуноглобулины класса А, М, G, циркулирующие иммунные комплексы, криоглобулины - по показаниям).
20. Тест толерантности к глюкозе (по показаниям).

21. Клиренс креатинина (по показаниям).
22. Консультация терапевта-кардиолога.
23. Консультация врача психотерапевта (по показаниям).
24. Консультация гематолога (по показаниям).
25. Консультация эндокринолога (по показаниям).
26. Консультация хирурга-трансплантолога.
27. Консультация анестезиолога-реаниматолога.
28. Решение консилиума о постановке пациента в ЛО ОТП.

В результате, из всех пациентов, имевших терминальную стадию заболевания печени и показания для её трансплантации (n=618), в ЛО было включено 196 чел.(31,7%). Часть больных отказалась от операции. Отказ от предлагаемого оперативного лечения чаще всего мотивировался небольшим опытом проведения пересадки печени в России, сомнением в её эффективности, сомнением в неизбежности неблагоприятного исхода своего заболевания. Число отказавшихся составило 57 больных (9,2%).



Рисунок7. Распределение кандидатов на включение в лист ожидания трансплантации печени (2005 – 2010 гг.)

Как показано на рис.7, наиболее многочисленной оказалась группа больных, у которых при обследовании были выявлены те или иные противопоказания для проведения пересадки печени, она составила 365 чел. (59,1%).

При оценке демографических данных больных ЦП, включенных в ЛО трансплантации печени (табл. 10), было выявлено, что среди них преобладали женщины 124 чел. (63,3%), а среди пациентов, имевших противопоказания для неё, наоборот, больше было мужчин - 201 чел. (55,1%), средний возраст больных в этих двух группах существенно не отличался ($p^1 > 0,05$). В группе пациентов, отказавшихся от операции, преобладали женщины - 35 чел. (61,4%), а средний возраст больных был существенно моложе в сравнении с пациентами, включенными в ЛО, и составил 39,8 лет ($p < 0,05$).

Таблица 10

Демографические данные больных циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени, больных, имевших противопоказания для нее и больных, отказавшихся от операции

Демографические данные	Показатели группы включенных в лист ожидания (n=196)	Показатели группы имевших противопоказания (n=365)	Показатели группы отказавшихся от операции (n=57)
Мужчины	72 (36,7%)	201(55,1%)	22 (38,6%)
Женщины	124 (63,4%)	164 (44,9%)	35 (61,4%)
Возраст, лет (M±m)	48,2±9,1	51,7±7,8**	39,8±13,1*

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой больных, включенных в ЛО

** - $p^1 > 0,05$ в сравнении с группой больных, включенных в ЛО

При изучении группы больных, включенных в лист ожидания пересадки печени (196 чел.) пациенты были разделены на группы в зависимости от того, каким событием закончился этот период (то есть для группы умерших это время до наступления смерти – 75 чел., для выбывших – до выбытия (28 чел.), для оставшихся в ЛО – до окончания наблюдения (55 чел.), для оперированных – до операции (38 чел). Пациенты, которым была выполнена трансплантация печени, не состояли в ЛО со дня её проведения.

2.2.2. Характеристика пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, включенных в анализ

В анализ были включены больные ЦП в исходе хронической вирусной инфекции HCV, HBV и HBV+HDV, лечившиеся в областном гепатологическом центре в период с 2008 - 2010 гг. Данный временной промежуток диктовался началом работы областных программ лечения социально значимых заболеваний на территории Свердловской области, позволивших обеспечить пациентов бесплатными противовирусными лекарственными препаратами.

а) пациенты с циррозом печени вирусной этиологии в исходе HCV инфекции

Для изучения эффективности проведения противовирусной терапии у больных ЦП в исходе HCV инфекции в анализ было включено 57 больных. Критериями включения пациентов были: наличие ЦП со степенью тяжести по Чайлд- Пью от 5 до 8 баллов и MELD от 5 до 10 баллов. Данное ограничение степени тяжести ЦП было выбрано в соответствии с Европейским стандартом лечения гепатита С от 2011 г. [97, 284]. Кроме того, критериями включения были: наличие положительных антител к гепатиту С, определяемая РНК HCV в сыворотке крови. У 5 (8,8%) больных диагноз был подтвержден данными чрезкожной аспирационной биопсии печени с высоким индексом склероза (4 балла по Knodell).

Исследуемые больные были разделены в соответствии с анализом реальной клинической практики на 2 группы: первая группа (27 чел.) получала противовирусную терапию (ПВТ), вторая группа (30 чел.) – ПВТ не получала. ПВТ не получали те пациенты, которые не могли себе позволить приобретение противовирусных препаратов и не являлись льготниками, получавшими лекарственные препараты бесплатно. Автором осматривался каждый больной, при включении в анализ и неоднократно консультировался на его протяжении.

Критериями исключения из анализа были:

1. Класс по Чайлд-Пью более 8 баллов, MELD более 10 баллов
2. Выраженная тромбоцитопения менее $80 \times 10^9/\text{л}$
3. Уровень нейтрофилов в крови менее $1000/\text{мм}^3$
4. Трансплантация органов
5. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, неконтролируемый сахарный диабет
6. Аутоиммунные расстройства
7. Гемоглобин менее 80 г/л
8. Повышение уровня креатинина выше нормы
9. Коинфекция HBV или ВИЧ
10. Наличие в анамнезе или имеющаяся на момент включения депрессия или психические расстройства
11. Возраст младше 18 лет и старше 65 лет

Всем больным до начала анализа оценивались показатели общей крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула); биохимические тесты (АЛТ, АСТ, ГГТП, общий билирубин, креатинин, глюкоза, сывороточный альбумин); МНО; вирусологические исследования (antiHCV, ПЦР HCV, генотип HCV); ФГС для определения степени варикозного расширения вен пищевода; УЗИ органов брюшной полости для определения асцита; производилась оценка тяжести ЦП по шкале MELD и по Чайлд-Пью. Во время исследования все пациенты обеих групп на сроке 4, 12, 24 нед. терапии, а также на момент окончания наблюдения оценивались по уровню АЛТ, АСТ, общего билирубина, общему анализу крови (эритроциты, лейкоциты с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов), уровню HCV РНК. На момент окончания наблюдения все оценивались по шкале MELD и по Чайлд-Пью. Группа больных, получавшая противовирусное лечение, обследовалась через 6 мес. после его окончания с контролем биохимических показателей (АСТ и АЛТ) и исследованием ПЦР HCV.

Режим лечения и дозы: пегилированный интерферон α 2a (начальная доза 180 мкг один раз в неделю подкожно, со снижением до 90 мкг один раз в неделю подкожно при необходимости) и рибавирин (11,5 мг/сут на кг веса больного *per os* и не менее 1000 мг для генотипа 1) получали 21 больной и пегилированный интерферон α 2b получало 6 больных (начальная доза 100 мкг один раз в неделю подкожно, со снижением до 50 мкг один раз в неделю подкожно при необходимости) и рибавирин (11,5 мг/сут на кг веса больного *per os* и не менее 1000 мг для генотипа 1).

Данные критерии включения и исключения, а также режим и дозы лечения были выбраны с учетом рекомендаций, опубликованных в литературе [97]. При проведении терапии снижение уровня нейтрофилов в крови до $750/\text{мм}^3$ и (или) тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ являлось поводом для снижения доз интерферона, а снижение уровня нейтрофилов в крови до $500/\text{мм}^3$ и (или) тромбоцитов до $45 \times 10^9/\text{л}$ являлось поводом для его отмены [97].

Среди больных, получавших ПВТ, 9 чел. (33,3%) ранее без эффекта получали противовирусную терапию по поводу хронического гепатита С в период до развития клинических проявлений ЦП, из них у 6 чел. (22,2%) развился рецидив на фоне терапии или сразу после ее окончания (появление определяемого уровня РНК HCV в сыворотке крови), и 3 чел. (11,1%) (совсем не ответили на лечение ни вирусологически ни биохимически. Критерием эффективности был устойчивый вирусологический ответ (отрицательный результат ПЦР HCV через 24 недели после завершения лечения). Продолжительность терапии для больных, ранее не получавших ПВТ, составляла для 1-ого генотипа вируса – 48 недель, для 2/3 генотипа – 24 недели. Для больных, ранее полностью не ответивших на лечение, продолжительность терапии составляла не менее 48 недель, независимо от генотипа. Решение о назначении терапии принималось после получения информированного согласия по установленной форме.

Группу сравнения составили 30 больных циррозом в исходе HCV инфекции, не получавших противовирусную терапию, соответствующих по полу, классу Чайлд-Пью и MELD.

Таблица 11

Характеристика больных с HCV- ассоциированным циррозом печени, получавших противовирусную терапию, и группы сравнения до начала терапии (n=57) (среднее значение \pm CO)

	Группа, получавшая противовирусную терапию n=27	Группа сравнения n=30	p
Средний MELD (баллы)	6,9 \pm 1,1	6,8 \pm 1,2	0,92
Средний балл по Чайлд Пью (баллы)	5,8 \pm 1,1	5,7 \pm 0,8	0,94
Средний возраст (лет)	43,2 \pm 8,9	47,8 \pm 8,6	0,03
Мужчин	16 (59,3%)	11 (36,7%)	0,11
Женщин	11 (40,7%)	19 (63,3%)	
Ранее получавших противовирусную терапию	9 (33,3%)	8 (26,7%)	0,77
Средний уровень АЛТ (ед/л)	149,7 \pm 90,9	125,9 \pm 92,7	0,19
Средний уровень АСТ (ед/л)	107,5 \pm 51,1	98,1 \pm 62,7	0,46
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	98,2 \pm 11,9	88,6 \pm 10,1	0,02
Средний уровень лейкоцитов (10 ⁹ /л)	5,2 \pm 2,1	4,3 \pm 1,6	0,07
Средний уровень ГГТП (ед/л)	88,8 \pm 31,4	84,3 \pm 53,4	0,36
Генотип 1 (чел.)	18 (66,7%)	22 (73,3%)	0,77
Вирусная нагрузка (копий/мл) Генотип 1	382601,8 \pm 130547,1 95% ДИ: 147945,3 – 913148,9	362723,2 \pm 194902,2 95% ДИ: 99129,2 – 890 675,2	0,82
Генотип 2/3 (чел.)	9 (33,3%)	8 (26,7%)	0,77
Вирусная нагрузка (копий/мл) Генотип 2/3	642500 \pm 1250239,1 95% ДИ: 607 739,15 – 1892739,14	598800,1 \pm 120040,2 95% ДИ: 459145,9 – 1780934,1	0,31
Индекс массы тела (кг/м ²)	23,9 \pm 2,1	24,2 \pm 4,8	0,38

Как видно из табл. 11, пациенты обеих групп до начала терапии были сопоставимы по тяжести заболевания, соответствовали критериям включения в анализ и не имели противопоказаний для проведения противовирусной терапии HCV инфекции. Средняя продолжительность ПВТ составила 30,8 недели (от 6 до 52 недель). Различия в группах составили показатели среднего возраста 43,2 и 47,8 лет ($p=0,03$), а также показатель среднего уровня тромбоцитов $98,2$ и $88,6 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,02$). Однако данные различия не могут рассматриваться как свидетельство того, что пациенты группы сравнения имели более тяжелую степень ЦП, так как по показателю MELD и по Чайлд-Пью достоверных различий между группами не было ($p=0,92$ и $p=0,94$ соответственно).

б) пациенты с циррозом печени вирусной этиологии в исходе HBV инфекции

Для изучения эффективности и безопасности противовирусной терапии у больных ЦП в исходе хронической HBV инфекции в анализ было включено 37 больных. В соответствии с литературными данными [147, 253], критериями включения пациентов в анализ были: наличие ЦП в стадии декомпенсации со степенью тяжести по Чайлд-Пью от 7 баллов и более, MELD от 8 баллов и более, с определяющимся в сыворотке крови HBsAg и определяемой ДНК HBV в сыворотке крови не менее $1,0 \times 10^3$ коп/мл, независимо от исходного уровня АЛТ и АСТ. Критериями исключения были:

1. Класс по Чайлд-Пью менее 7 баллов, MELD менее 8 баллов.
2. Трансплантация органов.
3. Повышение уровня креатинина выше 2 норм.
4. Коинфекция HCV, HDV или ВИЧ.
5. Возраст младше 18 лет.
6. Наличие гепатоцеллюлярной карциномы.

Пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (16 чел.) получала противовирусную терапию, вторая группа (21 чел.) – ПВТ не получала. Включение больных в группу получающих противовирусную

терапию и в группу сравнения зависело от поставок препаратов по областной программе лечения социально значимых заболеваний. Автором осматривался каждый больной, при включении в анализ и неоднократно консультировался на его протяжении.

Всем больным до начала проведения анализа оценивались показатели общий крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула); биохимические тесты (АЛТ, АСТ, ГГТП, общий билирубин, креатинин, глюкоза, сывороточный альбумин); МНО; вирусологические исследования (HBsAg, antiHBsAg, HBeAg, antiHBeAg, antiHDV, ПЦР ДНК HBV); ФГС для определения степени варикозного расширения вен пищевода; УЗИ органов брюшной полости для определения асцита; производилась оценка тяжести ЦП по шкале MELD и по Чайлд-Пью.

Во время исследования все пациенты обеих групп на сроке 24 недели наблюдения, а так же на момент окончания наблюдения - 52 недели, оценивались по уровню АЛТ, АСТ, общего билирубина, общему анализу крови (эритроциты, лейкоциты с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов), уровню HBV ДНК и на наличие HBsAg, antiHBsAg, HBeAg, antiHBeAg, antiHDV. На момент окончания наблюдения все оценивались по шкале MELD и по Чайлд-Пью, выполнялась ФГС и УЗИ брюшной полости.

Режим лечения и дозы: энтекавир (0,5 мг один раз в день per os для пациентов, ранее не получавших ламивудин, и 1 мг один раз в день per os для пациентов, ранее лечившихся ламивудином) получали 16 больных в соответствии с рекомендациями по лечению гепатита В [147, 253]. Решение о назначении терапии принималось после получения информированного согласия по установленной форме.

Характеристика больных HBV- ассоциированным циррозом печени, получавших противовирусную терапию, и группы сравнения до начала терапии (n=37) (среднее значение \pm CO)

	Группа, получавшая противовирусную терапию n=16	Группа сравнения n=21	p
MELD (баллы)	11,1 \pm 2,8	11,1 \pm 2,7	0,99
Балл по Чайлд-Пью (баллы)	8,4 \pm 1,1	8,1 \pm 1,6	0,35
Возраст (лет)	48,1 \pm 9,8	53,2 \pm 13,1	0,14
Мужчин Женщин	8 (50,0%) 8 (50,0%)	12 (57,1%) 9 (42,9%)	0,46
Ранее получавших противовирусную терапию	3 (18,8%)	4 (19,1%)	0,66
Средний уровень АЛТ (ед/л)	160,7 \pm 192,7	94,3 \pm 95,7	0,22
Средний показатель МНО	1,3 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2	0,64
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	93,5 \pm 41,9	97,9 \pm 71,9	0,53
Билирубин, мкмоль/л	43,7 \pm 31,3	39,2 \pm 16,0	0,68
Креатинин, мкмоль/л	67,3 \pm 11,3	72,2 \pm 14,4	0,32
Наличие HBeAg	2 (12,5%)	3 (14,3%)	0,63
Вирусная нагрузка (копий/мл)	1906437,5 \pm 3973949,7 (211130,8-4024005,8)	3259554,3 \pm 16482034,4 (3153366,9- 13672475,5)	0,22
Наличие ВРВП 2 и более степени	6 (37,5%)	16 (76,2%)	0,02

Данные критерии включения и исключения, а также режим и дозы лечения были выбраны с учетом рекомендаций, опубликованных в литературе, для лечения хронического вирусного гепатита В [41, 147, 151].

Группу сравнения составили 21 больной с ЦП в исходе HBV инфекции, не получавших противовирусную терапию, соответствующую по полу, возрасту, классу Чайлд-Пью и MELD.

Как видно из табл. 12, пациенты обеих групп до начала терапии были сопоставимы по тяжести заболевания, соответствовали критериям включения и не имели противопоказаний для проведения противовирусной терапии HBV инфекции. Статистически значимым различием между группами было лишь наличие ВРВП 2-ой степени и более, которое чаще встречалось в группе больных, не получавших ПВТ ($p=0,02$), что было учтено при проведении сравнительного анализа, однако по тяжести ЦП (MELD и Чайлд-Пью) группы не различались. Средняя продолжительность ПВТ составила 19,6 месяца (от 12 до 29 мес.).

Исследование не было рандомизированным, поскольку пациенты наполняли первую группу по мере возможности лекарственного обеспечения (в зависимости от поставок по программам). Набор в обе группы проводился в один и тот же период. Группа сравнения формировалась по мере поступления в стационар пациентов, соответствующих критериям включения, в периоды отсутствия поставок противовирусных препаратов по действующим программам.

**в) пациенты с циррозом печени вирусной этиологии
в исходе HBV+HDV инфекции**

Для изучения эффективности и безопасности противовирусной терапии у больных ЦП в исходе хронической HBV+HDV инфекции было включено 34 больных. Критериями включения пациентов были: наличие ЦП в стадии декомпенсации со степенью тяжести по Чайлд-Пью от 7 баллов и более и MELD от 8 баллов и более, с определяющимся в сыворотке крови HBsAg и antiHDV, а так же определяемой ДНК HBV в сыворотке крови независимо от уровня виремии, независимо от исходного уровня АЛТ и АСТ. Больные были разделены на 2 группы: первая группа (12 чел.) получала противовирусную терапию (ПВТ), вторая группа (22 чел.) – ПВТ не получала. Включение больных в группу получающих противовирусную терапию и в группу сравнения зависело от поставок препаратов по областной программе лечения социально значимых заболеваний.

Критериями исключения были:

1. Класс по Чайлд Пью менее 7 баллов, MELD менее 8 баллов
2. Трансплантация органов
3. Повышение уровня креатинина выше 2 норм
4. Коинфекция ВИЧ и/или HCV
5. Возраст младше 18 лет
6. Наличие гепатоцеллюлярной карциномы

Всем больным до начала анализа оценивался общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула); биохимические тесты (АЛТ, АСТ, ГГТП, общий билирубин, креатинин, глюкоза, сывороточный альбумин); МНО; вирусологические исследования (HBsAg, HBeAg, antiHBeAg, antiHDV, ПЦР к ДНК HBV); ФГС для определения степени варикозного расширения вен пищевода; УЗИ органов брюшной полости для определения асцита; производилась оценка тяжести цирроза печени по шкале MELD и по Чайлд-Пью. Автором осматривался каждый больной, при включении в анализ и неоднократно консультировался на его протяжении.

Во время исследования все пациенты обеих групп на сроке 24 недели наблюдения, а так же на момент окончания наблюдения - 52 недели, оценивались по уровню АЛТ, АСТ, общего билирубина, общему анализу крови (эритроциты, лейкоциты с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов), уровню HBV ДНК и на наличие HBsAg, HBeAg, antiHBeAg, antiHDV. На момент окончания все оценивались по шкале MELD и по Чайлд-Пью, выполнялась ФГС и УЗИ брюшной полости.

Как видно из табл. 13, пациенты обеих групп до начала терапии были сопоставимы по тяжести заболевания, соответствовали критериям включения в анализ и не имели противопоказаний для проведения противовирусной терапии HBV+HDV инфекции. Достоверным было лишь различие в группах по числу женщин, доля которых преобладала среди пациентов, не получавших ПВТ ($p=0,01$). Средняя продолжительность ПВТ составила 16,6 мес. (от 10 до 30

месяцев). Режим лечения и дозы: энтекавир 0,5мг один раз в день per os получали 12 больных [305]. Решение о назначении терапии принималось после получения информированного согласия по установленной форме. Группу сравнения составили 22 больных ЦП в исходе HBV+HDV инфекции, не получавших противовирусную терапию, соответствующую по возрасту, классу Чайлд-Пью и MELD. Данные критерии включения и исключения, а также режим и дозы лечения были выбраны с учетом рекомендаций для лечения гепатита В+D, опубликованных в литературе [305].

Таблица 13

Характеристика больных с HBV+HDV - ассоциированным циррозом печени, получавших противовирусную терапию, и группы сравнения до начала терапии (n=34)

	Группа, получавшая противовирусную терапию n=12	Группа сравнения n=22	p
MELD (баллы)	11,8± 2,1	12,7± 3,4	0,47
Балл по Чайлд Пью (баллы)	8,3±1,1	8,6±1,7	0,79
Возраст (лет)	40,7±14,4	44,9±12,4	0,47
Мужчин	4 (33,3%)	4 (18,9%)	0,01
Женщин	8 (66,7%)	18 (81,8%)	
Ранее получавших противовирусную терапию	1 (8,3%)	2 (9,1%)	0,72
Уровень АЛТ (ед/л)	69,9±48,8	79,1±54,9	0,79
МНО	1,4±0,203	1,4±0,195	0,93
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	95,1±55,7	73,9±37,1	0,25
Билирубин, мкмоль/л	52,9±47,7	45,4±32,4	0,93
Креатинин, мкмоль/л	74,6±17,2	68,3±14,9	0,31
Наличие HBeAg	0 (0%)	1 (4,6%)	0,65
Вирусная нагрузка (ДНК HBV копий/мл)	21341,7±28888,6 95% ДИ: 2986,7-39696,6	22331,8±49101,8 95% ДИ: 561,3-44102,4	0,56
Наличие ВРВП 2 и более степени	4 (33,3%)	14 (63,6%)	0,01

Исследование не было рандомизированным, поскольку пациенты наполняли первую группу по мере возможности лекарственного обеспечения (в зависимости от поставок по программам). Набор в обе группы проводился в один и тот же период. Группа сравнения формировалась по мере поступления в стационар пациентов, соответствующих критериям включения, в периоды отсутствия поставок противовирусных препаратов по действующим программам.

2.2.3. Характеристика пациентов с циррозом печени, включенных в исследование эффективности молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы

С целью изучения эффективности молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) у больных декомпенсированным ЦП были сформированы две группы пациентов, включение больных в которые производилось по мере поступления в стационар областного гепатологического центра в период с 2007 по 2010 гг. В первую (основную) группу вошли 25 чел. с декомпенсированным ЦП различной этиологии, которым проводился альбуминовый диализ. Вторую группу (группу сравнения) составили 54 пациента декомпенсированным ЦП, которым альбуминовый диализ не проводился.

Критериями включения пациентов в исследование было наличие ЦП класса В и С по Чайлд-Пью с уровнем общего билирубина выше 250 мкмоль/л и/или наличием II стадии печеночной энцефалопатии. У 54 (68,4%) пациентов были отмечены оба критерия одновременно, 22 (27,9%) пациента соответствовали первому критерию, 3 пациента (3,8%) – второму критерию.

Критериями исключения были: наличие беременности в любом сроке; кровотечение любой локализации на момент включения в исследование; возраст младше 18 лет и старше 60 лет; МНО выше 1,95 единиц, тромбоциты

ниже 45×10^9 /л; среднее артериальное давление (САД) на фоне использования вазопрессоров < 55 мм рт. ст.;

Данные критерии включения и исключения выбраны исходя из противопоказаний к проведению альбуминового диализа, опубликованных в литературе [260]. Исследование не было рандомизированным, поскольку пациенты наполняли первую группу по мере возможности проведения альбуминового диализа – в зависимости от наличия расходных материалов для аппарата МАРС, готовности аппарата, присутствия врача гемодиализа, непосредственно проводившего процедуру. Группа сравнения формировалась по мере поступления в стационар пациентов, соответствующих критериям включения в исследование, в периоды отсутствия возможности проведения альбуминового диализа. Набор в обе группы проводился в один и тот же период. Автором осматривался каждый больной, при включении в исследование и неоднократно консультировался на его протяжении. Все больные, получавшие терапию МАРС, осматривались автором до ее проведения и после каждого сеанса.

Основная группа (25 чел.) получала помимо стандартной медикаментозной терапии экстракорпоральную коррекцию – альбуминовый диализ (МАРС). Перед проведением альбуминового диализа все пациенты подписывали информированное согласие на проведение процедуры. Группа сравнения включала 54 чел., которые получали только медикаментозную стандартную терапию.

После проведения исследования пациенты обеих групп продолжали наблюдаться в Свердловском областном гепатологическом центре СОКБ №1, что позволило определить долю больных, которым в последующем произвели пересадку печени.

Демографическая характеристика пациентов с циррозом печени, включенных в исследование эффективности молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы

Данные пациентов на начало исследования		Основная группа, n = 25	Группа сравнения, n = 54	p
от 31 до 40 лет		5 (20,0 %)	9 (16,7 %)	> 0,05
от 41 до 50 лет		7 (28,0 %)	16 (29,6 %)	> 0,05
от 51 до 60 лет		13 (44,0 %)	29 (33,3 %)	> 0,05
Средний возраст (мин. – макс.)		48,5±4,5 (30–60 лет)	50,3±5,6 (31–60 лет)	> 0,05
Пол	Женский (кол-во чел., %)	14 (56,0 %)	32 (59,3 %)	> 0,05
	Мужской (кол-во чел., %)	11 (44,0 %)	22 (40,7 %)	> 0,05

В табл. 14 представлена демографическая характеристика основной группы и группы сравнения. Максимальное количество больных было в возрастной группе от 51 до 60 лет, как в основной группе, так и в группе сравнения. Исследуемые группы не различались по демографическим признакам ($p > 0,05$).

Согласно данным табл. 15, где дана клиническая характеристика групп больных перед началом исследования эффективности молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы, у большинства пациентов имелась выраженная желтуха, изнурительный кожный зуд, напряженный асцит, требующий коррекции лапароцентезом. По частоте отдельных клинических проявлений заболевания печени основная и группа сравнения не различались ($p > 0,05$).

Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование эффективности молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы

Проявления цирроза печени	Основная группа, n = 25	Группа сравнения, n = 54	p
Желтуха	22 (88,0 %)	44 (81,4 %)	> 0,05
Петехиально-пятнистый тип кровоточивости	18 (72,0 %)	43 (79,6 %)	> 0,05
Кожный зуд	16 (64,0 %)	40 (74,0 %)	> 0,05
Периферические отеки	11 (44,0 %)	31 (57,4 %)	> 0,05
Асцит	18 (72,0 %)	37 (68,5 %)	> 0,05
Гипертермия	9 (36,0 %)	26 (48,1 %)	> 0,05
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и (или) геморроидальные кровотечения в анамнезе	16 (64,0 %)	35 (64,8 %)	> 0,05

Как следует из табл. 16, обе группы были сопоставимы по этиологии на момент начала терапии, в обеих преобладали пациенты с токсическим и холестатическим циррозом.

Таблица 16

Этиология цирроза печени у пациентов в основной группе и группе сравнения

Этиология заболевания печени	Основная группа, n = 25	Группа сравнения, n = 54	p
Токсический цирроз печени	10 (40,0 %)	16 (29,6 %)	> 0,05
Холестатический цирроз	7 (28,0 %)	12 (22,2 %)	> 0,05
Цирроз печени вирусной этиологии	4 (16,0 %)	13 (24,1 %)	> 0,05
Криптогенный цирроз печени	3 (12,0 %)	11 (20,4 %)	> 0,05
Гепатоцеллюлярная карцинома	1 (4,0 %)	2 (3,7 %)	> 0,05

В табл. 17 представлены показатели биохимического спектра на начало исследования. В исследование включались пациенты с высоким уровнем общего билирубина (более 20 норм), что являлось критерием включения в исследование, у всех больных отмечался высокий уровень ЩФ (более 3 норм), повышение уровня АСТ, АЛТ и ГГТП, снижение уровня холестерина, общего белка.

Таблица 17

Уровень показателей биохимического спектра в группах перед началом исследования

Показатели	Основная группа n = 25	Группа сравнения n = 54	p
	медиана (25, 75 процентиля)	медиана (25, 75 процентиля)	
Билирубин общий, мкмоль/л	434,1 (309,7; 806,5)	417,5 (258,4; 748,0)	> 0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	299,0 (213,0; 499,0)	293,0 (234,0; 567,0)	> 0,05
ЩФ, е/л	417,0 (170,0; 704,2)	364,5 (112,0; 669,6)	> 0,05
Холестерин, ммоль/л	2,7 (1,4; 6,7)	3,3 (2,2; 5,3)	> 0,05
Креатинин, мкмоль/л	120,7 (60,6; 150,8)	110,1 (64,0; 163,9)	> 0,05
Общий белок, г/л	60,0 (52,0; 68,0)	62,5 (51,0; 70,0)	> 0,05
АСТ, е/л	180,0 (92,0; 322,0)	158,5 (87,7; 275,0)	> 0,05
АЛТ, е/л	160,0 (99,0; 372,0)	151,0 (81,0; 312,0)	> 0,05
ГГТП	282,7 (64,0; 603,1)	331,0 (77,0; 687,0)	> 0,05

Больные в исследуемых группах были сопоставимы по уровню показателей биохимического спектра на начало терапии ($p > 0,05$).

Печеночная энцефалопатия имела у всех пациентов, поэтому всех больных осматривал невролог для исключения другого генеза энцефалопатии. Исследование печеночной энцефалопатии путем проведения

теста связи чисел (ТСЧ) в основной группе проводилось до начала лечения и после проведения последнего сеанса альбуминового диализа. Пациенты группы сравнения выполняли тест связи чисел (ТСЧ) перед началом традиционной терапии и после её окончания, перед выпиской из стационара.

Техника выполнения ТСЧ [2, 37]:

- 1) последовательное соединение на время шариковой ручкой цифр от 1 до 25 в пробном тесте;
- 2) возможное выполнение 3 разных вариантов теста;
- 3) выбор наилучшего времени при выполнении теста.

Таблица 18

Стадия печеночной энцефалопатии по результатам теста связи чисел для пациентов с хронической печёночной недостаточностью

Время в секундах	Стадии энцефалопатии
Менее 40	нет
40–60	латентная
61–90	I
91–120	II
120–150	III
Более 150	IV

На начало исследования уровень печеночной энцефалопатии, определенный по ТСЧ в сек., в основной группе не отличался от группы сравнения ($111,7 \pm 47,2$ против $118,1 \pm 16,1$, $p=0,37$) (табл. 18). Уровень печёночной энцефалопатии в среднем по группам соответствовал II стадии печёночной энцефалопатии.

В табл. 19 приведены показатели степени тяжести заболевания у пациентов с ЦП класса В и С по шкале Чайлд-Пью на начало терапии в основной группе и группе сравнения. Обе группы были представлены пациентами с тяжёлой степенью печеночной недостаточности, из них более половины имели класс С по шкале Чайлд-Пью.

Тяжесть заболевания печени в основной группе и группе сравнения по шкале Чайлд-Пью

Тяжесть заболевания	Основная группа n = 25	Группа сравнения n = 54	p
Чайлд-Пью - В	8,0 (32,0 %)	24,0 (44,4 %)	> 0,05
Чайлд-Пью - С	17,0 (68,0 %)	30,0 (55,6 %)	> 0,05

По шкале MELD на начало исследования число баллов в основной группе не отличалось от группы сравнения ($19,0 \pm 5,0$ против $17,0 \pm 4,8$, $p=0,09$). Таким образом, уровень MELD у больных перед лечением был высоким и сопоставимым ($p > 0,05$).

По данным табл.20 видно, что пациенты в обеих группах имели достоверно неразличимые показатели гемостаза на момент начала терапии с учетом критериев исключения: МНО не выше 1,9, тромбоциты не ниже $45 \times 10^9/\text{л}$.

Показатели свертывающей системы крови в исследуемых группах перед началом терапии

Показатели	Основная группа, n = 25	Группа сравнения, n = 54	p
	медиана (25, 75 процентиля)	медиана (25, 75 процентиля)	
МНО, ед.	$1,7 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	> 0,05
Тромбиновое время, сек.	$38,1 \pm 12,9$	$33,1 \pm 6,1$	> 0,05
АПТВ, сек.	$44,2 \pm 1,7$	$44,1 \pm 5,4$	> 0,05
Фибриноген, г/л	$2,6 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,2$	> 0,05
Тромбоциты, тыс.	$115,0 \pm 6,0$	$107,9 \pm 8,5$	> 0,05

Таким образом, пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии цирроза печени и по тяжести заболевания. Пациенты обеих групп соответствовали критериям включения в исследование и не имели противопоказаний для проведения альбуминового диализа.

Клиническая картина ЦП (наличие желтухи, асцита, геморрагического синдрома, кожного зуда, периферических отеков, гипертермии) описывалась в истории болезни на основании осмотра пациента. Данные изменения оценивались у пациентов основной группы перед лечением и после каждого сеанса альбуминового диализа, а в группе сравнения перед началом медикаментозной терапии и каждые последующие 7 дней нахождения в стационаре. Биохимические данные оценивались в основной группе до начала терапии (при поступлении в стационар перед первым сеансом МАРС) и после проведения последнего сеанса (в среднем временной диапазон составлял 16,7 дней); в группе сравнения – до начала терапии, то есть при поступлении в стационар, и после ее окончания (перед выпиской) – в среднем 20,5 дней.

2.3. Стандартная медикаментозная терапия хронической печеночной недостаточности

Все больные, участвовавшие в исследовании, не зависимо от этиологии ЦП и необходимости проведения специфических методов терапии (противовирусного лечения, МАРС, трансплантации), получали стандартную медикаментозную терапию.

Медикаментозная терапия является стандартной на основании приказа от 28 февраля 2006 г. № 122 и от 26 мая 2006 г. № 404 Министерства здравоохранения и социальной защиты Российской Федерации.

Антибиотикотерапия проводилась при потенциальном риске развития у пациента гнойно-септических осложнений (резистентный асцит, гидроторакс, состоявшееся кровотечение из ВРВП) [59], при установке катетера в центральную вену для проведения инфузионно-трансфузионной терапии и для обеспечения сосудистого доступа при экстракорпоральной гемокоррекции. Антибиотики назначались в лечебной дозировке, с учетом показателей биохимического состава крови (мочевина, креатинин,

билирубин). Препаратами выбора являлись цефалоспорины III поколения как наименее нефро- и гепатотоксичные [12]. Для снижения содержания в кишечнике аммиака и других токсических веществ белкового происхождения и с целью ускоренного выведения из организма токсических веществ назначали раствор лактулозы внутрь по 30–50 мл ежедневно [27]. При выраженных клинических проявлениях печеночной энцефалопатии наряду с препаратами лактулозы, вводимыми ректально (300 мл на 700 мл воды), у части больных использовали внутривенное введение орнитина струйно, с последующим переходом на пероральное применение в общепринятых дозировках [11]. Для восстановления и сохранения структуры гепатоцитов и клеточных мембран, нормализации внутриклеточного метаболизма применяли антиоксидантную и мембраностабилизирующую терапию с использованием адеметионина, эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты в общепринятых дозировках [20].

Лечение отечно-асцитического синдрома включало ограничение потребления натрия и жидкости, диуретическую терапию, сочетающую спиронолактон и салуретики, неэффективность которых требовала проведения абдоминального парацентеза с одновременной инфузией 10 % раствора альбумина. С целью профилактики развития кровотечения из эрозивного поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (при ВРВП и портальной гастропатии) использовали β -адреноблокаторы, ингибиторы протонной помпы в общепринятых дозировках [7]. Коррекция гемостаза осуществлялась введением викасола, дицинона в терапевтических дозировках с учетом показателей коагулограммы.

Коррекция нарушений белкового обмена, гипопротеинемии и аминокислотного дисбаланса проводилась по показаниям с учетом лабораторных данных. Использовали сбалансированные аминокислотные растворы с преобладанием аминокислот с разветвленной цепью.

Стандартная медикаментозная терапия в группах исследования эффективности молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (n=79)

Лекарственные средства (МНН)	Основная группа: количество больных (n=25)	Группа сравнения: количество больных (n=54)	p
Лактулоза	25 (100,0%)	54 (100,0%)	> 0,05
Адеметионин	11 (44,0%)	31 (57,4%)	> 0,05
Цефалоспорины III	20 (80,0%)	41 (75,9%)	> 0,05
Урсодезоксихолевая кислота	22 (88,0%)	48 (88,8%)	> 0,05
Спиронолактон	20 (80,0%)	40 (74,0%)	> 0,05
Лазикс	18 (72,0%)	37 (68,5%)	> 0,05
Менадиона натрия бисульфит	25 (100,0%)	54 (100,0%)	> 0,05
Этамзилат	25 (100,0%)	54 (100,0%)	> 0,05
Ингибиторы протонной помпы	25 (100,0%)	54 (100,0%)	> 0,05
Орнитин	16 (64,0%)	38 (70,3%)	> 0,05
Альбумин	20 (80,0%)	41 (75,9%)	> 0,05
Энтеросорбенты	17 (68,0%)	33 (61,1%)	> 0,05
Количество абдоминальных парацентезов	10 (40,0%)	28 (51,9%)	> 0,05

Пациентам с нарушениями электролитного состава крови проводились инфузии соды и препаратов калия. Все лекарственные препараты применялись в лечебных дозах, с учетом функции печени и почек. В табл. 21 приведены группы препаратов и количество пациентов их получавших в обеих группах исследования эффективности МАРС.

Как следует из табл. 21, частота приема различных лекарственных средств и частота проведения абдоминальных парацентезов у больных в группах исследования эффективности молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы была сопоставима.

Пациенты, включавшиеся в анализ оценки эффективности противовирусной терапии у больных ЦП в исходе HCV инфекции (57 чел.), в соответствии с критериями включения по степени тяжести ЦП имели класс по Чайлд-Пью не более 8 баллов и по MELD не более 10 баллов. Таким образом, они представляли менее тяжелую группу больных, для лечения которой из стандартной медикаментозной терапии использовался меньший набор препаратов.

Таблица 22

Медикаментозная терапия в группах оценки эффективности проведения противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV инфекции (n=57)

Лекарственные средства (МНН)	Основная группа: количество больных (n=27)	Группа сравнения: количество больных (n=30)	p
Урсодезоксихолевая кислота	23 (85,2%)	24 (80,0%)	> 0,05
Антибиотики	11 (40,7%)	14 (46,6%)	> 0,05
Лактулоза	4 (14,8%)	4 (13,3%)	> 0,05
Адеметионин	13 (48,1%)	15 (50,0%)	> 0,05
Спиринолактон	11 (40,7 %)	13 (43,3%)	> 0,05
Лазикс	2 (7,4 %)	4 (13,3 %)	> 0,05
Ингибиторы протонной помпы	16 (59,3 %)	19 (63,3 %)	> 0,05

Как демонстрирует табл. 22, частота приема различных лекарственных средств была сопоставима в обеих группах. Чаще всего использовались препараты урсодезоксихолевой кислоты, ее получали 80 – 85% больных в исследуемых группах.

Средний показатель MELD в группах пациентов анализа эффективности и безопасности противовирусной терапии у больных ЦП в исходе хронической HBV (37 чел.) и HBV+HDV инфекции (34 чел.) составил более 11 баллов, поэтому они представляли более тяжелую группу больных. Общее число больных ЦП в исходе HBV и HBV+HDV инфекции составило 71 чел, из которых противовирусную терапию получали 28 чел (16 чел. с HBV и 12 чел. с HBV+HDV), остальные пациенты составили группу сравнения – 43 чел. (21 чел. с HBV и 22 чел. с HBV+HDV). Как видно из табл. 23, частота назначения различных лекарственных средств была сопоставима в обеих группах.

Таблица 23

Стандартная медикаментозная терапия в группах анализа эффективности и безопасности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе хронической HBV и HBV+HDV инфекции (n=71)

Лекарственные средства (МНН)	Основная группа (n=28)	Группа сравнения (n=43)	p
Лактулоза	23 (82,1%)	36 (83,7%)	> 0,05
Адеметионин	17 (60,7%)	30 (69,8%)	> 0,05
Цефалоспорины III	19 (67,9%)	27 (62,8%)	> 0,05
Фторхинолоны	14 (50,0%)	20 (46,5%)	> 0,05
Урсодезоксихолевая кислота	17 (60,7%)	22 (51,2%)	> 0,05
Спиринолактон	28 (100,0%)	42 (97,7%)	> 0,05
Лазикс	27 (96,4%)	36 (83,7%)	> 0,05
Менадиона натрия бисульфит	15 (53,6%)	24 (55,8%)	> 0,05
Этамзилат	17 (60,7%)	26 (60,5%)	> 0,05
Ингибиторы протонной помпы	28 (100,0%)	42 (97,7%)	> 0,05
Орнитин	14 (50,0%)	18 (41,9%)	> 0,05
Альбумин	21 (75,0%)	30 (69,8%)	> 0,05
Число парацентезов	13 (46,4%)	22 (51,2%)	> 0,05

Таким образом, стандартная медикаментозная терапия, назначаемая больным ЦП различной этиологии, включенным в исследования эффективности применения противовирусной терапии и метода молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы среди пациентов, получавших и не получавших данные методы лечения, была сопоставимой.

2.4. Стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования заболеваний печени

Кровь для исследования бралась из локтевой вены с использованием закрытых вакуумных систем Sarstedt Monovette (Германия) с антикоагулянтом К³ЭДТА. Все лабораторные исследования проведены на сертифицированном оборудовании в лабораторном отделении СОКБ № 1 (зав. отделением – к.м.н. Д.А. Мазеин).

Этиологическая форма ЦП диагностировалась согласно проведенному обследованию: серологическому (антитела к HCV, HBsAg, HBeAg, antiHDV), молекулярно-биологическому (ПЦР HCV, HBV), иммунологическому (антинуклеарные антитела, антимитохондриальные антитела), содержания меди мочи и крови, указание на злоупотребления алкоголем в анамнезе.

Работа включала данные клинического исследования клеточного состава периферической крови и биохимическое исследование сыворотки крови и выполнялась в условиях клинической и биохимической лабораторий СОКБ № 1.

Общий анализ крови выполняли с помощью гематологического анализатора Cell Dyne 3500 Abbott (США) в соответствии с руководством к прибору. Для морфологического исследования форменных элементов крови и подсчета лейкоцитов готовили мазки из периферической крови, фиксировали и окрашивали азур-эозиновой смесью по Романовскому-Гимзе, используя стандартную методику.

Подсчет клеток вели с использованием микроскопа проходящего света «Micros MC 50» (Австрия) при увеличении $\times 1000$. Контроль качества гематологических исследований проводили по трем уровням с использованием аттестованных контрольных материалов на 12 параметров Mallinckrodt, Baker, Holland.

Оценка биохимических показателей: концентрация общего белка, билирубина, а также конъюгированной и неконъюгированной его фракций, креатинина, активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерина, проводилась в условиях биохимической лаборатории СОКБ №1 общепринятым методом на анализаторе AU 640 OLIMPUS (производитель Olympus Corporation, Япония) Cobas Integra 400, Hoffman la Roche (Швейцария) с использованием оригинальных тест-систем. Для определения альбумина и глобулинов: α_1 , α_2 , β , γ -использовали метод автоматизированного электрофореза на системе «Microtech-648 JSO». Контроль качества биохимических исследований проводили с использованием аттестованных контрольных сывороток Chronolab AG (Switzerland) по трем уровням.

Диагностика вирусной этиологии ЦП проводилась в условиях серологической лаборатории СОКБ №1. В целях верификации диагноза вирусного поражения печени определяли комплекс серологических маркеров в сыворотке крови (HBsAg, HBeAg, antiHBsAg, antiHBeAg, antiHBcorIgM, antiHBcorIgG, antiHCV, antiHDV) методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов ARCHITECT для ВГВ и «Elecsys Анти-ВГС» для ВГС. Исследования выполнялись на автоматических анализаторах ARCHITECT 2000 (фирма Abbott, Германия) и Modular Analytics E170 (Roshe, Германия).

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовался для уточнения вирусной этиологии ЦП. Определение производили на наборах фирмы ДНК-Технология (ВГБ-ГЕН и ОТ-ГЕПАТОГЕН-С) с использованием амплификатора фирмы ДНК – Технология «ДТ-322». Набором реагентов

ВГБ-ГЕН выявляли ДНК вируса гепатита В в образцах плазмы крови методом ПЦР, количественный, в формате «Real-time». Набором реагентов ОТ-ГЕПАТОГЕН-С выявляли РНК вируса гепатита С при этом использовали метод обратной транскрипции и ПЦР, в формате «Real-time». Аналитические характеристики: специфичность анализа - набор реагентов выявляет генотипы ВГС- 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 2i, 3, 4, 5a, 6; чувствительность анализа – 200 копий на 1,0 мл плазмы ($2,0 \times 10^2$), диагностическая чувствительность - 99,8%, диагностическая специфичность -100%.

Исследование свертывающей системы крови проводилось коагулографической лабораторией на коагулометре St 4, Stago La Roche (Франция). Проявления коагулопатии оценивались с помощью исследования коагулограммы, включающего в себя определение уровня фибриногена, тромбинового времени, МНО, АПТВ.

Ведение пациентов с ЦП предполагает определение в крови уровня «онкомаркеров». Концентрацию альфа-фетопротеина (АФП), раково-эмбрионального антигена (РЭА), карбо-гидарт антиген (СА19-9) и раковый антиген (СА125) определяли методом хемилюминисцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ) используя тест системы ARCHITECT AFP, ARCHITECT SEA, СА19-9_{XR} и ARCHITECT СА125 II. Исследования выполнялись на автоматических анализаторах ARCHITECT 2000 (фирмы Abbott, Германия).

Состояние аутоиммунитета оценивали по титру органоспецифических для печени антимиохондриальных аутоантител, фракция М2 (АМА, анти-М2) и органонеспецифических антинуклеарных аутоантител (АНА) против экстрагируемого нуклеарного антигена (ЕНА) и ДНК. Использован метод непрямого гетерогенного твердофазного ИФА с использованием метода ELISA фирмы ORGENTEC (Германия) и анализатора Persons1 Lab (ADALTIS, Италия).

Учитывалась морфологическая верификация ЦП при биопсии или лапароскопии, а также результаты аутопсии в случае летального исхода.

Методы КТ и МРТ являются высоко информативными исследованиями, необходимыми при планировании трансплантации печени. Мультисрезовая компьютерная томография органов брюшной полости выполнялась на приборе Somatom Sensation 40 фирмы «Siemens» при использовании мультифазного протокола сканирования с использованием шприца – инжектора фирмы «Medrad» контрастным веществом ультравист или омнипак. МРТ выполнялась на аппарате SIEMENS MAGNETOM TRIO 2,8 Тл. Программами выбора явились: T2 (TRUFI) и T1 – спин – эхо, T1 с подавлением жира, МР – холангиографии, МР – ангиографии с внутривенным болюсным введением 20 мл гадолиний содержащего контрастного препарата.

2.5. Методика проведения сеанса молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы

Использовался аппарат MAPC AK 10 IC HFM (GambroAG, Мюнхен, Германия) и дополнительное устройство для работы и мониторинга закрытой петли альбуминового контура (MAPC Монитор, Teraklin AG, Росток, Германия). Технические характеристики:

- MAPC® монитор + MAPC® комплект (одноразовый);
- гемодинамический монитор;
- двухпросветный катетер в качестве сосудистого доступа (Gambro);
- 600 мл 20% человеческого альбумина НИИ ЭМ (г. Санкт-Петербург);
- скорости потоков биологических жидкостей, используемых при альбуминовом диализе: кровотока 150–250 мл/час, поток альбумина 250 мл/час, поток диализата 300–500 мл/мин.

В соответствии с рекомендациями разработчиков предусмотрено применение 10000 ЕД гепарина для заливки мембраны MAPC. Нами во всех случаях использовался препарат «Вессел Дуэ Ф» (МНН сулодексид) в дозе

600 мг 2 раза на протяжении одного сеанса, с обязательным контролем показателей свертывания (ПТИ, уровень фибриногена, тромбиновое время, МНО, активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АПТВ)) в течение процедуры: непосредственно перед началом, через 4 часа от начала и после окончания альбуминового диализа. Учитывая то, что пациенты с ЦП исходно имеют ту или иную степень коагулопатии, риск кровотечения после МАРС при использовании сулодексида был ниже, так как сулодексид метаболизируется и выводится из организма через 2 часа, а гепарин – через 6 часов [12].

Все больные основной группы, которым проводился МАРС, получали прерывистый тип лечения альбуминовым диализом. Этот тип терапии используется у гемодинамически стабильных пациентов, не нуждающихся в лечении в условиях блока интенсивной терапии. Пациенты из гастроэнтерологического отделения СОКБ №1 доставлялись в отделение гемодиализа СОКБ №1 (заведующий отделением – заслуженный врач РФ В. Б. Злоказов), где находится аппарат МАРС АК 10 IC HFМ, и сразу после проведения сеанса возвращались в палату. Далее пациент наблюдался каждые 3 часа в течение суток, продолжая принимать назначенную ранее медикаментозную терапию. Средняя продолжительность одного сеанса альбуминового диализа составляла 8,1 часа (минимум 6, максимум 10 часов). В среднем пациенты получили 1,96 сеанса МАРС (от 1 до 4 сеансов).

Только один сеанс получили 7 больных (28,0%) основной группы. Пациенты, у которых эффект от альбуминового диализа не был достигнут, направлялись на следующий сеанс МАРС. Пациенты, которые получили два сеанса МАРС – 13 чел.(52,0%), три сеанса – 4 чел.(16,0%), четыре сеанса получил 1 пациент (4,0%). Больные направлялись на повторный сеанс МАРС при: сохранении уровня билирубина без изменений или возвращение его к исходному уровню на 3-й день после первого сеанса, и /или сохранении уровня печеночной энцефалопатии на прежнем уровне, и /или отсутствии положительной динамики со стороны кожного зуда (при его наличии).

Эффективность каждого проведенного сеанса МАРС оценивалась автором клинически и лабораторно.

На сегодняшний день не существует стандарта временного промежутка для проведения последующих сеансов альбуминового диализа; временной промежуток складывался из конкретной ситуации у конкретного больного, с учетом клинико-лабораторной эффективности предыдущего сеанса (табл. 24).

Таблица 24

Временной промежуток между сеансами альбуминового диализа, сутки

Время	Минимум	Максимум	Средний
Между первым и вторым сеансами альбуминового диализа	2	8	4,6
Между вторым и третьим сеансами альбуминового диализа	2	7	3,5
Между третьим и четвертым сеансом альбуминового диализа	–	4	4,0
Между последним сеансом альбуминового диализа и пересадкой печени	около 30	около 90	60

2.6. Статистические методы анализа

Математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере IBM Pentium MMX с применением статистических программ Primer Biostatistics 4.03, Epi Info 6.0, NCSS 2.00.0289 и электронной таблицы Excel 8,0. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Все количественные признаки предварительно исследовались на нормальность распределения.

Для описания данных использовались следующие подходы: количественные показатели - в виде среднего (M), 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ), медианы (Me), межквартильного диапазона (МКД), минимума и максимума; качественные данные – абсолютное и относительное число наблюдений (%), 95% доверительный интервал для доли, рассчитанный точным биномиальным методом. Для сравнения групп использовались: для количественных данных - непараметрический критерий Манна-Уитни, для сравнения этиологических долей был проведен биномиальный тест для каждой этиологической категории, для качественных данных - точный критерий Фишера. При небольшом числе наблюдений или, если ожидаемые значения в любой из клеток таблицы сопряженности были меньше 5, применялся точный метод Фишера (двусторонний вариант). Полученные данные представлялись в виде средней арифметической величины \pm стандартное отклонение или в процентах при нормальном распределении.

При распределениях, не удовлетворяющих условию нормальности, считали медиану, а также 25 и 75 перцентили, достоверность различий считали критерием Манна – Уитни. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Для того чтобы сделать поправку на возраст и уровень тромбоцитов, для количественных данных применялся ковариационный анализ, для качественных данных - логистическая регрессия. Для сравнения данных «до-после» применен дисперсионный анализ повторных измерений с анализом ковариат.

Таким образом, дизайн исследования, включавший анализ статистических данных по ЦП в Свердловской области, одномоментное и проспективное исследования пациентов с ЦП, включенных в регистр областного гепатологического центра, анализ листа ожидания больных трансплантации печени, а также проведение оценки эффективности противовирусной терапии в условиях анализа реальной клинической

практики у больных ЦП и исследование эффективности альбуминового диализа у больных, находившихся в листе ожидания, позволил построить исследование, направленное на совершенствование и оптимизацию медицинской помощи больным ЦП различной этиологии на основе анализа эффективности применения современных высокотехнологичных способов лечения в условиях специализированного областного центра.

ГЛАВА 3

**АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ
СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ****3.1. Место цирроза печени в структуре общей заболеваемости
в Свердловской области**

Среди основных причин смерти жителей Свердловской области смертность от заболеваний органов пищеварения занимает 5-е место после болезней системы кровообращения, новообразований, внешних и прочих причин (из отчетного доклада министра здравоохранения Свердловской области А. Р. Белявского за 2010 г.) и составляет 4,9% [<http://www.mzso.ru>].

При анализе общей заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта в 2010 г. среди населения Свердловской области, самый высокий её уровень был отмечен среди пациентов с болезнями печени и желчевыводящих протоков, который составил 19,1% (рис. 8).



Рисунок 8. Заболеваемость по отдельным классам болезней органов пищеварения в 2010 г. на 1000 населения, (%)

По классу «болезни печени» за последние 5 лет регистрируется рост заболеваемости с 2,6 на 1 тыс. населения в 2005 г. до 3,3 в 2010 г. Безусловно, эти данные не отражают истинного состояния заболеваемости по болезням печени, так как в этот статистический показатель не входит вирусная этиология заболевания (хронические вирусные гепатиты), хотя известно, что именно они составляют значительную долю больных гепатитами и циррозами (рис. 9).

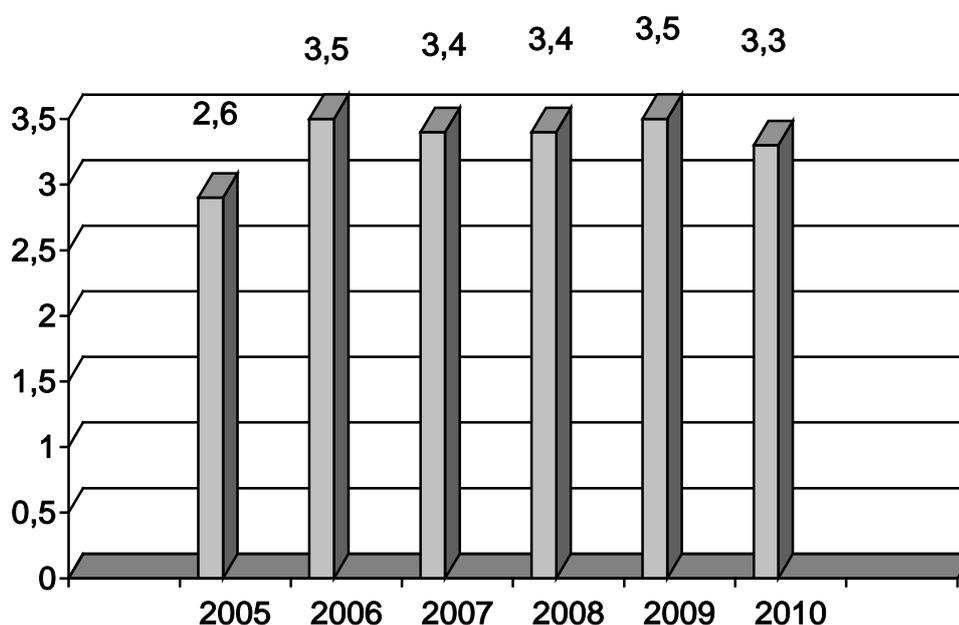


Рисунок 9. Динамика уровня заболеваемости по классу «болезни печени» в Свердловской области за 6 лет (на 1000 чел.)

Актуальность проблемы оказания эффективной медицинской помощи больным с терминальной стадией заболевания печени подчеркивается высоким уровнем смертности от болезней печени в Свердловской области. Смертность взрослого населения от заболеваний печени (исключая онкологическую патологию), за период с 2005 г. до 2008 г. в среднем составляла 35,8 на 100 тыс. населения, с максимальным уровнем в 2005 и 2006 гг., когда были зарегистрированы массовые случаи отравления спиртосодержащими веществами (рис. 10).

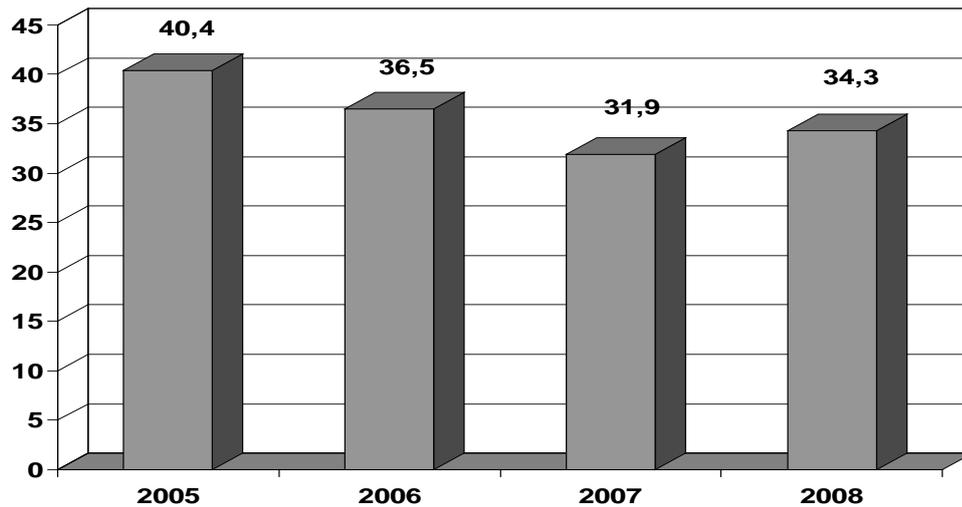


Рисунок 10. Смертность взрослого населения (старше 18 лет) от заболеваний печени (K70.2 – K76.7) по Свердловской области (на 100 000 населения данного возраста)

На протяжении всего исследуемого периода вклад алкогольного ЦП в общее число умерших от цирроза больных крайне велик и составлял от 468 чел. (32,5%) в 2005 г. до 273 чел. (23,8%) в 2007 г. В целом, за 2005 - 2008 гг. средний показатель составил 29,4%, то есть каждый третий, умерший от ЦП больной (рис. 11).

Проблема алкогольного гепатита и цирроза печени при употреблении суррогатов алкоголя на Среднем Урале и сейчас остается актуальной. Употребление некачественного алкоголя получило широчайшее распространение, в связи с его большой доступностью для населения. В областной гепатологический центр СОКБ №1 г. Екатеринбурга за период с июня 2006 г. по март 2007 г. было госпитализировано 34 пациента (14 женщин и 20 мужчин) с диагнозом острый токсический гепатит, вызванный употреблением суррогатов алкоголя на фоне цирроза печени.

Число умерших от ЦП другой этиологии в Свердловской области отражает вклад большой группы холестатического цирроза и цирроза прочей этиологии, в которую включались циррозы вирусной, криптогенной, наследственной этиологии.

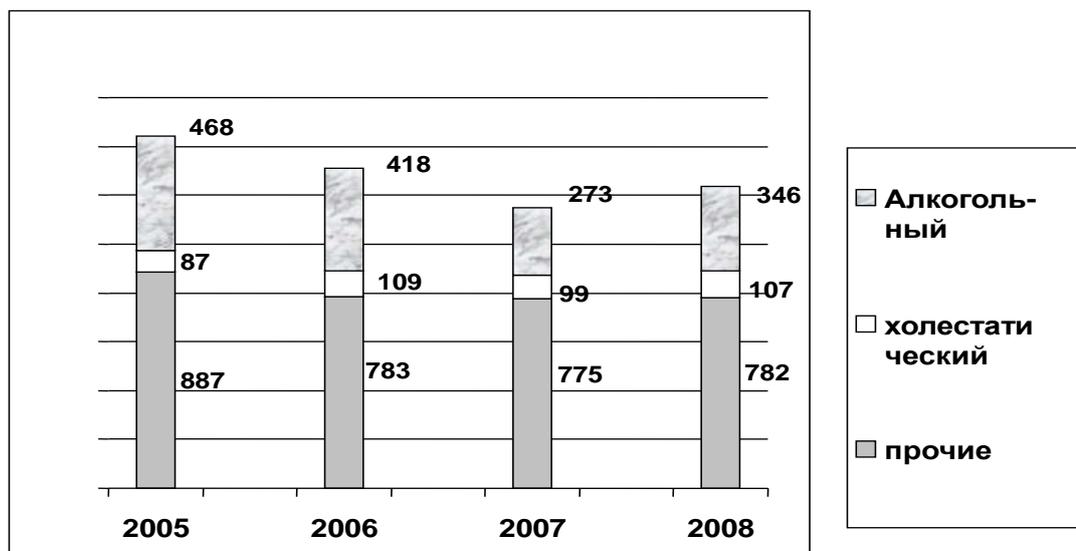


Рисунок 11. Число умерших от цирроза печени среди взрослого населения Свердловской области (2005 – 2008 гг.)

В целом, число умерших от болезней печени в Свердловской области по данным ГОУЗ «Медицинский информационно - аналитический центр Свердловской области» с 2005 по 2008 гг. составляло от 1147 чел. (в 2007 г.) до 1442 чел. (в 2005 г.), в среднем 1294 чел. в год.

Что касается уровня смертности от холестатического ЦП, то этот показатель, не зависящий от каких-либо социальных причин, остается стабильным на протяжении последних лет с минимальным уровнем 2,4 случая на 100000 населения в 2005 г. и максимальным - 3,1 случая на 100000 населения в 2006 г. ($p > 0,05$) (рис. 12). При этом число умерших на протяжении этих лет существенно возросло с 87 чел. в 2005 г. до 107 чел. в 2008 г. ($p < 0,05$).

Ввиду того, что показатели смертности от ЦП по Свердловской области за 2009 – 2010 гг. оказались недоступны по техническим причинам, была проанализирована летальность по данной патологии в стационарах области за период с 2007 по 2010 гг.

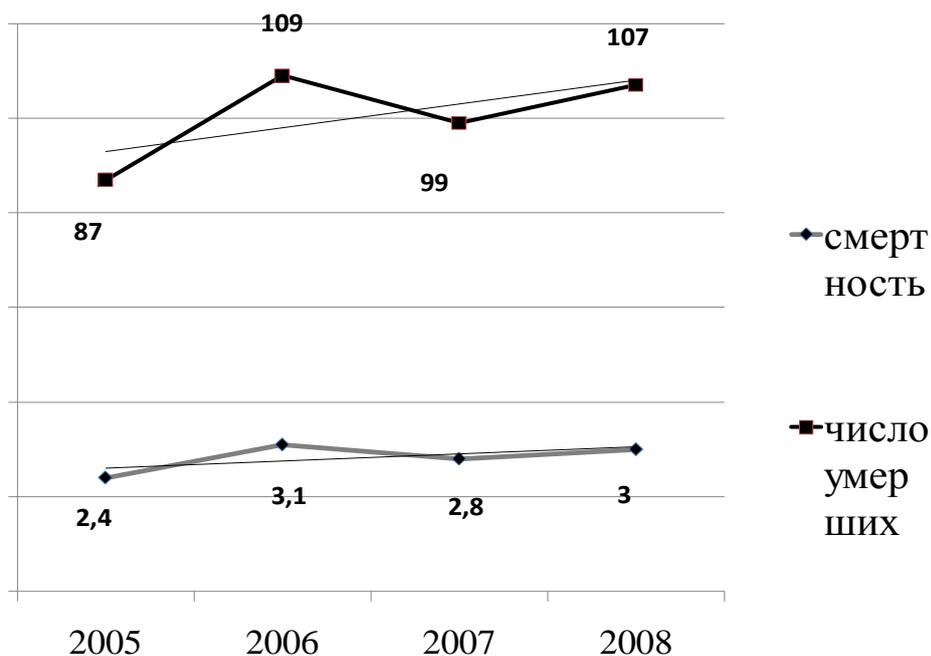


Рисунок 12. Смертность на 100 000 населения (старше 18 лет) и число умерших от холестатического цирроза печени в Свердловской области (K74.3, K74.4, K74.5)

Таблица 25

Количество больных, умерших в стационарах Свердловской области в 2010 г. (чел.)

Профиль заболеваний	Число госпитализированных	Число умерших в стационаре	МКБ10 цирроз и гепатит (K 70 - 72, K 74 - 77, B 67, E 80, E83 , E84, E85)
1. Болезни системы кровообращения	134095	6482	
2. Болезни органов пищеварения	68454	1642	594
3. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	54558	1513	
4. Болезни органов дыхания	43471	826	

Как следует из табл. 25, при сравнении числа умерших в стационарах Свердловской области больных, болезни органов пищеварения (включая хирургическую патологию) занимают второе место после заболеваний системы кровообращения. В 2010 г. 594 чел. (36,2%) из 1642 больных, умерших от заболеваний органов пищеварения, умерли от хронического заболевания печени в терминальной стадии своего развития (МКБ10-го пересмотра: K70 – K74). Следует подчеркнуть, что приведенные данные не включали в себя показатели смертности от онкологических заболеваний печени и желчевыводящих путей, которые, как известно, являются осложнением длительно текущих хронических заболеваний, таких как хронический гепатит (чаще всего вирусной этиологии) и, в особенности, цирроз печени.

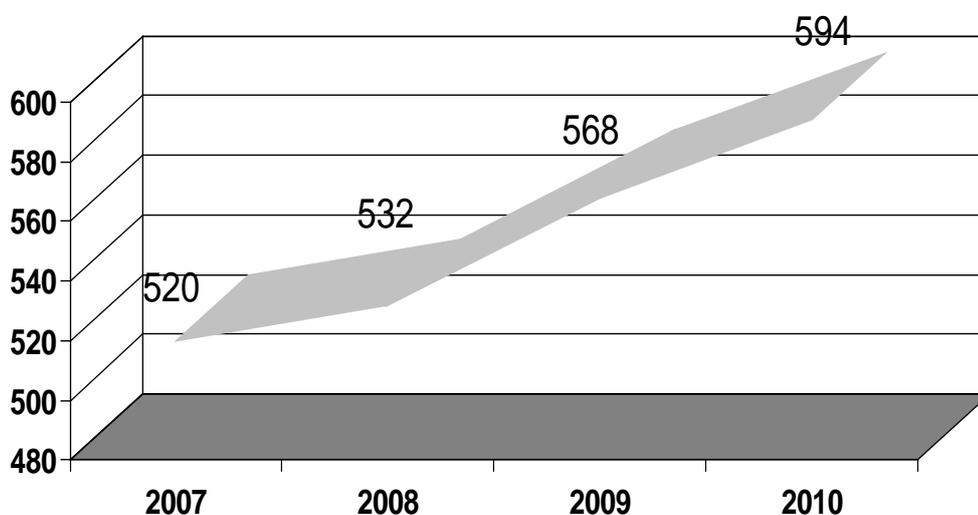


Рисунок 13. Число больных, умерших в стационарах Свердловской области от цирроза печени в 2007 – 2010 гг.

Динамика показателя госпитальной смертности за последние 4 года отражает рост числа больных, умерших в стационарах области от ЦП, и недостаточную эффективность оказания данной категории больных специализированной медицинской помощи. Как следует из рис. 13, с 2007 по

2010 гг. наблюдался рост числа умерших в стационарах Свердловской области от ЦП с 520 до 594 чел., что составило 12,5%.

Особый интерес представляют показатели онкологической заболеваемости с поражением печени (рис. 14).

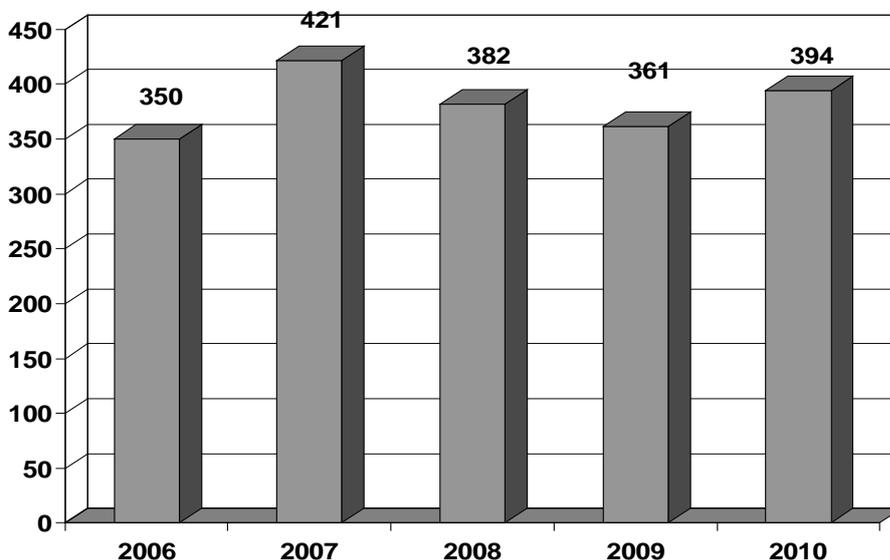


Рисунок 14. Число случаев заболевания злокачественными новообразованиями печени и желчевыводящих путей за 2006 – 2010 гг. по Свердловской области

На рис. 14 показано количество вновь выявленных случаев опухолевых заболеваний печени и желчевыводящих путей в год, при этом среднегодовое число по Свердловской области составляет 378 чел.

В структуре больных, потребовавших госпитализации в областной гепатологический центр, на протяжении многих лет наблюдалась тенденция к неуклонному увеличению доли пациентов с патологией печени. Данный факт отражает основное направление работы центра и обусловлен двумя моментами. Первое – собственно ростом заболеваемости болезнями печени в Свердловской области, второе – целенаправленной деятельностью центра по отбору пациентов с терминальными заболеваниями печени для госпитализации в специализированное отделение. Данные за исследуемый период приведены на рис. 15.

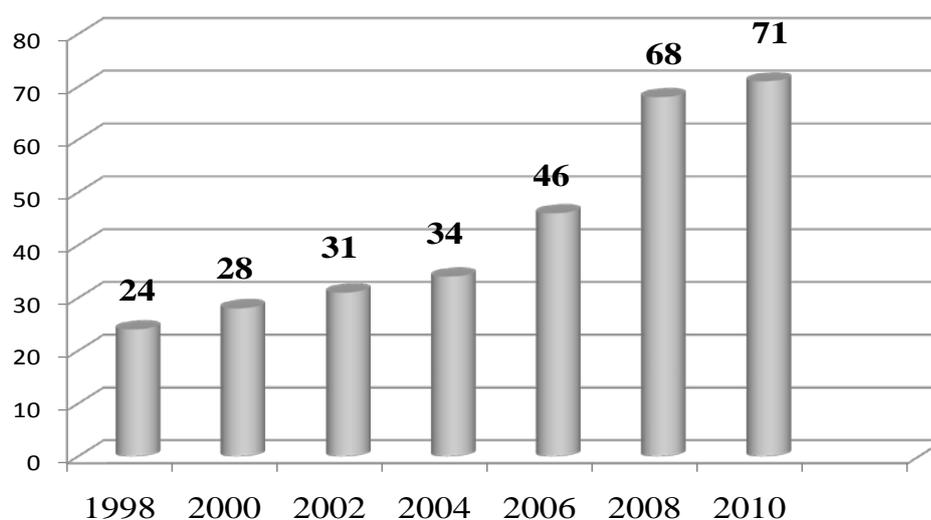


Рисунок 15. Процент больных с патологией печени среди всех госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Свердловской областной клинической больницы №1 (2005 – 2010 гг.)

Как следует из рис. 15, доля больных с различной патологией печени, среди госпитализированных в областной гепатологический центр, неизменно росла на протяжении всех лет работы, и в 2010 г. составила 71% от всех пациентов с гастроэнтерологической патологией (в сравнении с 2005 г, когда доля больных с патологией печени составляла лишь 40%, $p < 0,05$).

Результатом целенаправленной работы явилось то, что основная масса больных Свердловской области с тяжелой гепатологической патологией сконцентрировалась в областном гепатологическом центре. Подтверждением тому являются результаты сравнения структуры госпитализируемых больных с заболеваниями органов пищеварения в специализированные отделения других лечебных учреждений области. Все пациенты данного профиля были поделены на три основных этиологических группы, наиболее часто требующие госпитализации: болезни печени, болезни поджелудочной железы и воспалительные заболевания кишечника.

Доли больных с основными группами болезней органов пищеварения
в отделениях гастроэнтерологии медицинских учреждений
Свердловской области (2010 г. %)

Заболевания, потребовавшие госпитализации	Городская больница № 6 г. Екатеринбург	Ревдинская городская больница, г. Ревда, Свердловской области	Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная больница» г. Екатеринбург	Городская клиническая больница №40, г. Екатеринбург	Свердловская областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург
Болезни печени	9	10,1	11,4	35,1	71
Болезни поджелудочной железы	86,6	40,2	56,6	60,5	25
Воспалительные заболевания кишечника	0,5	1,2	0,6	4,5	3,3

В табл. 26 приведены данные анализа работы основных специализированных гастроэнтерологических отделений г. Екатеринбурга и Свердловской области за 2010 год, из которых видно, что доля пациентов с различной патологией печени, существенно больше в СОКБ №1 - 71% в сравнении с другими лечебными учреждениями, в том числе и в сравнении с наиболее крупной многопрофильной больницей г. Екатеринбурга ГКБ №40 - 35% ($p < 0,05$).

Надо отметить, что среди пациентов, госпитализирующихся в гастроэнтерологическое отделение СОКБ №1, 78,7% в 2010 г. составляли жители Свердловской области и 21,3% - жители г. Екатеринбурга. Все больные направлялись на прием гастроэнтеролога в консультативно-диагностическую поликлинику СОКБ №1 по рекомендации специалиста гастроэнтеролога или терапевта с места жительства для решения вопроса о проведении противовирусной терапии, оценки возможности проведения

трансплантации печени, включения в лист ожидания пересадки печени, коррекции проявлений портальной гипертензии, лечения инфекционных осложнений.

На рис. 16 представлена доля больных ЦП, среди пациентов с той или иной патологией печени, потребовавших госпитализации в гастроэнтерологическое отделение СОКБ №1. Изменение доли больных циррозом отражает увеличение в структуре госпитализированных числа пациентов с далеко зашедшими, часто необратимыми процессами и потребности в оказании высокоспециализированной радикальной терапии (альбуминовый диализ, трансплантация печени). За период с 2005 до 2010 гг. доля таких больных возросла с 35 до 55% ($p < 0,05$).

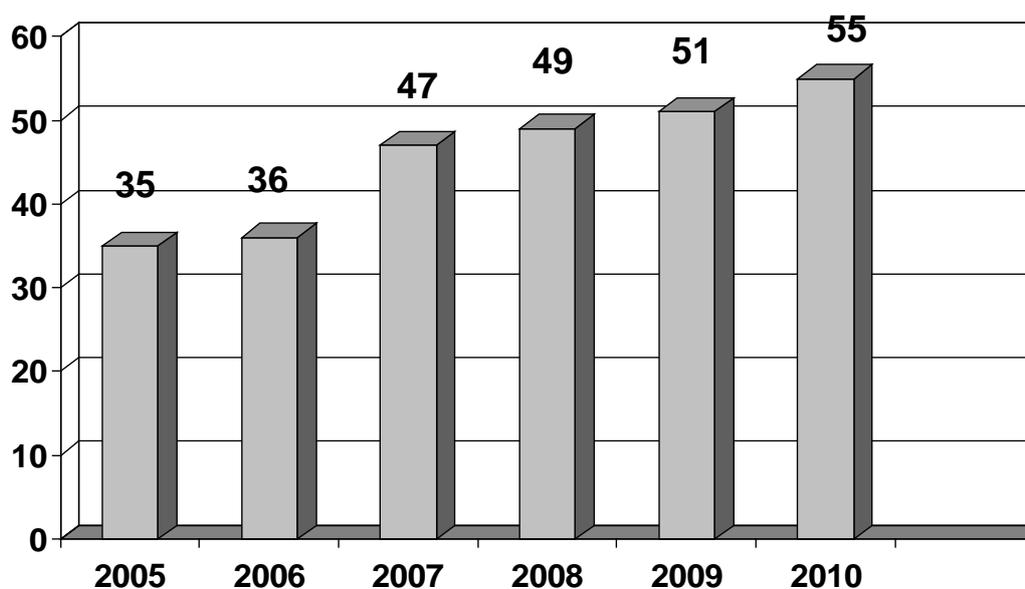


Рисунок 16. Доля больных циррозом печени среди госпитализированных с гепатологической патологией в областной гепатологический центр (на базе СОКБ №1) в 2005 – 2010 гг., (%)

Динамика летальности от ЦП в областном гепатологическом центре за последние 6 лет (рис. 17) также отражает тяжесть поступающих пациентов и проблему необходимости совершенствования оказания помощи данному контингенту больных.

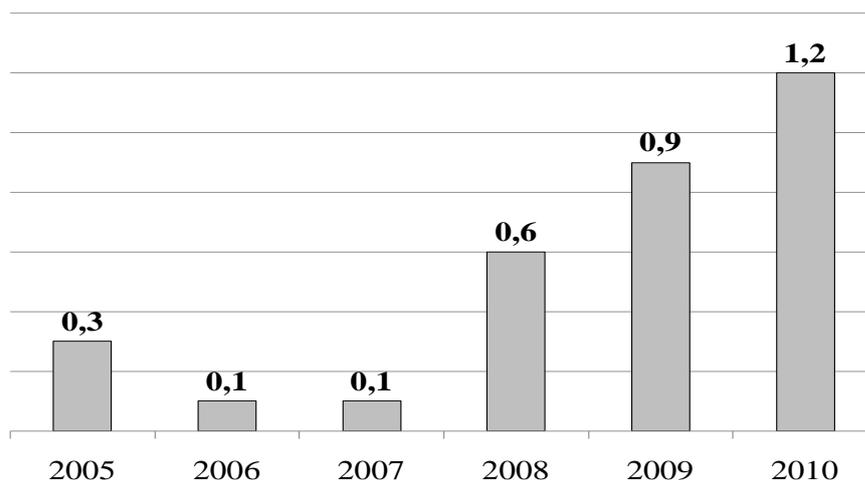


Рисунок 17. Летальность от болезней печени в областном гепатологическом центре СОКБ №1 за период с 2005 по 2010 гг.

Специализированная помощь больным ЦП при включении в нее всех современных методов лечения является высокочрезвычайно затратной областью медицины. Свидетельством тому служит примерный расчет финансовых затрат на лечение больных ЦП в год по данным 2010 г:

1) В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Свердловской области №1614-п от 30.12.2011 г. «Об установлении медико-экономических стандартов по оказанию медицинской помощи взрослым с гепатитом, циррозом и фиброзом печени» стоимость госпитализации одного больного ЦП составляет 35 465 руб. Таким образом, на лечение больных, госпитализировавшихся в 2010 г. (267 чел.), затрачено 9 469 155 рублей.

2) Данные расчеты не включают в себя стоимость противовирусной терапии и препаратов крови (альбумин, свежзамороженная плазма), которые не вошли в стоимость медико-экономических стандартов по оказанию медицинской помощи взрослым с гепатитом, циррозом и фиброзом печени оплачиваемых ТФОМС. Учитывая стоимость 1 флакона альбумина 10% - 100,0 (1 500 руб.) и количество потребовавшихся флаконов (756 шт.), сумма затраченная на альбумин составляет 1 134 000 руб. Стоимость одной дозы свежзамороженной плазмы - 2 500 руб., количество потребовавшихся доз - 178

шт., сумма, затраченная на свежезамороженную плазму, составляет 445000 руб. Средняя стоимость противовирусной терапии гепатита С (пегилированный интерферон α + рибавирин) для одного больного – 401 600 руб. (получали 19 чел.) – затрачено 7 630 400 руб., гепатита В для одного больного (энтекавир) 120 000 руб. (получали 28 чел.) – затрачено 3 360 000 руб.

3) Стоимость всех 12-ти проведенных в 2010 г. трансплантаций печени составила 26 544 000 руб. (из расчета стоимости одной операции 2157 тыс. руб. по данным планово-экономического отдела СОКБ №1).

4) Терапия МАРС проводилась 9-ти больным, в среднем по 1,96 сеанса на одного больного. Таким образом, выполнено 18 сеансов, стоимость которых составила 5 832 000 руб. (из расчета 324 тыс. руб. один сеанс по данным планово-экономического отдела СОКБ №1).

Суммируя полученные цифры, только в 2010 г. в одном учреждении СОКБ №1 на оказание специализированной медицинской помощи пациентам с циррозом печени затрачено 54 414 555 руб.

Таким образом, в структуре заболеваемости органов пищеварения в Свердловской области, болезни печени занимают лидирующую роль и составляют 19,1%. Смертность от болезней органов пищеварения занимает пятое место среди других причин смерти в области. Анализ причин госпитальной смертности от болезней пищеварения выявил, что только в 2010 г. 594 чел. (36,2%) умерли от ЦП и его осложнений. Дополнительно к этому в Свердловской области в среднем у 378 человек в год впервые устанавливается диагноз злокачественного поражения печени и желчевыводящих протоков.

Быстрый рост доли больных ЦП среди пациентов с той или иной гепатологической патологией, потребовавших госпитализации за период с 2005 по 2010 гг., отражает увеличение числа пациентов с далеко зашедшими, часто необратимыми процессами. Крайне актуален вопрос изучения и необходимости внедрения новых эффективных методов терапии данной патологии, что особенно важно принимая во внимание тот факт, что

специализированная помощь больным ЦП является высоко затратной областью медицины.

3.2. Анализ структуры цирроза печени по данным регистра больных областного гепатологического центра

Среди всех больных с патологией печени, госпитализированных в областной гепатологический центр с 2005 по 2010 гг., пациенты с ЦП (класса А, В, С по Чайлд-Пью) составили 1220 чел. На этих пациентов был заведен регистр, результаты анализа которого представлены в данном разделе.

Таблица 27

Динамика среднего возраста больных циррозом печени в зависимости от этиологии в 2005 – 2010 гг. (средняя величина \pm СО)

Этиология \ Год	2005	2006	2007	2008	2009	2010	р
Алкогольный	48,9 \pm 13,3	47,9 \pm 9,4	48,8 \pm 9,3	51,9 \pm 8,9	49,2 \pm 10,6	48,3 \pm 8,7	>0,05
Алкогольный +НСV	48,7 \pm 6,9	44,5 \pm 10,6	46,6 \pm 11,3	46,0 \pm 11,2	38,7 \pm 8,4	48,1 \pm 9,7	>0,05
НСV	44,5 \pm 15,0	52,1 \pm 14,5	49,2 \pm 9,9	51,9 \pm 11,9	51,2 \pm 26,2	50,4 \pm 7,6	>0,05
HBV, HBV+HDV	51,4 \pm 12,9	50,0 \pm 13,8	41,7 \pm 16,5	46,6 \pm 13,9	47,7 \pm 13,9	45,7 \pm 16,9	>0,05
HBV+НСV	66,5 \pm 7,8	53,8 \pm 17,2	44,3 \pm 15,6	38,3 \pm 22,6	37,0 \pm 1,0	58,2 \pm 15,1	<0,05
Криптоген- ный	49,8 \pm 15,3	49,4 \pm 9,3	47,8 \pm 11,3	49,9 \pm 11,5	52,5 \pm 10,9	50,4 \pm 6,6	>0,05
Холестати- ческий	48,7 \pm 9,0	48,2 \pm 10,7	48,9 \pm 9,7	48,2 \pm 11,1	50,8 \pm 11,9	51,2 \pm 12,7	>0,05
Другие	31,8 \pm 16,2	32,7 \pm 13,6	33,6 \pm 17,9	36,6 \pm 10,0	36,5 \pm 12,5	36,1 \pm 12,3	>0,05

Средний возраст всех больных ЦП составил - 46,9 \pm 11,2 лет. Из них доля больных трудоспособного возраста составила 77,1%. Динамика среднего возраста больных ЦП в различных этиологических группах с 2005 по 2010 гг. отражена на табл. 27, из которой следует, что

существенной динамики среднего возраста больных ЦП различных этиологических групп не наблюдалось. Что касается большого размаха среднего возраста больных с вирусной инфекцией HBV+HCV (от 66,5 до 38,3 лет), то этот факт объясняется малочисленностью групп пациентов с данной сочетанной инфекцией.

Распределение группы больных ЦП (n=1220) по этиологическим группам было следующим (рис. 18).

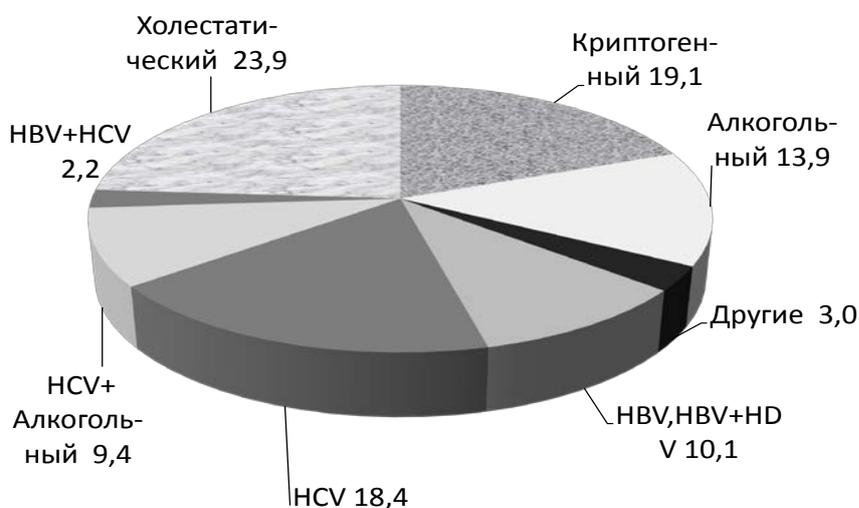


Рисунок 18. Распределение (%) пациентов в зависимости от этиологии цирроза печени, госпитализированных за период с 2005 по 2010 гг. (n= 1220)

В соответствии с полученными данными (рис.18) лидирующую роль в этиологической структуре в целом занимал ЦП вирусной природы (40,1%), включавший в себя цирроз, развившийся в исходе HCV, HBV, HBV+HDV, HCV+HBV инфекции и группу больных с циррозом в исходе HCV+алкогольным поражением печени. Среди вирусной инфекции самую большую долю занимал ЦП, развившийся в исходе вирусного гепатита С (27,8%), включая больных циррозом в исходе HCV+алкогольного поражения печени. Следующую большую этиологическую группу больных составили пациенты с холестатическим циррозом, включая ПБЦ, ПСХ, исход аутоиммунного гепатита, перекрестные формы данных заболеваний,

вторичный билиарный цирроз (23,9%). Третью по величине этиологическую группу составил алкогольный цирроз (23,3%), включая чисто алкогольный цирроз (9,4%) и сочетанное поражение печени алкогольной и вирусной HCV природы (13,9%).

Доля больных криптогенным ЦП, причина развития, которого не была установлена при полном клиническом обследовании пациента, составила 19,1%. Группа больных ЦП другой этиологии, включавшая в себя пациентов с болезнью Коновалова Вильсона, гемохроматозом, болезнью Гоше, первичным тромбозом воротной вены, врожденной гипоплазией воротной вены, альвеококкозом, была небольшой и составила 3,0%.

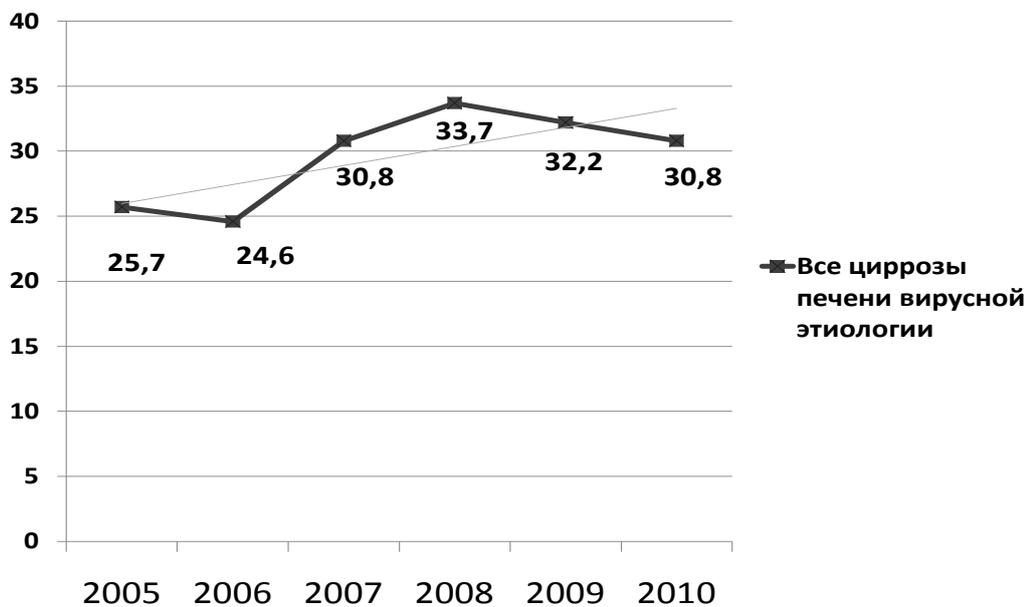


Рисунок 19. Изменение доли цирроза печени вирусной этиологии в целом за период с 2005 по 2010 гг. (%)

При изучении динамики этиологической структуры ЦП среди больных, госпитализированных в областной гепатологический центр за период с 2005 по 2010 гг., были выявлены следующие изменения. Наблюдался рост вклада вирусной этиологии поражения печени у больных циррозом в исходе HCV, HBV и HBV+HDV, HBV+HCV инфекции в структуру изучаемой патологии (с 25,7% в 2005 г. до 30,8% в 2010 г., $p < 0,05$) (рис. 19).

Анализ доли ЦП вирусной этиологии HCV, HBV и HBV+HDV, HBV+HCV в отдельности среди госпитализированных больных с 2005 г. по 2010 г. (рис. 20), показал, что минимальную часть этих больных составляли пациенты с сочетанной HBV+HCV инфекцией. За этот период времени самое существенное увеличение данного показателя было отмечено для ЦП в исходе HCV инфекции (с 13,3% до 18,4%, $p < 0,05$). Значимого изменения доли ЦП в исходе другой вирусной инфекции (HBV и HBV+HDV, HBV+HCV) не наблюдалось (с 1,5% в 2005 г. до 2,3% в 2010 г. для HBV+HCV $p > 0,05$; с 10,9% в 2005 г. до 10,1% в 2010 г. для HBV и HBV+HDV $p > 0,05$).

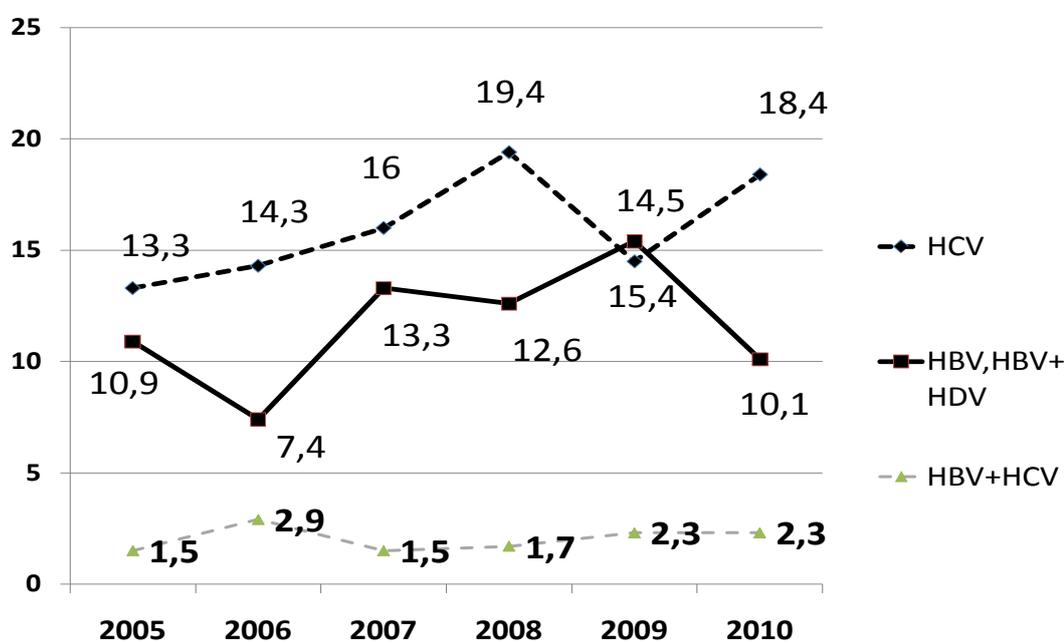


Рисунок 20. Изменение доли цирроза печени вирусной HCV; HBV; HBV+HDV; HCV+HBV этиологии за период с 2005 по 2010 гг., (%)

При анализе других, не вирусных этиологических форм ЦП, были выявлены следующие динамические изменения. Как следует из рис. 21, за исследуемый период наблюдалось достоверное увеличение доли больных криптогенным ЦП (с 9,4% в 2005 г. до 19,1% в 2010 г., $p < 0,05$). Наиболее вероятной причиной для этого являлся рост числа скрытых алкогольных и токсических поражений печени. В то же время, доля алкогольного цирроза в

целом существенно не изменилась (26,6% в 2005 г. и 23,2% в 2010 г., $p>0,05$). Кроме того, наблюдалось уменьшение доли холестатического цирроза в структуре ЦП (с 32,1% в 2005 г. до 23,9% в 2010 г., $p<0,05$). Группа больных с другой этиологией цирроза, включая болезнь Коновалова-Вильсона, гемохроматоз, болезнь Гоше, первичный тромбоз воротной вены, врожденную гипоплазию воротной вены, альвеококкоз, существенно не менялась и составляла относительно небольшую долю в структуре ЦП (с 6,2% в 2005 г. до 3,0% в 2010 г., $p>0,05$).

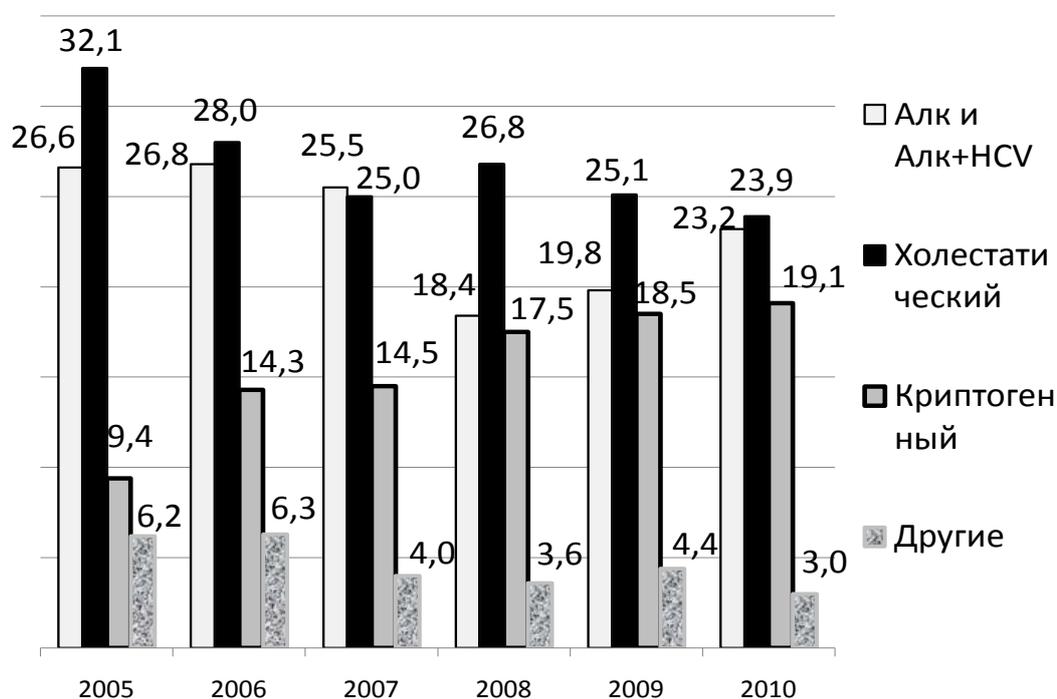


Рисунок 21. Изменение доли цирроза печени криптогенной, алкогольной, холестатической и другой этиологии за период с 2005 по 2010 гг., (%)

Все исследуемые пациенты, были разделены на группу больных имевших и не имевших показания для трансплантации печени. Группа пациентов – кандидатов для пересадки печени составила 618 чел. (50,7%).

Интересно сравнение этиологических факторов ЦП в группах больных, имеющих и не имеющих показания для трансплантации печени (рис. 22). Было выявлено существенное преобладание долей больных групп

криптогенного цирроза, алкогольного и цирроза в исходе HBV и HBV+HDV инфекции среди пациентов, имеющих показания для трансплантации, над долей больных ЦП этих же этиологий среди больных без показаний к ней ($p < 0,05$), что говорит о том, что больные с данными этиологиями заболевания имели большую степень декомпенсации печеночного процесса.

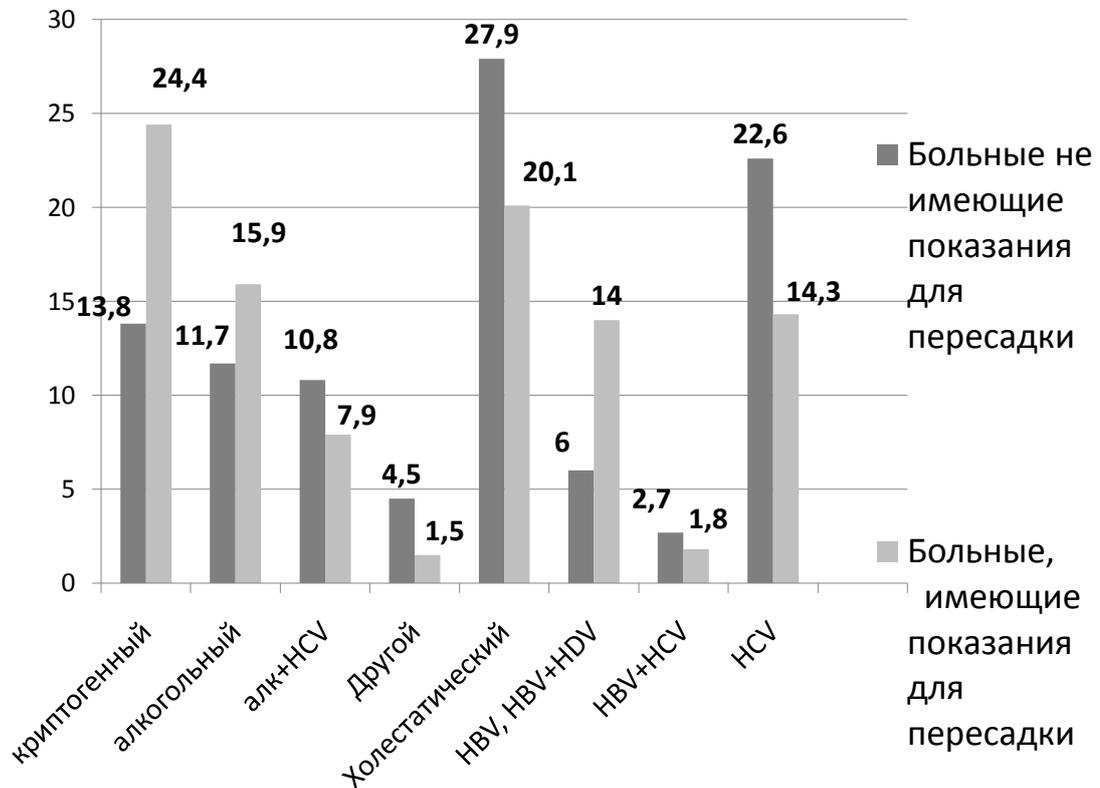


Рисунок 22. Сравнение доли пациентов в зависимости от этиологии цирроза печени, госпитализированных за период с 2005 по 2010 гг., в группе больных имеющих ($n = 618$) и не имеющих ($n = 602$) показания для трансплантации печени, (%)

Среди больных, не имеющих показаний для трансплантации, доля пациентов с холестатической природой заболевания, HCV инфекцией, сочетанием алкогольного и HCV поражения печени и группы других причин цирроза, была существенно больше, в сравнении долей ЦП данных этиологических групп среди больных с показаниями для пересадки печени ($p < 0,05$), что дает возможность более длительного наблюдения за данными пациентами без включения их в лист ожидания пересадки печени (рис. 22).

Таким образом, в структуре заболеваемости органов пищеварения в Свердловской области, болезни печени занимают лидирующую роль, а смертность от болезней органов пищеварения занимает пятое место среди других причин смерти в области.

Лидирующую роль в этиологической структуре цирроза печени в Свердловской области занимали заболевания с вирусной природой (40,1%), включая ЦП, развившийся в исходе HCV, HBV, HBV+HDV, HCV+HBV инфекции и HCV+ алкогольный цирроз. Среди ЦП вирусной этиологии 3/4 занимал ЦП в исходе HCV инфекции. Кроме того, наблюдался рост этой этиологии в структуре ЦП с годами.

Средний возраст больных ЦП составил 46,9 лет, что соответствует активному трудоспособному возрасту. Из них доля больных в трудоспособном возрасте составляла 77,1%. Среди пациентов с ЦП, потребовавших госпитализации, 50,7% больных имели показания для трансплантации печени. При сравнении пациентов с ЦП, имевших показания для пересадки печени, и без них, было выявлено существенное преобладание доли больных с криптогенным, алкогольным и циррозом в исходе вирусных гепатитов в группе, имеющих показания для трансплантации, над долей пациентов данных этиологических групп ЦП в группе без показаний к трансплантации.

Вопрос изучения и внедрения новых эффективных методов терапии данной патологии, является крайне важным, принимая во внимание высокий уровень заболеваемости и смертности, а так же тот факт, что специализированная помощь больным ЦП является высоко затратной областью медицины.

ГЛАВА 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ БОЛЬНЫХ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ПЕРЕСАДКЕ

4.1. Анализ группы больных с циррозом печени, имеющих показания для трансплантации

В ходе внедрения трансплантации печени в СОКБ №1 с 2005 г. началась работа по формированию листа ожидания. В целом, среди больных, потребовавших госпитализации в областной гепатологический центр, с 2005 по 2010 гг. было выявлено 618 пациентов, имевших терминальную стадию хронического заболевания печени с показаниями для ее трансплантации.

Динамика среднего возраста всех пациентов с ЦП, нуждающихся в трансплантации, за этот период времени отражена на рис. 23.

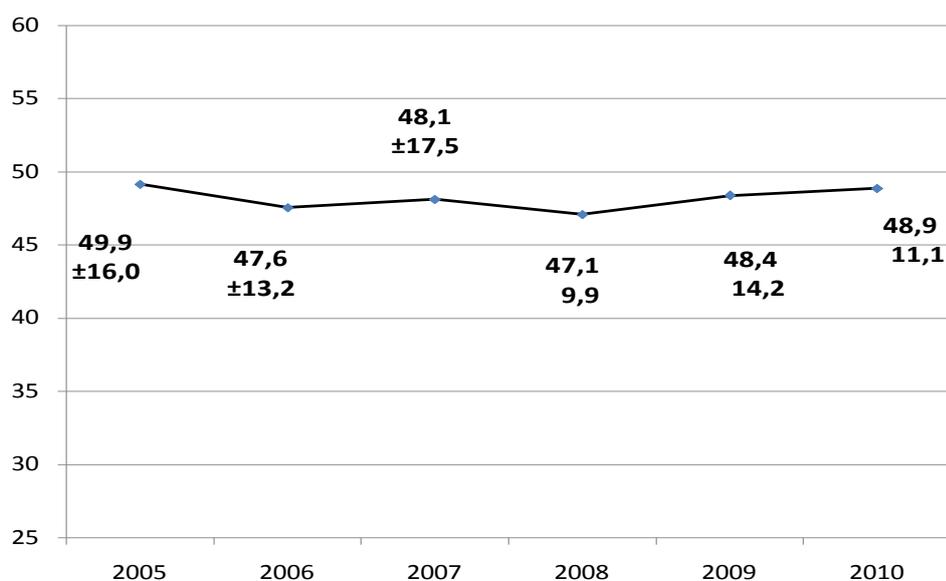


Рисунок 23. Динамика среднего возраста пациентов с терминальной стадией хронического заболевания печени в 2005 – 2010 гг. (n=618)

Как следует из рис. 23, в течение последних 6 лет существенного изменения среднего возраста пациентов с терминальной стадией хронического заболевания печени не наблюдалось ($p=0,73$). Все пациенты, имевшие показания для трансплантации печени были трудоспособного возраста ($48,2 \pm 13,7$ лет), так как больные моложе 18 лет и старше 60 лет не рассматривались как кандидаты для включения в лист ожидания.

После проведения обследования всех пациентов, имевших показания для пересадки, в соответствии с принятым протоколом, в лист ожидания (ЛО) было включено 196 больных (31,7%). Число отказавшихся от операции составило 57 чел. (9,2%). Группа больных, у которых при обследовании были выявлены те или иные противопоказания для проведения пересадки печени, составила 365 чел. (59,1%).

Подробное изучение группы больных, у которых были выявлены противопоказания для включения в ЛО за исследуемый период времени, позволило разделить пациентов на группы в зависимости от выявленных отклонений (табл. 28).

Как следует из табл. 28, максимальное количество больных, не включенных в ЛО трансплантации печени, составили пациенты, у которых несмотря на то, что они поступали в отделение в крайне тяжелом, декомпенсированном состоянии, и по классификациям Чайлд-Пью и MELD объективно имели все показания для трансплантации, проводимая длительная консервативная медикаментозная терапия дала стабилизацию процесса и в ряде случаев его регресс - 93 чел. (25,5%).

Таким образом, решение о включении больного в ЛО должно приниматься после определенного периода наблюдения за пациентом, который позволяет оценить скорость прогрессирования заболевания и степень обратимости процесса декомпенсации цирроза на фоне проводимой терапии.

Причины отказа от включения в лист ожидания трансплантации печени в группе больных циррозом печени, имевших показания к ее пересадке, госпитализированных в 2005 – 2010 гг.

Причина	Число больных	Средний возраст (\pm CO)
Туберкулёз легких	5 (1,4%)	51,5 \pm 1,2
Задержка умственного развития, психические расстройства, отсутствие социальной адаптации	27 (7,4%)	37,3 \pm 4,3
Алкоголизм	79 (21,6%)	53,4 \pm 5,3
Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы	51 (14,0%)	47,6 \pm 6,2
Наркомания	17 (4,7%)	26,1 \pm 8,7
СПИД	10 (2,7%)	29,3 \pm 3,3
Сахарный диабет без компенсации	6 (1,6%)	51,8 \pm 7,7
Выявление злокачественных опухолей или метастазов внепеченочной локализации	13 (3,6%)	54,4 \pm 3,9
Другие тяжелые заболевания органов и систем	36 (9,9%)	46,4 \pm 9,2
Слишком большая тяжесть печеночной недостаточности (too sick to be operated)	19 (5,2%)	51,9 \pm 4,5
Эффективность продолжающейся консервативной терапии	93 (25,5%)	51,0 \pm 6,9
Тромбоз воротной и/или селезеночной вены, неоперабельный	9 (2,5%)	55,2 \pm 2,1
Всего	365 (100%)	46,3 \pm 5,3

Следующую большую группу больных ЦП составили пациенты, страдающие алкоголизмом 79 чел. (21,6%), у которых последний запой со слов самого больного или со слов его родственников был менее чем за 6 месяцев до решения вопроса о включении их в ЛО (табл. 28).

Другая группа больных, не включенных в ЛО, - пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями других органов и систем. Общее число таких больных составило 93 чел. (25,5%), куда были включены больные с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы - 51 чел. (14,0%), тяжелым сахарным диабетом и невозможностью достижения его компенсации с явлениями нефропатии - 6 чел. (1,6%), больные с другими тяжелыми заболеваниями - 36 чел. (9,9%).

Группу больных с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы составил 51 пациент, у которых при обследовании были выявлены сердечная недостаточность (9 чел. - 17,6%), ишемическая болезнь сердца (29 чел. - 56,9%) или порок сердечного клапана (13 чел. - 25,5%) (рис. 24). Всем пациентам данной группы были выполнены ЭКГ и ультразвуковое исследование сердца, они также проконсультированы кардиологом. В ЛО не включались больные с недостаточностью кровообращения выше IIА стадии, с низкой фракцией выброса по данным эхокардиографии ($\leq 50\%$), стойкими, не поддающимися терапии, нарушениями сердечного ритма, наличием ишемической болезни сердца.

Как следует из рис. 24, максимальное количество больных с патологией сердечно-сосудистой системы, приведшей к недостаточности кровообращения и послужившей причиной для отказа от включения пациента в ЛО, составили пациенты с ишемической болезнью сердца. Средний возраст данной группы больных составил $47,6 \pm 5,2$ года. Среди пациентов с ИБС, у 19 чел. (65,5%) были выявлены рубцовые изменения миокарда и клинические проявления стенокардии, из них у 4 чел. (13,8%) была выявлена аневризма левого желудочка, у 10 больных (34,5%) - различные стойкие нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия, экстрасистолическая аритмия высоких градаций).

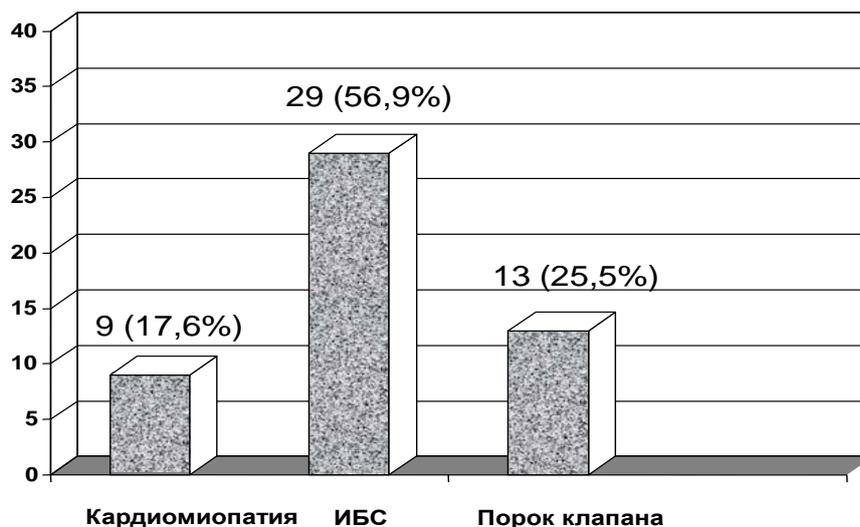


Рисунок 24. Основные группы заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных циррозом печени, нуждающихся в трансплантации печени, (n=51)

Из 9-ти пациентов с кардиомиопатией (17,6% всей группы) у 4 чел. (13,8%) данная патология была расценена как алкогольная кардиомиопатия, поскольку по данным анамнеза у всех был отмечен факт злоупотребления алкоголем в течение нескольких лет. Причина развития кардиомиопатии у оставшихся 5 больных не была выявлена. Недостаточность кровообращения, развившаяся в результате кардиомиопатии, не позволяла рассматривать данных больных как потенциальных реципиентов.

Группы больных с другими тяжелыми заболеваниями органов и систем, послужившими причиной отказа от включения в ЛО представлены на рис. 25. В целом, таких больных было 36 чел. (9,9%), их средний возраст составил $46,4 \pm 6,6$ лет. Обращает на себя внимание сравнительно большая группа больных с тяжелой полинейропатией (10 чел. - 27,8%) преимущественно нижних конечностей, у большинства из них явившаяся следствием хронического алкоголизма. В большинстве случаев эти проявления сочетались с алкогольной энцефалопатией той или иной степени.

Несмотря на то, что все больные прекратили злоупотребление алкоголем не менее чем за 6 месяцев до рассмотрения их как кандидатов на

включение в ЛО, выраженные явления периферической полинейропатии сохранялись и существенно нарушали их двигательную функцию. Еще 4 чел. (11,1%) страдали эпилепсией, требовавшей постоянной противосудорожной терапии в высоких дозах гепатотоксичных препаратов (вальпроевая кислота), которая не могла быть отменена (рис. 25).

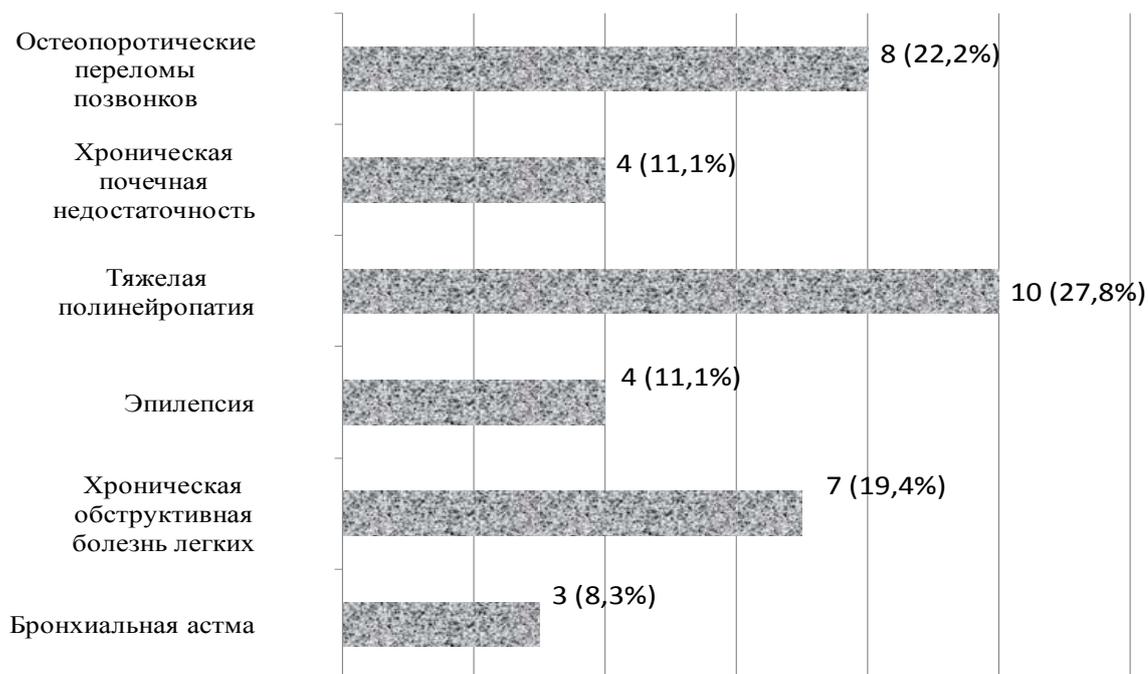


Рисунок 25. Основные группы тяжелых заболеваний других органов и систем у больных циррозом печени, нуждающихся в пересадке, (n=36)

Тяжелые проявления остеопороза - множественные компрессионные переломы поясничного и грудного отделов позвоночника, затрудняющие передвижение пациента (передвижение с использованием двух тростей или инвалидного кресла), рассматривались как противопоказания для включения в ЛО (рис. 25). Так как в раннем послеоперационном периоде требуется максимально ранняя активизация пациентов для предотвращения развития инфекционных и хирургических осложнений, данное условие становилось невыполнимым для больных с ограниченной возможностью передвижения. Все больные с выявленными осложнениями были женщины (8 чел. – 22,2%),

в течение многих лет страдавшими ПБЦ, из них 4 чел. имели также неспецифический язвенный колит. Средний возраст больных данной группы составил $51,2 \pm 2,1$ года, продолжительность ПБЦ с момента постановки диагноза составляла от 7 до 12 лет. Четверо больных принимали глюкокортикостероиды, назначенные по поводу основного заболевания - ПБЦ, в течение нескольких лет в ранние сроки заболевания. У всех больных переломы поясничного и грудного отделов позвоночника впервые были выявлены при рентгенологическом исследовании, которое проводилось в связи с выраженным болевым синдромом и затруднениями при движении. В дальнейшем диагноз подтверждался при проведении компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости, которая проводилась в соответствии с протоколом обследования больных, включаемых в ЛО.

Клинический случай №1. История болезни №46158. Больная Е., 42 года. В сентябре 2003 г. впервые госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение СОКБ №1. При поступлении обращало на себя внимание наличие желтухи, ксантелазм, пальпировалась увеличенная плотная печень (размеры по Курлову – 12/3 -10 - 9 см) и нижний полюс селезенки (длина – 13 см). С 2002 г. отмечала появление кожного зуда, усиливающегося в ночное время, слабости, сухости слизистых. При обследовании по месту жительства в 2003 г. выявлено увеличение печени и селезенки, повышение уровня билирубина до 76 мкмоль/л, АСТ до 56 е/л и АЛТ до 80 е/л, ГГТП до 160 е/л, увеличение СОЭ до 51 мм/ч. Выявлены умеренное повышение активности сывороточных аминотрансфераз (АСТ- 76 е/л и АЛТ – 84 е/л), ферментов холестаза (ГГТП-183 е/л, ЩФ–340 е/л), повышение уровня общего холестерина до 7,7ммоль/л. Отмечалось увеличение СОЭ до 45 мм/час, гиперпротеинемия – 86 г/л, гипер-γ-глобулинемия – 24 г/л, повышение уровня Ig G - 20 г/л и IgM - 7,2 г/л. Были обнаружены антимитохондриальные антитела (АМА) – 1:145. ОАМ – уд. вес 1010, рН 5.0, белок 0,048 г/л, сахар – отриц., эритроциты не обнаружены. ФГДС:

ВРВП II степени, дуоденит. УЗИ брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, диаметр портальной вены 12 мм, диаметр холедоха 4 мм, минимальный асцит – небольшое количество жидкости в области малого таза, селезенка 89 см². При морфологическом исследовании биоптата печени выявлены признаки поражения желчных протоков, типичные для первичного билиарного цирроза I-II стадии: полиморфизм, некоторая неравномерность и псевдомногоядерность эпителия желчных протоков, инфильтрация лимфоцитами, деструктивный холангит и дуктопения, слабая очаговая пролиферация желчных протоков. Распространенные ступенчатые некрозы, инфильтрация плазматическими клетками в воспалительном инфильтрате и наличие тяжелого септального фиброза. Был поставлен диагноз: первичный билиарный цирроз / аутоиммунный гепатит – перекрест с наличием внепеченочных проявлений (синдром Шегрена). Чайлд-Пью А (5 баллов). Портальная гипертензия (ВРВ пищевода II степени, асцит). Назначена медикаментозная терапия: урсодезоксихолиевая кислота 1000 мг в сутки и преднизолон 30 мг в сутки. На фоне проводимой терапии у больной наблюдалось постепенное снижение уровня трансаминаз до нормы (АСТ – 38 е/л, АЛТ – 41 е/л) и снижение уровня общего белка до 71 г/л и IgG -15 г/л. Через 6 месяцев доза преднизолона была снижена до поддерживающей - 7,5 мг/сут, которую больная принимала в течение 1,5 лет.

В феврале 2006 г. больная была госпитализирована вновь в связи с жалобами на снижение веса на 5 кг за 5 месяцев, асцит, отеки на нижних конечностях, усиление кожного зуда, выраженные боли в области поясницы, усиливающиеся при движении. При поступлении – желтуха, ксантомы, следы расчесов на коже, напряженный асцит, значительные отеки на голенях и стопах. Самостоятельно не передвигалась из-за выраженной боли в поясничном отделе позвоночника (передвигалась только на коляске), так же с трудом поворачивалась в кровати. Из анамнеза – менопауза последние 2 года. Выявлены изменения в общем анализе крови – гемоглобин – 98 г/л, тромбоциты – 77×10^9 /л, повышение общего билирубина – 303 мкмоль/л, АСТ

– 156 е/л и АЛТ – 88 е/л, ГГТП – 633 е/л, ЩФ – 589 е/л, гипопротеинемия – 59 г/л, Ig M - 6,2 г/л, МНО – 1,39, АМА – 1:67. ФГДС: ВРВП III степени. УЗИ брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, диаметр портальной вены 15 мм, селезенка 102 см², асцит. По данным рентгенографии позвоночника выявлены переломы тел 1-3 поясничных позвонков и 10-11 грудных позвонков. По данным КТ органов брюшной полости - асцит, край печени не ровный, размеры печени и селезенки увеличены, воротная вена 16 мм, переломы тел 11 грудного и 1, 2, 3 поясничных позвонков с клиновидным уменьшением высоты тел кпереди. Терапия: преднизолон был отменен, назначено - цефтриаксон 2 г внутривенно струйно 1 раз в день – 14 дней, Урсодезоксихоливая кислота 1000мг в сутки, лактулоза 30 мл в сутки, омепразол 20 мг в сутки, внутривенно – «Викасол» 4,0 мл, альбумин 10% - 200 мл в сутки. Решением консилиума было решено воздержаться от включения пациентки в лист ожидания трансплантации печени из-за развития тяжелого остеопороза, осложненного остеопоротическими переломами. Проведено эндоскопическое лигирование вен пищевода.

Диагноз: Первичный билиарный цирроз. Чайлд-Пью С (10 баллов). MELD – 17 баллов. Портальная гипертензия (ВРВ пищевода III степени, асцит, спленомегалия). Эндоскопическое лигирование вен пищевода. Коагулопатия. Глюкокортикоидный остеопороз (остеопоротические переломы тел 10-11 грудных и 1 – 3 поясничных позвонков).

В декабре 2006 г. больная в неотложном порядке госпитализирована в хирургический стационар по месту жительства в связи с развившимся кровотечением из варикозных вен пищевода, где была выполнена операция Пациоры, однако послеоперационный период осложнился усилением печеночной недостаточности, развитием печеночной комы, в связи с чем, наступила смерть.

Таким образом, как следует из приведенного клинического примера, больной, страдающей ПБЦ и аутоиммунным гепатитом (перекрестным синдромом) проводилась эффективная терапия глюкокортикостероидами, и в

дальнейшем, в связи с исчезновением аутоиммунного компонента, заболевание трансформировалось в изолированный ПБЦ с развитием выраженного остеопороза на фоне постоянно сохраняющегося синдрома холестаза и длительной терапии глюкокортикостероидами, осложненного остеопоротическими переломами позвоночника, ограничением подвижности больного. Данное осложнение послужило причиной отказа от включения больной в ЛО, несмотря на тяжесть ЦП.

Хронические заболевания легких не позволили включить в ЛО 10 больных (27,7%), из которых у 7 чел. (19,4%) был подтвержден диагноз хронической обструктивной болезни легких с явлениями дыхательной недостаточности 2-ой и более степени и у 3 больных (8,3%) бронхиальной астмы с частыми приступами удушья, требующей постоянной медикаментозной терапии. Больные с установленной хронической обструктивной болезнью легких предъявляли жалобы на кашель с мокротой и одышку. Диагноз ставился пульмонологом с учетом данных спирометрии и рентгенографии грудной клетки.

Еще 4 чел. (11,1%) не были включены в ЛО, так как страдали хронической почечной недостаточностью. Во всех случаях по данным анамнеза диагноз был поставлен еще до появления признаков ЦП и проявлялся хронической почечной недостаточностью (повышение в сыворотке крови уровня креатинина и стойкое снижение уровня клубочковой фильтрации).

Среди пациентов с туберкулезом легких - 5 чел. (1,4% от всех кандидатов на включение в ЛО) у троих процесс был выявлен впервые, и больным была начата специфическая терапия в специализированных учреждениях. Еще 2 чел. имели указания на туберкулез легких и проведение туберкулостатической терапии в анамнезе, однако при обследовании у них выявлялся процесс в фазе инфильтрации.

Шесть человек (1,6%) страдали тяжелым инсулинзависимым сахарным диабетом с частыми декомпенсациями, трудно поддающимися коррекции, явлениями нефропатии, полинейропатии, диабетической ретинопатии и энцефалопатии.

При выявлении в процессе обследования больного данных за тромбоз воротной вены, и/или селезеночной вены, и/или верхней мезентериальной вены, все пациенты консультировались сосудистым хирургом СОКБ №1 для решения вопроса о возможности проведения пересадки печени. У 9 чел. (2,47%) был выявлен распространенный тромбоз указанных вен, и эти пациенты не были включены в ЛО.

Выявление злокачественных опухолей и/или метастазов внепеченочной локализации послужило причиной отказа от включения в ЛО у 13 чел. (3,6%). Наиболее частой локализацией вновь выявленных злокачественных опухолей была толстая кишка - 4 чел. (30,8%), придатки матки - 2 чел. (15,4%), желудок - 3 чел. (23,1%), наличие атипических клеток в асцитической жидкости без выявления первичного очага - 3 чел. (23,1%), почка - 1 чел. (7,7%).

Слишком большую тяжесть печеночной недостаточности для включения в ЛО (англоязычный термин *too sick to be operated* [137, 120]) имели 19 чел. (5,2%). Другими словами, тяжесть состояния у них была таковой, что при пересадке печени данной группе больных риск летального исхода был столь высок, что проведение операции было не целесообразным. В табл. 29 приведены причины крайне тяжелого состояния этих пациентов. Как видно из табл. 29, наиболее частыми тяжелыми осложнениями у данной критически тяжелой группы больных ЦП были бактериальные инфекции, среди которых чаще всего диагностировалась пневмония (42,1%).

Причины крайне тяжелого состояния больных циррозом печени,
препятствующие их включению в лист ожидания

Причины тяжелого состояния больных		Число больных (n=19)	%
Бактериальная инфекция	спонтанный бактериальный перитонит	5 (26,3%)	36,8
	пневмония	8 (42,1%)	
	сепсис	5 (26,3%)	
Потребность в инотропной поддержке, САД менее 65 мм рт. ст.		8	42,1
Печеночная энцефалопатия III – IV степени		4	21,1

Спонтанный бактериальный перитонит и сепсис встречались с одинаковой частотой у 26,3% крайне тяжелых больных. Пациенты с печеночной энцефалопатией III – IV ст. составили 21,1%. Еще у 42,1% была отмечена нарастающая потребность в инотропной поддержке и среднее артериальное давление (САД) менее 65 мм рт. ст. на фоне гепаторенального синдрома 1-ого типа.

Таким образом, наиболее часто выявляемыми заболеваниями, препятствующими включению в ЛО потенциального реципиента, были алкоголизм и заболевания сердечно – сосудистой системы. Болезни других органов и систем (почек, нервной системы, легких и костно-суставной системы), как причина отказа от включения в ЛО занимали третье место. У части больных крайне тяжелое состояние пациентов не позволило включить их в ЛО. Кроме того, течение заболевания у этих больных сопровождалось инфекционными осложнениями.

4.2. Анализ листа ожидания пересадки печени с оценкой уровня по шкале MELD и классификации Чайлд-Пью при постановке в лист ожидания, среднего времени ожидания операции и причин выбывания из листа ожидания

ЛО трансплантации печени - это постоянно меняющийся регистр пациентов. Изменчивость его обусловлена крайней нестабильностью состояния больных по основному заболеванию, высокой смертностью в ЛО и появлением новых больных, отрицательной динамикой по сопутствующей патологии у пациентов, включенных ранее, и, вследствие этого, выбыванием их из ЛО.

Распределение больных, включенных в ЛО трансплантации печени, представлено на рис. 26. К концу наблюдения (на 1 января 2011 г.) из общего количества больных циррозом печени, включавшихся в ЛО за это время (n=196), в нем состояло 55 чел. (28,1%), которые после полного обследования по принятому протоколу не имели противопоказаний для операции. 75 чел. (38,3%) умерли после включения их в ЛО (74 чел. (98,7%) от осложнений ЦП и 1 чел. (1,3%) - от причин, не связанных с заболеванием печени).

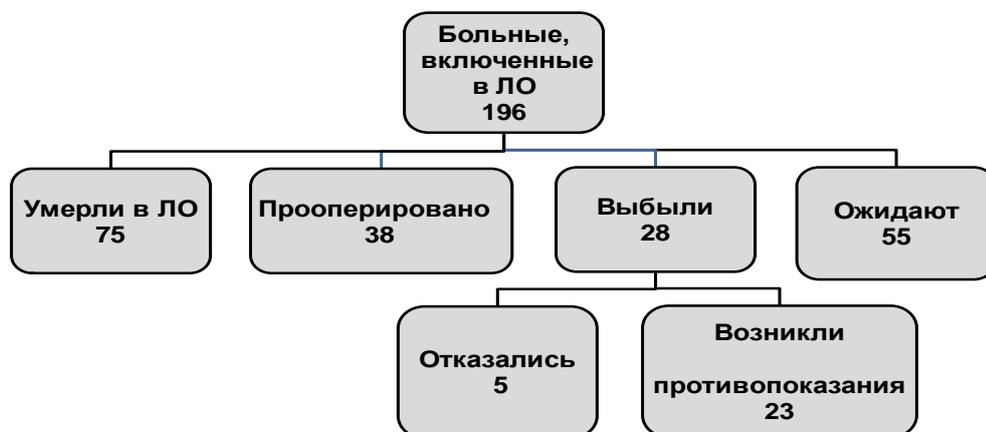


Рисунок 26. Распределение больных циррозом печени, включавшихся в лист ожидания трансплантации печени в 2005–2010 гг.

Пересадка печени была выполнена 38 больным (19,4%). Еще 28 чел. (14,3%) выбыли из ЛО по причине развития у них за период нахождения в ЛО осложнений или заболеваний, ставших противопоказанием для трансплантации.

Таблица 30

Соотношение числа мужчин и женщин в различных группах
листа ожидания трансплантации печени

Пол	Умершие в листе ожидания	Проведена транспланта- ция печени	Выбывшие из листа ожидания	Остались в листе ожидания
Мужчины (n=72)	30 (41,7%)	11 (15,3%)	11 (15,3%)	20 (27,8%)
Женщины (n=124)	45 (36,3%)	27 (21,8%)	17 (13,7%)	35 (28,2%)

Как следует из табл. 30, 124 чел. (63,3%) листа ожидания составили женщины, что соответствовало распределению в общей группе. Соотношение числа мужчин/женщин в каждой подгруппе ЛО также отражает преобладание женщин. Таким образом, лица обоего пола двигались в листе ожидания одинаково.

Как видно из рис. 27, существенного различия в показателе среднего возраста в группе умерших, выбывших, оперированных и оставшихся в листе ожидания не было выявлено ($p=0,65$), из чего следует, что возраст пациента при включении в ЛО не являлся фактором, определяющим движение больного в листе ожидания.

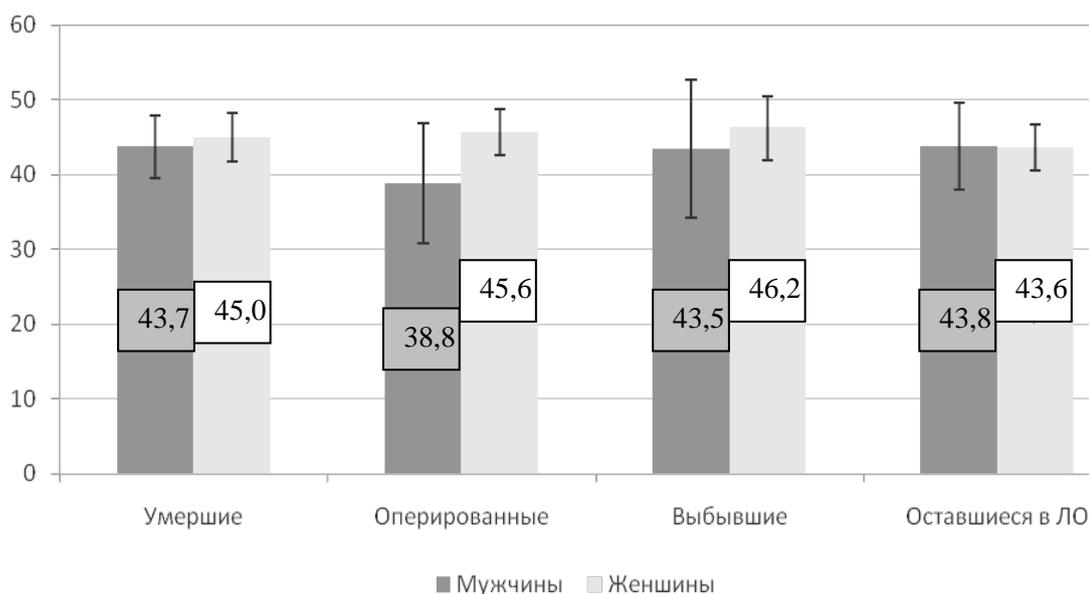


Рисунок 27. Возраст мужчин и женщин по группам при включении в лист ожидания трансплантации печени

На рис. 28 приведены средние значения переменной «время до события» во всех группах ЛО. Средние сроки пребывания в ЛО (время до события) были минимальными в подгруппе умерших пациентов (297,6; 95% ДИ: 231,4-363,7).

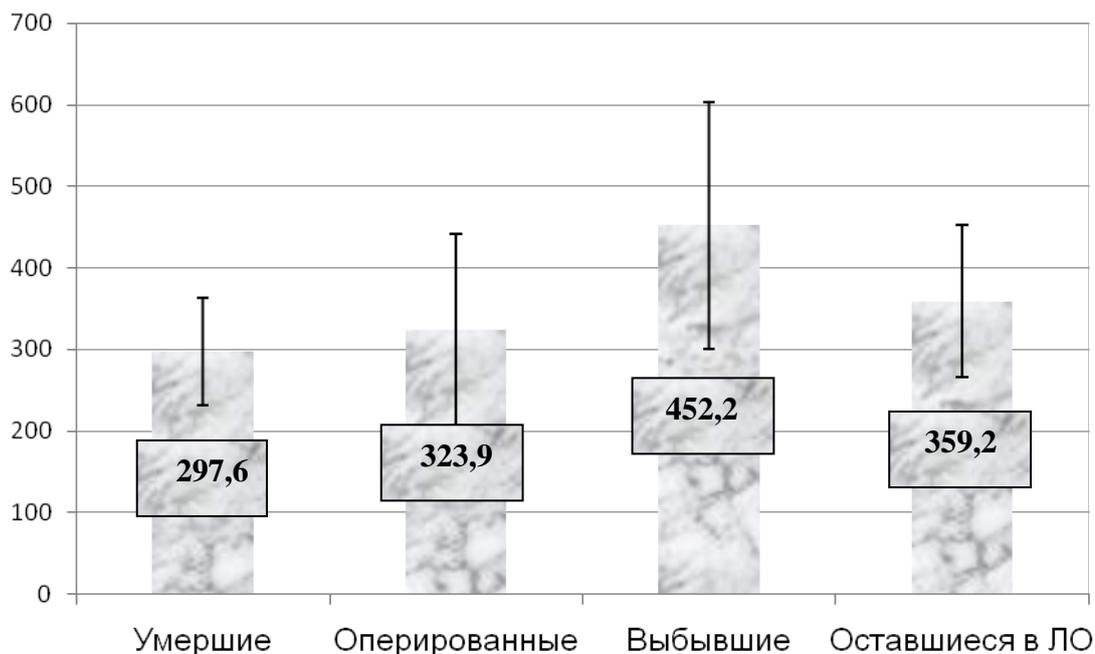


Рисунок 28. Среднее время, проведенное пациентами в листе ожидания трансплантации печени, до наступления события, (дни)

В свою очередь в группе выбывших больных продолжительность нахождения в ЛО была самой длительной ($452,2 \pm 390,2$ дня) ($p < 0,05$). Это говорит о том, что чем дольше пациент находится в ЛО, тем больше вероятность его выбытия из него в связи с развитием осложнений и заболеваний, препятствующих операции. Следовательно, определяющим моментом является обеспечение возможности своевременного проведения трансплантации всем нуждающимся пациентам.

На рис. 29 представлена выживаемость (%) в группе листа ожидания (включая умерших, выбывших и оставшихся), то есть были проанализированы данные для тех пациентов в ЛО, кому не была выполнена трансплантация. В данном случае событием являлась смерть пациента, цензурированием – выбытие пациента из ЛО.

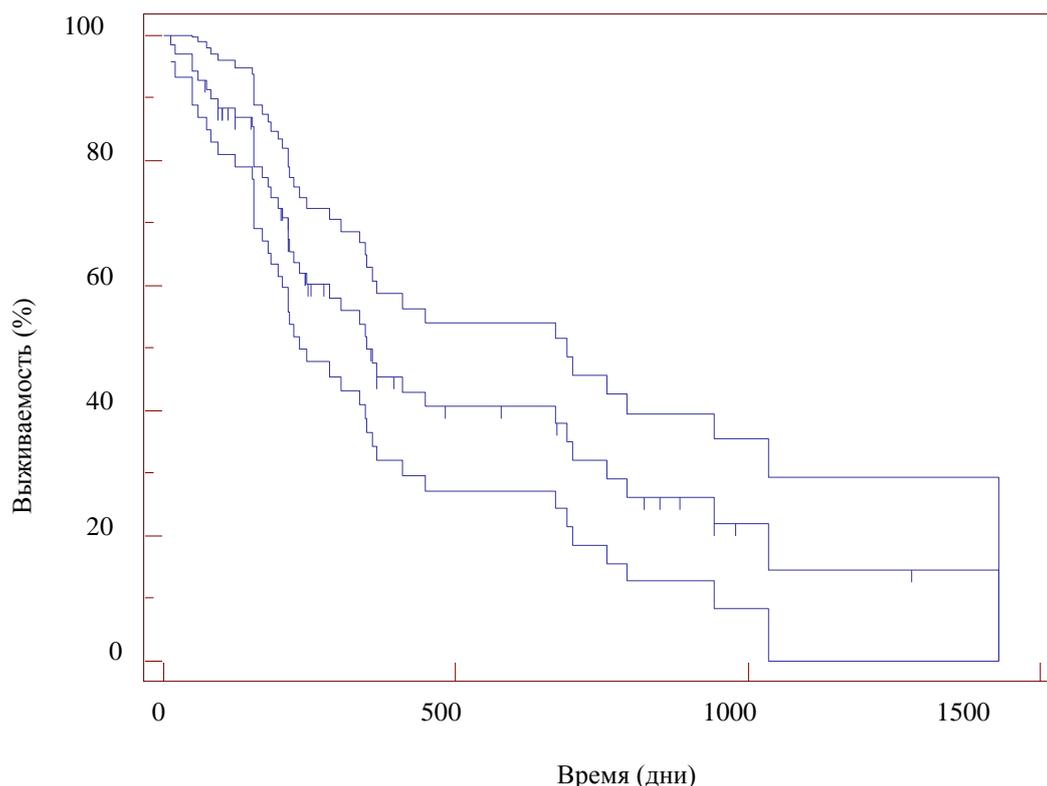


Рисунок 29. Выживаемость (%) в группе больных из листа ожидания, кому не была выполнена трансплантация печени

Примечание: Центральная линия – выживаемость, линии сверху и снизу - границы её 95% доверительного интервала. Событием в данном случае считается смерть пациента, цензурированием – выбытие из листа (представлены короткими вертикальными штрихами).

В вышеприведенном анализе (рис. 28) оценивалось среднее время наступления любого события, причем для анализа применялось простое арифметическое среднее. В анализе дожития для расчета выживаемости использовался множительный метод Каплана-Мейера, а событием считалась только смерть (остальные события считались цензузированием – то есть просто окончанием наблюдения за конкретным человеком, а не показателем, снижающим дожитие).

По данным анализа выживаемости (%) в группе больных из листа ожидания, кому не была выполнена трансплантация печени, отраженном на рис. 29, среднее время до наступления смерти, составляло 559,1 дней (95%ДИ: 422,3-694,1 дней). Медиана дожития (момент, к которому в ЛО остается лишь 50% выживших) составила 347,2 дней (95%ДИ: 240,3-453,0 дней). Таким образом, проведение операции трансплантации печени в объеме, проводимом в СОКБ№1, оказывает существенное влияние на продолжительность периода пребывания больного в ЛО.

При оценке тяжести цирроза печени у пациентов в ЛО по шкале MELD и по классификации Чайлд-Пью также подтверждается тот факт, что больные в группе умерших были наиболее тяжелым контингентом при включении в лист ожидания с максимальным показателем среднего балла по MELD - $23,8 \pm 6,5$ ($p < 0,05$). Различия в группах по Чайлд-Пью были не достоверны ($p > 0,05$) (рис. 30). Следовательно, пациенты с более высоким показателем по шкале MELD должны иметь приоритет при выборе реципиента для пересадки печени.

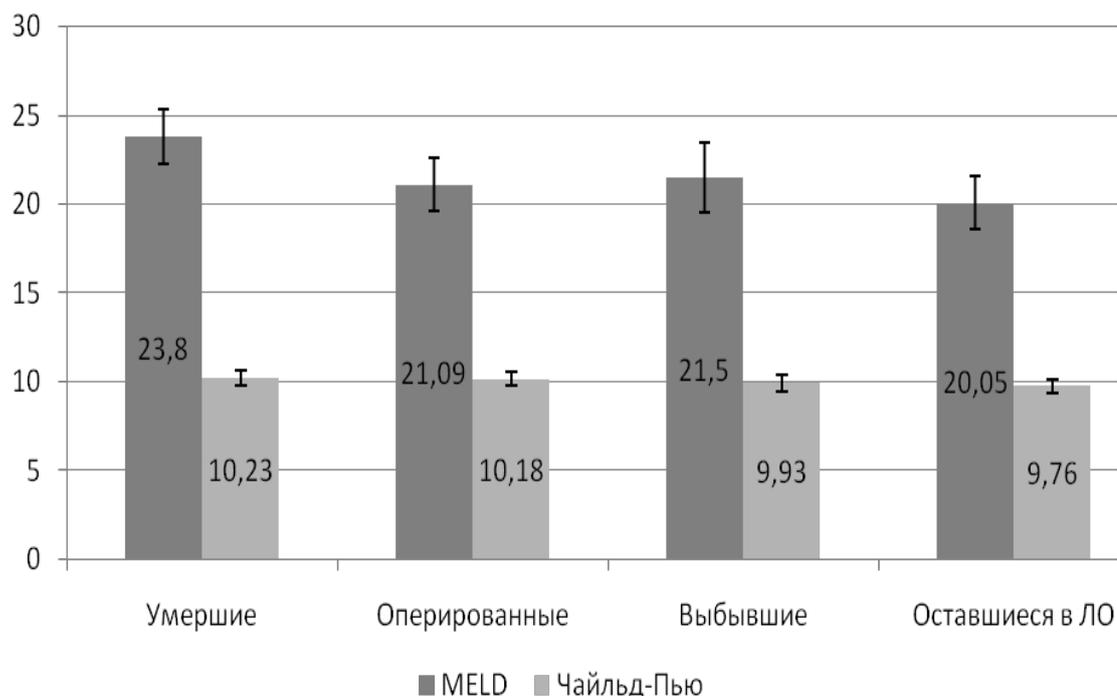


Рисунок 30. Значения MELD и Чайлд-Пью при включении в лист ожидания трансплантации печени

С другой стороны, выбывание больных из ЛО чаще было обусловлено не прогрессированием степени декомпенсации цирроза по шкале MELD и классификации Чайлд-Пью, а осложнениями ЦП, возникновение которых не всегда отражается на показателях данных классификаций, либо прогрессированием различных сопутствующих заболеваний. Поэтому значение показателей MELD и Чайлд-Пью в группе выбывших было достоверно меньше, чем в группе умерших ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно), и не отличалось от значений в остальных группах.

Сравнение долей этиологических форм ЦП в группе больных, которые были включены в ЛО (196 чел.), и в общей группе больных ЦП, поступавших в отделение гастроэнтерологии СОКБ №1 с 2005 по 2010 гг. ($n=1220$), представлено на рис. 31.

Был проведен биномиальный тест для каждой этиологической категории в листе ожидания в сравнении со значением в общей группе больных ЦП. В результате оказалось, что в листе ожидания доля ЦП в исходе HCV инфекции и

криптогенного цирроза была больше ($p < 0,01$). Доля холестатистического ЦП была достоверно больше в общей группе ЦП ($p < 0,01$). Различий долей больных циррозом в исходе HBV, HBV+HDV инфекций и пациентов с другими причинами ЦП в группах не было ($p > 0,05$). Что касается алкогольной и алкогольной+HCV этиологии заболевания, то эти пациенты в ЛО не включались в соответствии с принятыми противопоказаниями к включению в ЛО, а среди пациентов с ЦП в исходе HCV+HBV инфекции общей группы ЦП не было никого с показаниями для пересадки печени.

Таким образом, пациенты с ЦП в исходе HCV инфекции и с криптогенным ЦП чаще включались в ЛО в сравнении с другими этиологиями цирроза (рис. 31).

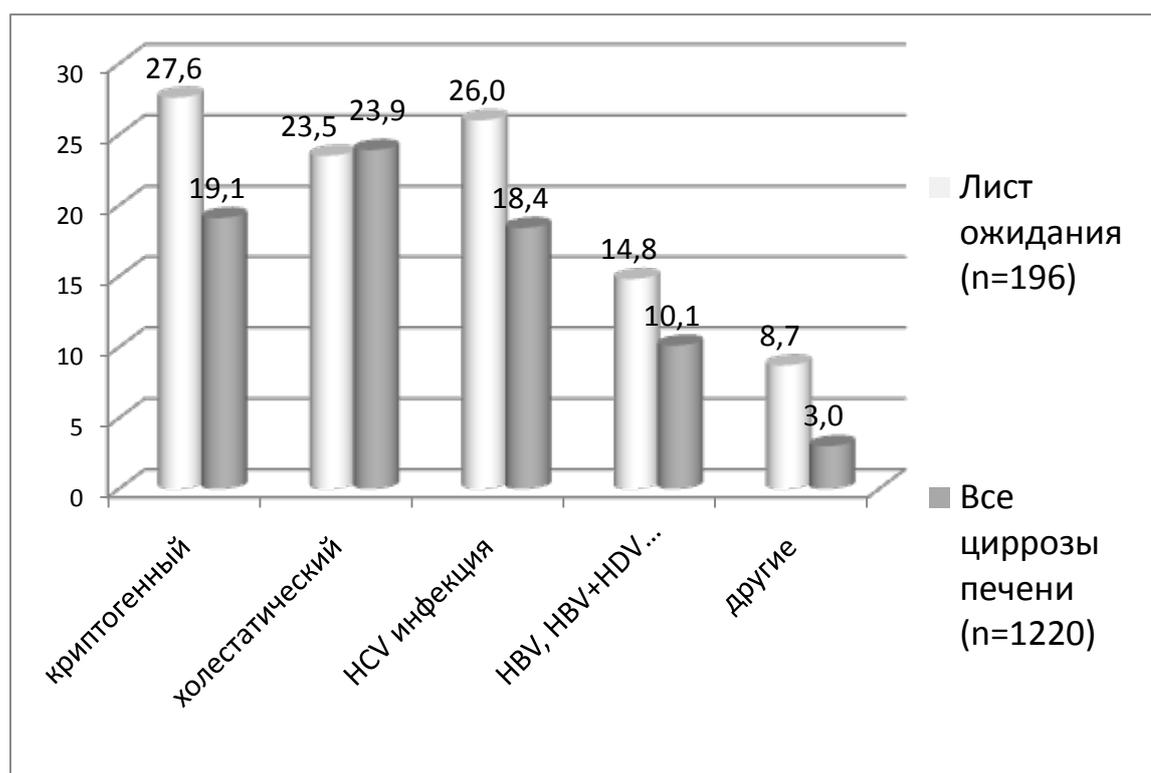


Рисунок 31. Сравнение этиологических форм цирроза печени в группе больных, которые включались в лист ожидания (196 чел.), и в группе всех больных циррозом, поступавших в отделение гастроэнтерологии СОКБ №1 с 2005 по 2010 гг. (n=1220) (%)

Сравнение долей этиологических форм ЦП в группе больных, которые были включены в ЛО (196 чел.), и в группе пациентов с ЦП, не имеющих показаний для трансплантации (n=602) показано на рис.32. Проведенное сравнение показало, что различия по этиологии были статистически достоверны с преобладанием в ЛО больных с криптогенной, HBV, HBV+HDV, HCV и другими этиологиями ЦП (p=0,01).

Доля больных с холестатическим ЦП достоверно была больше в группе больных, не имеющих показаний для трансплантации (p=0,01). Таким образом, больные холестатическим циррозом реже включались ЛО и чаще не имели показаний для пересадки печени.

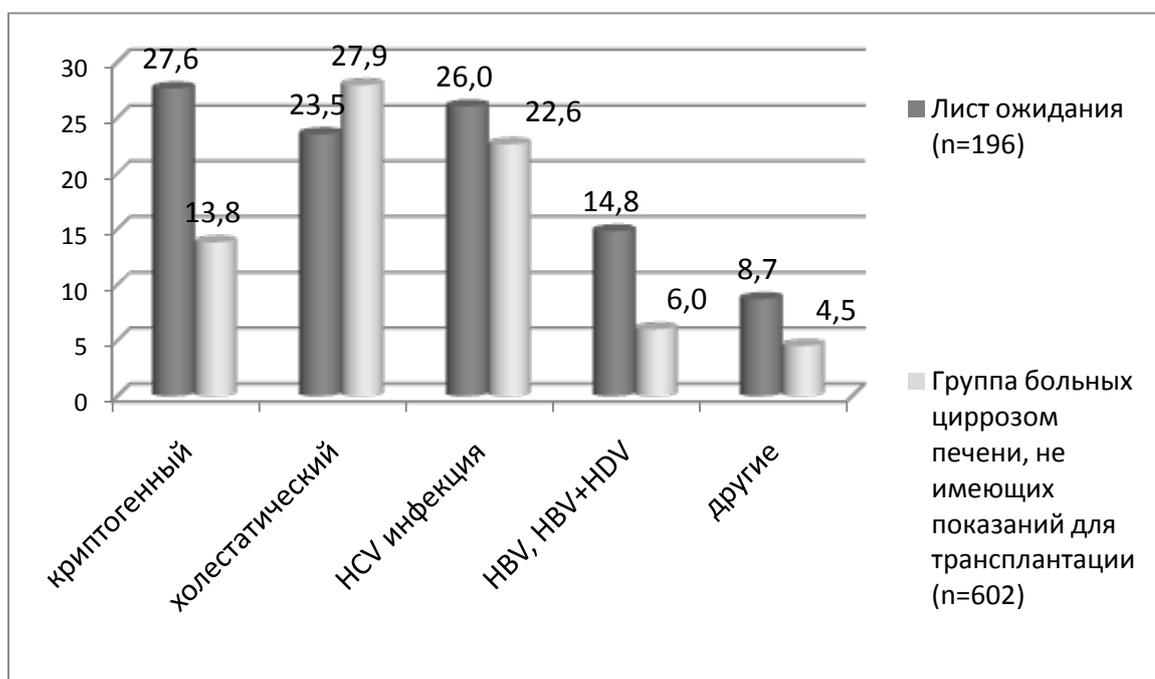


Рисунок 32. Сравнение этиологических форм цирроза печени в группе больных, которые были включены в лист ожидания (196 чел.), и в группе больных циррозом, не имевших показаний для трансплантации (n=602) (%)

Таким образом, при сравнении этиологических факторов ЦП в листе ожидания с общей группой ЦП, а так же с группой больных ЦП, не имевших показаний для ее трансплантации, оказалось, что пациенты с вирусной этиологией заболевания (HCV, HBV, HBV+HDV) и криптогенным циррозом чаще включались в ЛО. Доля больных холестатическим циррозом оказалась

достоверно больше в общей группе ЦП и в группе больных ЦП, не имевших показаний для пересадки печени, что является косвенным доказательством более длительного и медленного прогрессирования ЦП данной этиологии.

Распределение этиологических факторов в подгруппах листа ожидания представлено в табл. 31. В группе умерших ведущими были три этиологических фактора в равной степени (HCV инфекция, холестатический и криптогенный циррозы) – 25,3%. Эти же этиологические факторы были основными среди прооперированных больных. Среди выбывших большую часть составили больные циррозом в исходе HCV инфекции (32,1%) и криптогенным циррозом (25%) ($p < 0,05$).

Таблица 31

Распределение этиологических факторов в подгруппах листа ожидания
(n=196)

Этиология	Умершие в ЛО	Оперированные	Выбывшие из ЛО	Остались в ЛО	p
HCV	19 (25,3%)	10 (26,3%)	9 (32,1%)	13 (23,6%)	0,87
HBV+HDV, HBV	9 (12,0%)	5 (13,2%)	2 (7,1%)	13 (23,6%)	0,15
Холестати- ческие	19 (25,3%)	10 (26,3%)	5 (17,9%)	12 (21,8%)	0,83
Криптоген- ные	19 (25,3%)	13 (34,2%)	7 (25,0%)	15 (27,3%)	0,77
Другая причина	9 (12,0%)	0 (0%)	5 (17,9%)	3 (5,5%)	0,04
Всего	75	38	28	56	

p- между всеми группами ЛО

В подгруппе больных, ожидающих операцию, этиологические факторы распределились равномерно, за исключением других (более редких) причин цирроза. Вместе с тем, по этиологическому фактору в различных подгруппах ЛО достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$), за исключением группы «другая причина» (включавшая пациентов с редкими заболеваниями: болезнью Коновалова Вильсона, гемохроматозом, болезнью Гоше, первичным тромбозом воротной вены, врожденной гипоплазией воротной вены, альвеококкозом), где группа оперированных существенно отличалась от выбывших ($p = 0,04$), в связи с тем, что ни один больной с этой редкой этиологией заболевания оперирован не был.

Из всех пациентов, включенных в ЛО, умерло 75 чел. (38,3%). Средний возраст этой группы больных составил $44,5 \pm 10,9$ лет (95% ДИ: 41,9-47,0) (минимум 20, максимум 60 лет), из них женщины – 45 чел. (60%) и мужчины – 30 чел. (40%).

Причины смерти приведены на рис. 33, где показано, что наиболее частой из них являлось присоединение терминальной печеночной недостаточности с развитием печеночной комы - 34 чел. (45,3%) и кровотечение из ВРВП пищевода/желудка и как следствие портальной гастропатии - 38 чел. (50,7%). Развитие тромбоза мезентериальных сосудов в двух случаях, безусловно, явилось следствием основного заболевания (ЦП) в условиях тяжелой коагулопатии. Летальный исход у одного больного от острого нарушения мозгового кровообращения был расценен как не связанный с заболеванием печени.

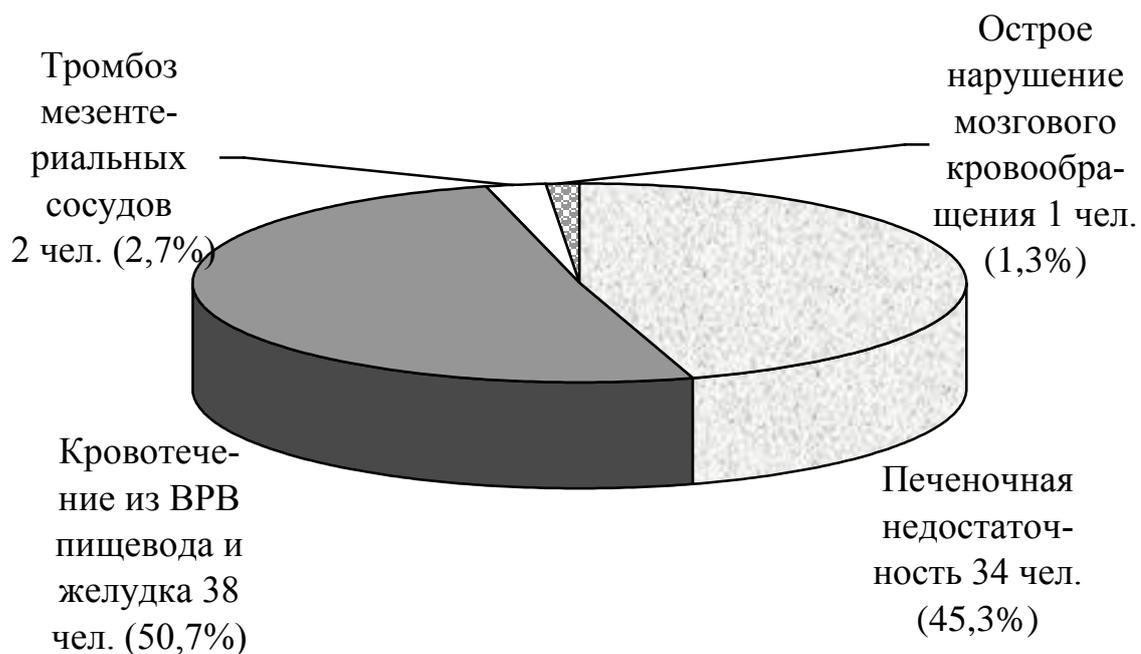


Рисунок 33. Причины летальных исходов у пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени (75 чел.)

У всех пациентов, умерших в ЛО, развились внезапные быстро прогрессирующие фатальные осложнения ЦП. Смерть 62 больных (82,7%) произошла по месту жительства (дома или в стационаре). Оставшиеся 13 чел. (17,3%) умерли в СОКБ №1, из которых от внезапного повторного кровотечения из ВРВП - 9 чел. (69,2%) и от быстро развившейся печеночной комы – 4 чел (30,8%).

Сравнение степени тяжести проявлений портальной гипертензии и её осложнений в различных группах ЛО приведено на рис. 34.

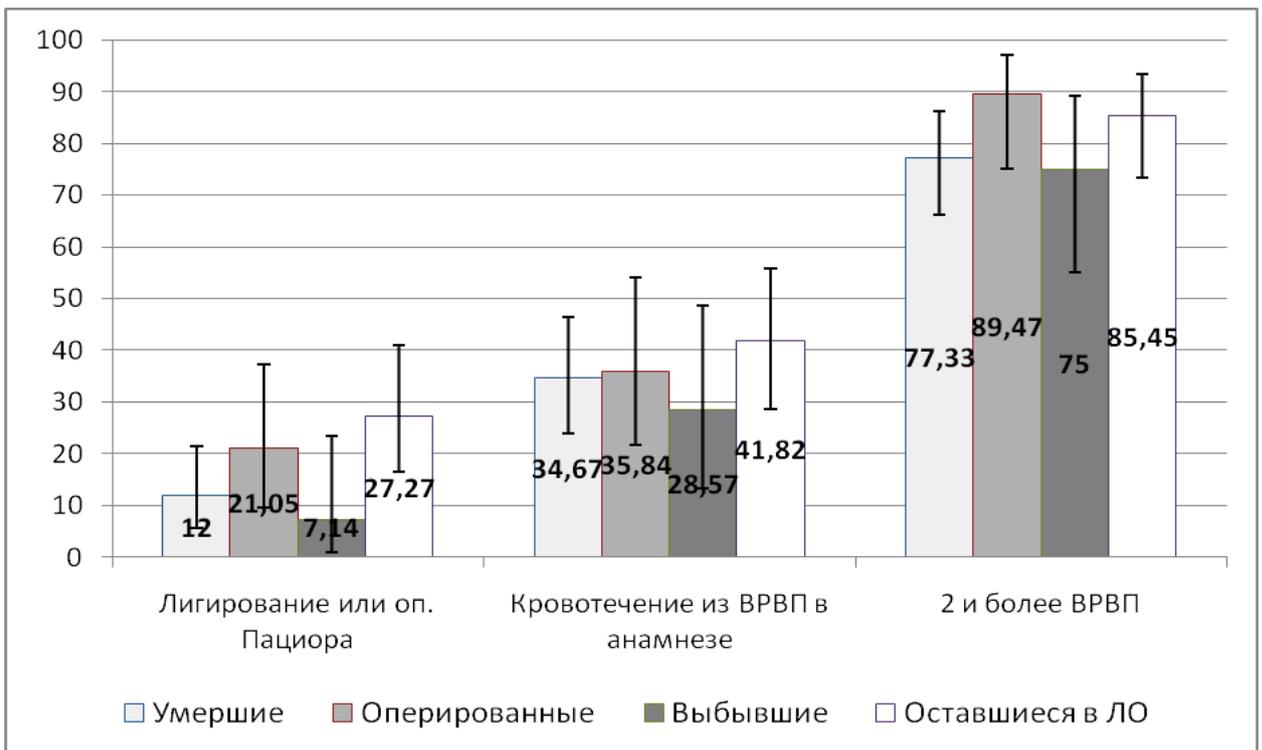


Рисунок 34. Сравнение тяжести проявлений портальной гипертензии в различных подгруппах листа ожидания (% от числа больных в подгруппах)
Примечание: ЛО – лист ожидания, ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода, оп. Пациора – операция Пациора

В целом, у 81,8% пациентов, включенных в ЛО, были выявлены ВРВ пищевода и/или желудка II и более степени. Интересно, что в группе больных, оставшихся в ЛО, доля пациентов, перенесших операцию Пациоры или эндоскопическое лигирование по поводу кровотечения из ВРВП пищевода, была выше в сравнении с другими группами (27,3%). С другой стороны, среди пациентов, выбывших из ЛО, доля таких больных была меньше (7,1%, $p < 0,05$). Этот факт косвенно подтверждает эффективность данных методик в отношении сохранения жизни пациентам с ЦП и возможности продления их пребывания в ЛО при использовании данных методик лечения портальной гипертензии.

Следующая группа ЛО, включавшая выбывших пациентов, состояла из 28 чел. из которых 17 чел. (60,7%), были женщины, средний возраст - $45,1 \pm 10,6$ лет.

Причины выбывания пациентов из листа ожидания
трансплантации печени (n=28)

Причина выбывания	Число больных, %
Выявление туберкулёза легких	2 (1,0%)
Выявление злокачественной опухоли другой локализации	5 (2,6%)
Метастазирование опухоли печени в другие органы	3 (1,5%)
Прогрессирование тромбоза воротной и селезеночных вен с вовлечением других сосудов	5 (2,6%)
Отказ больного от операции	5 (2,6%)
Развитие слишком большой тяжести печеночной недостаточности (too sick to be operated)	7 (3,6%)
Большое распространение альвеококка с вовлечением нижней полой вены, диафрагмы и сердца	1 (0,5%)

Причиной выбывания из ЛО у 7 больных (25,0% от числа выбывших) было развитие слишком большой степени декомпенсации, при оценке все они имели MELD более 32 баллов. Эти пациенты имели быстрое прогрессирование терминальной печеночной недостаточности за время их нахождения в ЛО. Тяжесть состояния больных во всех случаях усугублялась присоединением сепсиса, тяжёлой коагулопатией, гепаторенальным синдромом (табл. 32). У 2 чел.(1%), ранее включенных в ЛО, в процессе наблюдения и повторных госпитализаций, был впервые выявлен туберкулёз легких по данным компьютерной томографии грудной клетки, что послужило причиной выбывания больных из ЛО. Эти больные были взяты на противотуберкулёзную терапию в условиях специализированного учреждения. Вновь выявленные злокачественные опухоли с внепеченочной локализацией послужили причиной выбывания у 5 чел. (2,5%). Среди них у 3 чел. была обнаружена аденокарцинома толстой кишки, 1 чел. – лимфосаркома средостения и 1 чел. – аденокарцинома желудка. У 7 больных

(3,6% от всех пациентов, включавшихся в ЛО), произошло дальнейшее прогрессирование заболевания, и развитие осложнений, являющихся противопоказанием для трансплантации печени. Тяжелыми осложнениями у данной критически тяжелой группы больных были бактериальные инфекции (у 3 чел. пневмония, у 1 чел. спонтанный бактериальный перитонит и сепсис). У 2 пациентов развилась печеночная энцефалопатия III – IV степени. Еще у 2 чел. наблюдалось появление нестабильной гемодинамики и нарастающая потребность в инотропной поддержке со САД менее 65 мм рт. ст. на фоне гепаторенального синдрома 1-ого типа.

Число операций по пересадке печени в Свердловской областной клинической больнице №1 и число больных, находящихся в ЛО, приведены на рис. 35.

Как следует из рис. 35, число больных, нуждающихся в пересадке печени, значительно превышало число выполненных операций.

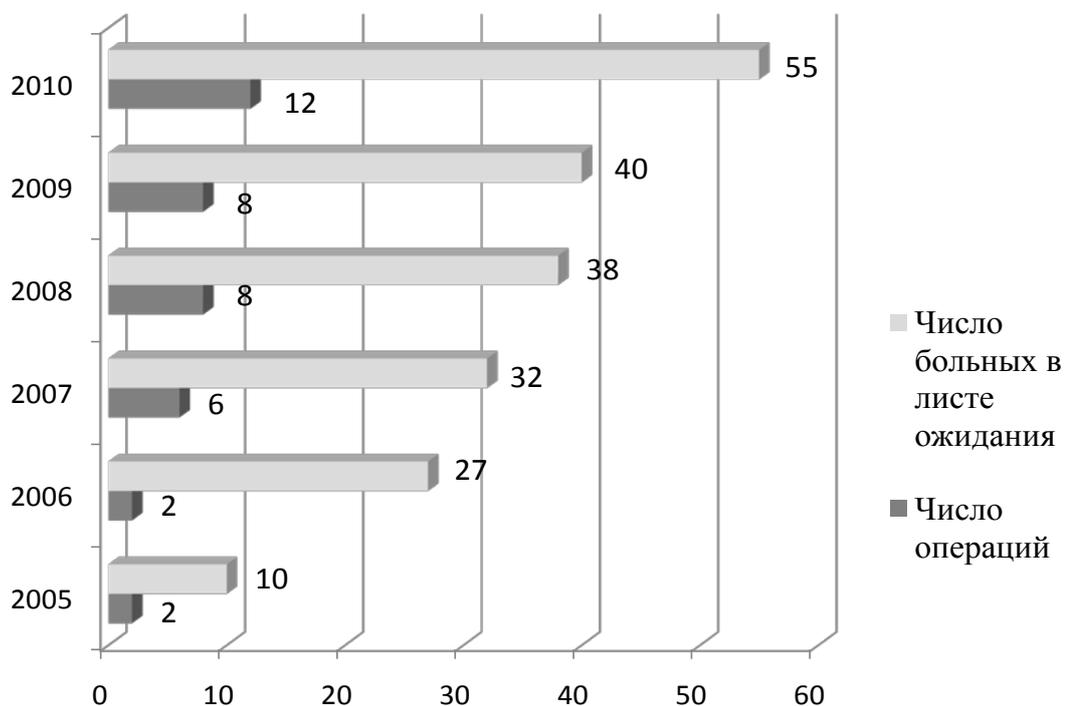


Рисунок 35. Число трупных трансплантаций печени в Свердловской областной клинической больнице №1 и число больных, находящихся в ЛО, за период 2005-2010 гг.

Для расчета потребности в трансплантации печени в Свердловской области было взято число больных, находящихся в ЛО на начало 2011 г. (55 чел.), и численность взрослого населения области (3 582 000 чел.). При расчете потребности в операциях на 1 млн. населения в год получилось:

$$55 \text{ чел.} : 3,6 \text{ млн. чел.} = 15,3 \text{ операций/год на 1 млн. взрослого населения}$$

(в настоящее время выполняется
3,3 операций/год на 1 млн. взрослого населения)

Таким образом, во всех подгруппах ЛО среди умерших, прооперированных, выбывших и ожидающих операцию не было выявлено каких-либо особенностей по возрастному - половому составу. Средние сроки пребывания в ЛО или времени до события были минимальными в группе умерших пациентов (297,6 дней), что подтверждает тот факт, что там находились наиболее тяжелые больные. При оценке тяжести ЦП у пациентов в ЛО по шкале MELD больные в группе умерших были наиболее тяжелым контингентом с максимальным показателем среднего балла - 23,8. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что пациенты с максимальным уровнем MELD должны оперироваться в первую очередь, независимо от продолжительности их нахождения в листе ожидания.

По этиологической форме ЦП самую большую долю среди пациентов, включенных в ЛО, составили больные с вирусной этиологией цирроза – 40,8%. Среди них лидирующую роль играл HCV ассоциированный цирроз (26%), что отражает структуру ЦП в общей группе больных, включенных в исследование.

Самыми частыми причинами смерти в ЛО были терминальная печеночная недостаточность с развитием печеночной комы (45,3%) и кровотечение из ВРВП пищевода/желудка (50,7%). Наиболее частыми причинами выбывания больных из ЛО было развитие слишком большой степени декомпенсации заболевания (25,0% из всех выбывших) и

присоединение заболеваний, являющихся противопоказанием для операции. Число выполняемых трансплантаций печени на территории Свердловской области недостаточно.

4. 3. Прогностически значимые факторы риска смерти в листе ожидания трансплантации печени и возможности их использования в клинической практике

С целью определения наиболее важных факторов риска смерти для пациентов, имеющих показания для пересадки печени и включенных в ЛО, было проведено сравнение двух самых крупных групп – умерших и оставшихся в ЛО. Группа оперированных больных и выбывших из ЛО представляют для анализа факторов риска существенное смещение. Операция представляла собой вмешательство, проводимое при условии совместимости органа по группе крови и антропометрическим данным, а выбытие также обусловлено неслучайным фактором, а целенаправленным мониторингом больного, находящегося в ЛО.

Данный мониторинг направлен не только на оценку пациента по динамике степени декомпенсации ЦП, но и на выявление у него возникших вновь или появлении осложнений имевшихся ранее заболеваний, которые могут стать препятствием к ОТП. В связи с этим было проведено сравнение групп, подходящих для «чистого» анализа дожития, в которых выбытие (цензурирование) наблюдений происходило случайным образом. В данном случае, случайным являлось время вхождения в ЛО, поскольку все пациенты включались в разное время и наблюдались до 1 января 2011 г. Результаты сравнения приведены в табл. 33.

Как следует из табл. 33, при сравнении исходных количественных показателей групп умерших и оставшихся в ЛО, было выявлено статистически значимые различия по уровню билирубина, МНО и креатинина, которые были выше у умерших пациентов ($p < 0,01$). Кроме того,

существенными оказались и различия в исходном уровне альбумина и тромбоцитов, которые оказались значимо ниже в группе умерших больных ($p < 0,01$).

Более высокий исходный уровень лейкоцитов у умерших в сравнении с группой оставшихся в ЛО ($p < 0,01$) был обусловлен более тяжелой степенью некровоспалительных процессов в печени. Достоверными были и различия в тяжести исходного состояния больных по MELD ($p < 0,01$) и по Чайлд-Пью ($p = 0,01$) с более тяжелым исходным состоянием в группе умерших.

Таблица 33

Сравнение количественных показателей групп умерших и оставшихся
в листе ожидания на момент включения

Показатель	Умершие в ЛО (n=75)	Остались в ЛО (n=55)	p
Мужчины	30 (40,0%)	20 (36,4%)	0,72
Женщины	45 (60,0%)	35 (63,6%)	
Возраст при включении	44,9±1,3	43,7±1,4	0,61
Натрий сыворотки крови	n=62 133,8±0,9	n=55 136,4±0,5	0,06
Креатинин	n=65 116,4±7,1	n=55 81,5±4,2	<0,01
Билирубин	n=69 228,7±19,2	n=55 118,7±17,5	<0,01
МНО	n=66 1,9±0,1	n=55 1,5±0,1	<0,01
MELD	n=74 23,8±0,8	n=55 18,6±0,7	<0,01
Альбумин	n=63 28,7±0,5	n=55 32,3±0,8	0,01
Тромбоциты	n=66 85,7±7,6	n=55 112,2±15,8	<0,01
Лейкоциты	n=62 6,3±0,5	n=55 3,8±0,2	<0,01
Чайлд-Пью	n=75 10,2±0,2	n=55 9,4±0,2	0,01

Как следует из табл. 34, при сравнении качественных показателей групп умерших и оставшихся в ЛО было выявлено статистически значимые различия по исходному числу больных, перенесших эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода или операцию Пациора в анамнезе, которых в группе оставшихся было существенно больше, что подтверждает эффективность данных методик в отношении профилактики смерти от кровотечения из ВРВ пищевода/желудка при портальной гипертензии ($p=0,04$).

Таблица 34

Сравнение качественных показателей групп умерших и оставшихся в листе ожидания на момент включения

Показатель	Умершие в ЛО	Остались в ЛО	p
Печеночная энцефалопатия	42 (56,0%)	23 (41,8%)	0,16
Лигирование или операция Пациора	9 (12,0%)	15 (27,3%)	0,04
Кровотечение из ВРВП в анамнезе	26 (34,7%)	23 (41,8%)	0,47
ВРВП 2 и более степени	58 (77,3%)	47 (85,5%)	0,27
Гепатоцеллюлярная карцинома	10 (13,3%)	4 (7,3%)	0,39
Асцит	64 (85,3%)	38 (69,1%)	0,03
Сахарный диабет	8 (10,7%)	5 (9,1%)	0,99
МАРС	6 (8,0%)	0 (0%)	0,04
Тромбоз воротной вены	8 (10,7%)	7 (12,7%)	0,79

Исходное наличие асцита, как проявления выраженной портальной гипертензии, в группе умерших пациентов встречалось достоверно чаще, чем в группе оставшихся ($p=0,03$) (табл. 34). Число больных, которым

проводилась МАРС терапия, среди умерших было существенно выше, чем среди оставшихся в ЛО ($p=0,04$).

Для учета влияния МАРС терапии на смертность, принимая во внимание исходный дисбаланс групп по степени тяжести, была проведена оценка с помощью многофакторной логистической регрессии, в которой зависимой переменной являлась смерть в ЛО (да/нет), а факторами – проведение МАРС-терапии и показатели степени тяжести цирроза (балл по Чайльд-Пью и по MELD на момент включения). Регрессионный анализ показал, что выявленные различия по частоте проведения МАРС-терапии полностью объясняются более тяжелым состоянием пациентов, и единственным статистически значимым показателем, из изученных в многофакторном анализе, оказался балл по MELD при включении ($p=0,01$; ОШ = 1,14 (95%ДИ: 1,1-1,2), из чего следует, что данный вид лечения получали наиболее тяжелые пациенты.

С другой стороны, ни развитие гепатоцеллюлярной карциномы, ни сахарный диабет, ни наличие тромбоза воротной вены не оказалось существенно значимым при сравнении групп умерших и оставшихся в ЛО ($p>0,05$).

С целью учета факторов, влияющих на выживаемость в ЛО, был проведен многофакторный анализ дожития – регрессия пропорционального риска по Коксу.

В качестве ковариат были выбраны исходные лабораторные данные, данные анамнеза на момент включения в ЛО и расчетный балл по MELD и Чайлд-Пью на момент включения в исследование. Ковариаты включались в модель последовательным методом на основании значения отношения правдоподобия, в результате чего осталось три значимых фактора, остальные были признаны незначимыми. Зависимой переменной был исход – умер или остался в листе ожидания

Фактором времени было количество дней, проведенных в ЛО до момента смерти либо окончания наблюдения.

Для всех значимых факторов было рассчитано отношение опасности (ОО). $ОО > 1$ свидетельствует о том, что фактор значимо ухудшает прогноз (шансы для выживания). В итоговую модель вошли следующие значимые факторы (табл. 35):

Таблица 35

Значимые факторы, влияющие на выживаемость в ЛО, вошедшие в итоговую модель пропорционального риска

Показатель	Коэф. В	Ошибка коэф. В	p	ОО (95% ДИ)
Креатинин при включении	0,012	0,003	<0,0001	1,01 (1,01-1,02)
МНО при включении	1,45	0,282	<0,0001	4,28 (2,46-7,45)
Возраст	0,036	0,013	0,005	1,04 (1,01-1,06)

Таким образом, на основании данных модели пропорционального риска Кокса можно сказать, что на выживаемость в листе ожидания наибольшее влияние оказывает уровень МНО при включении в ЛО, также имеют статистически значимое влияние исходный уровень креатинина и возраст.

С целью повышения наглядности модели пропорционального риска Кокса исходные количественные параметры были заменены качественными показателями. Для нижеприведенных показателей точка разделения (пороговое значение) было выбрано методом характеристической кривой – точка должна была обладать максимальным значением диагностической эффективности (сумма чувствительности и специфичности):

Креатинин при включении более 89 мкмоль/л.

МНО при включении более 1,57.

Возраст при включении более 42 лет.

Анализ был проведен по методике, аналогичной описанной выше, с учетом того, что новые факторы имеют категориальную, а не количественную природу. В ходе анализа было выявлено, что показатель «креатинин при включении > 89 мкмоль/л» самостоятельного значения для анализа не имеет.

Таблица 36

Итоговая модель прогнозирования исхода цирроза печени

Показатель	Коэф. В	Ошибка коэф. В	р	ОО (95%ДИ)
МНО при включении более 1,57	1,333	0,278	$<0,0001$	3,79 (2,20-6,54)
Возраст более 42 лет	0,662	0,277	0,017	1,94 (1,13-3,33)

Таким образом, основными независимыми факторами, ухудшающими прогноз выживания пациентов в ЛО, являются возраст старше 42 (рис. 36) и уровень МНО больше 1,57 (рис. 37), причем МНО имеет значительное большее влияние, нежели возраст.

Согласно информации, представленной на рис. 37, у пациентов в ЛО с уровнем МНО больше 1,57 шансы на дожитие значительно снижаются уже с первых дней пребывания в ЛО и остаются сниженными на 30-40% в течение всего изученного периода ожидания. Данный показатель наиболее точно дает информацию о степени коагулопатии, как отражении выраженности декомпенсации необратимого печеночного процесса при циррозе печени. Этот факт должен приниматься во внимание при отборе больных для оперативного вмешательства наряду с другими принятыми показателями.

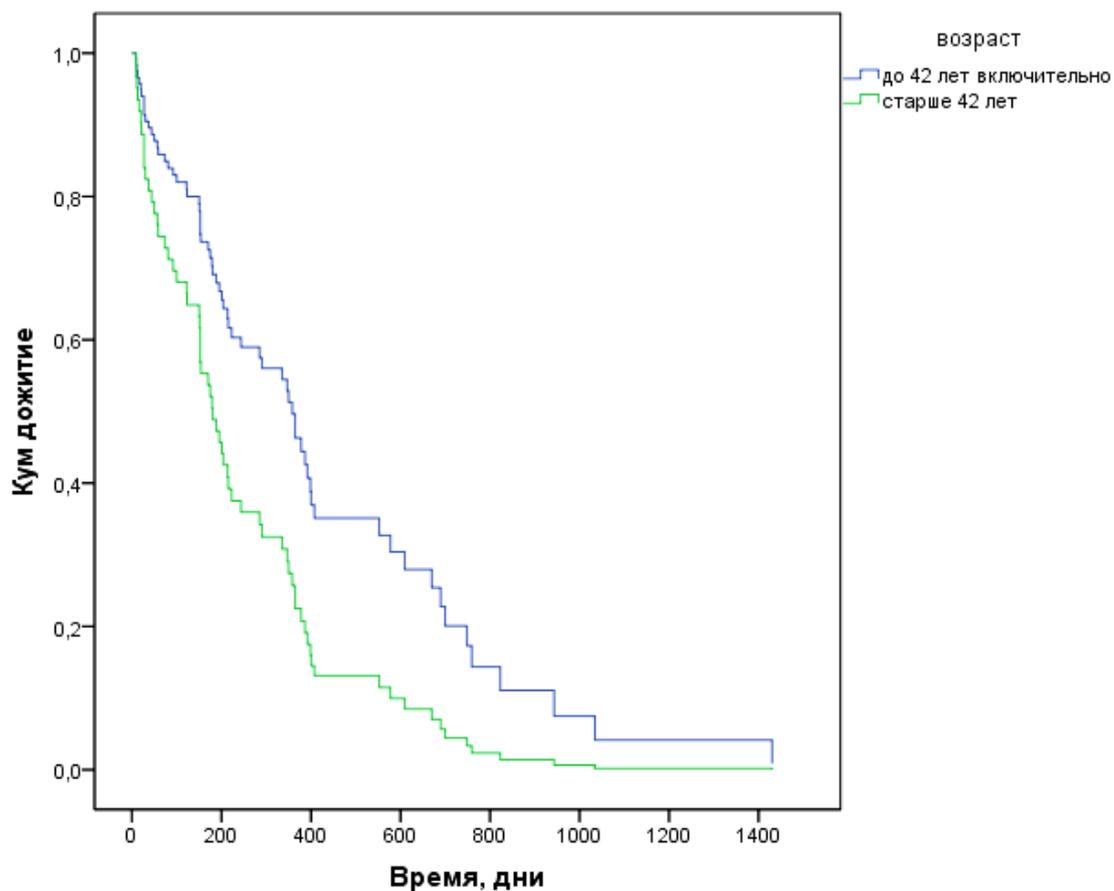


Рисунок 36. График дожития для фактора «возраст» после учета влияния фактора «МНО»

Следует особо отметить, что исходно возраст в группах не отличался (находясь на уровне 44 года как в группе выживших, так и в группе умерших), то есть возраст как фактор оказывал свое влияние со временем (в первую очередь умирали самые старшие представители выборки), что и было выявлено анализом выживаемости. Однако при этом практическое значение возраста при расчете риска ограничено в связи с тем, что исходно отличий по возрасту не выявлено.

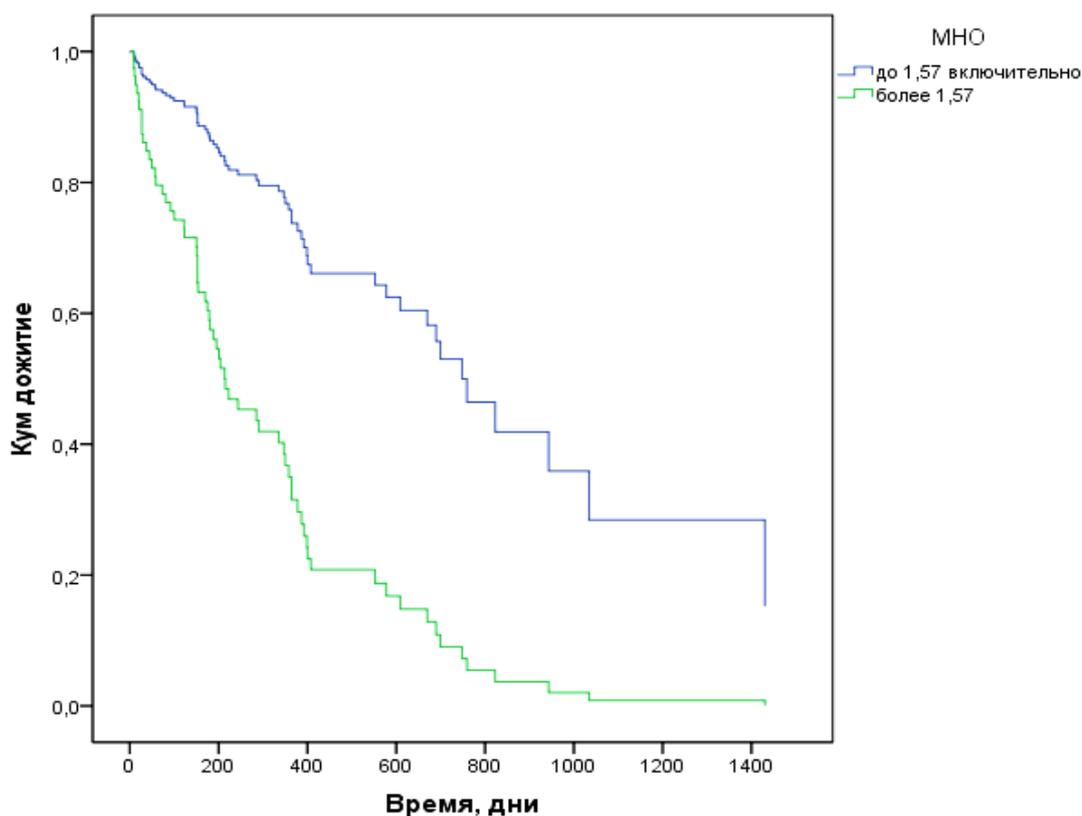


Рисунок 37. График дожития для фактора «МНО» после учета влияния фактора «возраст»

Таким образом, для практических целей расчета вероятности смерти в ЛО нами была использована прогностическая модель на основании многофакторной логистической регрессии. Используя метод последовательного исключения факторов по отношению правдоподобия, мы выявили единственный значимый фактор, подтвержденный анализом дожития выше – уровень МНО выше 1,57. Уровень ОШ для этого фактора составил 6,923 (95%ДИ: 3,08-15,55). Итоговая модель выглядит следующим образом:

$$Y = -0,893 + \text{МНО} \times 1,935$$

$$p = \frac{e^y}{1 + e^y}$$

Где p – вероятность события (смерти)
 y – значение функции логистической регрессии
 e – основание натурального логарифма, константа
 МНО – принимает значение 1 при показателе более 1,57 и 0 – в обратной ситуации

Исходя из этой модели, вероятность смерти в ЛО при сочетаниях данных факторов будет следующая (табл. 37).

Таблица 37

Вероятность смерти больного циррозом печени, находящегося в листе ожидания

	Вероятность смерти
МНО 1,57 и меньше	33%
МНО больше 1,57	78%

Учитывая, что обычным пороговым значением для прогностических моделей является порог 45-55%, лицами с высокой вероятностью смерти в ЛО будут считаться те пациенты, у которых при включении в ЛО МНО превышает 1,57.

Данная модель была апробирована на группе больных из ЛО, включенных позднее даты сбора данных для приведенного выше анализа (табл. 38).

Таблица 38

Характеристика больных циррозом печени тестовой выборки (n=58)

Показатель	Средняя величина и СО
Средний возраст	46,1±12,1
Мужчин	29 (50,0%)
Женщин	29 (50,0%)
МНО	1,57 ± 0,3
Средний показатель MELD (баллы)	18,1 ± 3,6
Этиология ЦП	
Криптогенные	18 (31,0%)
Холестатические	6 (10,3%)
НСV	20 (34,5%)
HBV, HBV+HDV	10 (17,2%)
Другие	4 (6,9%)

Было выявлено, что на тестовой выборке параметры модели следующие:

Чувствительность к выявлению пациентов с высоким риском смерти: 56,0% (95% ДИ: 18,7% - 81,3%)

Специфичность по выявлению пациентов с высоким риском смерти: 62,3% (95% ДИ: 27,7% - 84,8%)

Следовательно, в результате проведенного анализа наиболее важным фактором риска смерти для пациентов, имеющих показания для пересадки печени и включенных в ЛО, является уровень МНО больше 1,57. Особо значимым в выполненном анализе явилось то, что удалось определить количественные пороговые значения факторов, значимых для прогноза, что позволяет врачу правильно оценить больного и применить верную тактику.

Из всей группы больных, имевших показания для трансплантации печени (618 чел.), после проведения обследования в соответствии с принятым протоколом в лист ожидания было включено 196 чел. (31,7%), отказались от операции 57 чел. (9,2%), самую большую часть составили пациенты, у которых были выявлены те или иные противопоказания для проведения пересадки печени - 365 чел. (59,1%). Среди наиболее часто выявляемых заболеваний, препятствующих включению в ЛО потенциальных реципиентов, был алкоголизм (21,6%) и заболевания сердечно – сосудистой системы (14,0%). Крайне тяжелое состояние пациентов, как следствие позднего обращения в гепатологический центр, не позволившее включить их в ЛО, было у 5,2%. Решение о включении больного в ЛО принималось после определенного периода наблюдения за пациентом, который позволял оценить степень обратимости декомпенсации процесса на фоне проводимой терапии. В результате 93 чел. (25,5%) не были включены в ЛО так как, проводимое лечение и повторные госпитализации привели к стабилизации процесса.

У пациентов, включенных в ЛО, средние сроки пребывания в нем были минимальными в группе умерших пациентов ($297,6 \pm 287,6$ дней) и максимальными в группе выбывших ($452,2 \pm 390,2$ дней) ($p < 0,05$), что говорит о том, что чем дольше пациент находится в ЛО, тем больше вероятность его выбытия в связи с развитием осложнений и заболеваний, препятствующих операции.

Наиболее частыми причинами смерти во время пребывания в ЛО были: кровотечения из ВРВП пищевода/желудка (50,7%) и терминальная печеночная недостаточность с развитием печеночной комы (45,3%). Причем смерть 82,7% больных произошла по месту жительства (дома или в неспециализированном стационаре), а не в условиях гепатологического центра. Наиболее частой причиной выбывания больных из ЛО было развитие слишком большой степени декомпенсации ЦП (25,0% из всех выбывших).

Число выполняемых трансплантаций печени на территории Свердловской области недостаточно. Расчет потребности в пересадках печени на 1 млн. взрослого населения составляет 15,3 операций в год.

По этиологической форме ЦП самую большую долю среди пациентов, включенных в ЛО, составили больные с вирусной этиологией цирроза печени – 40,8%. Среди них лидирующую роль играл HCV ассоциированный цирроз (26,0%), что отражает структуру заболевания в общей группе больных ЦП, включенных в исследование.

В результате многофакторного анализа дожития, проведенного с целью определения наиболее важных факторов риска смерти для пациентов, имеющих показания для пересадки печени и включенных в ЛО, было определено, что у пациентов с уровнем МНО больше 1,57 шансы на дожитие значительно снижаются уже с первых дней пребывания в листе и остаются сниженными на 30-40% в течение всего изученного периода ожидания. Этот факт должен приниматься во внимание при отборе больных для оперативного вмешательства наряду с другими принятыми показателями.

Таким образом, ведение ЛО является сложной, многоплановой задачей и включает в себя тщательное и комплексное обследование больного до операции, динамическую оценку степени тяжести состояния и класса неотложности выполнения операции, своевременное и максимально эффективное выявление и лечение развивающихся в процессе ожидания тяжелых осложнений цирроза печени.

ГЛАВА 5**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ
ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Для изучения эффективности противовирусной терапии у больных с ЦП в исходе хронической вирусной инфекции HCV, HBV и HBV+HDV, были исследованы результаты лечения этих пациентов в областном гепатологическом центре СОКБ№1 в условиях реальной клинической практики в период с 2008- 2010 гг.

**5.1. Изучение эффективности противовирусной терапии у больных
циррозом печени в исходе HCV инфекции**

В исследование эффективности противовирусной терапии у больных циррозом печени HCV этиологии было включено 57 больных, из которых 27 чел. получали противовирусную терапию (ПВТ), а 30 чел. составили группу сравнения. Все больные имели класс А и В по Чайлд-Пью (с показателем до 8 баллов) и по MELD до 10 баллов в соответствии с критериями включения (см. главу 2). В группе, получавшей противовирусное лечение, 21 чел. (77,8%) получал пегилированный интерферон α -2а и рибавирин и 6 чел. (22,2%) - пегилированный интерферон α -2b и рибавирин. Группа сравнения ПВТ не получала. Независимо от назначения противовирусных препаратов все больные получали стандартную медикаментозную терапию, рекомендованную при ЦП (см. главу 2). Продолжительность ПВТ для больных ЦП в исходе HCV инфекции и 1-ым генотипом вируса составляла 48 нед., для больных с 2 или 3-им генотипом – 24 нед. Результаты лечения пегилированным интерфероном α -2 и рибавирином, в зависимости от генотипа вируса гепатита С, представлены в табл. 39

Результаты противовирусной терапии у больных HCV- ассоциированным циррозом печени, (n=27)

Результат терапии	Общая группа	1 генотип n=18	2/3 генотип n=9	p
Рецидив во время терапии (чел.)	5 (18,5%)	4 (22,2%)	1 (11,1%)	0,64
Устойчивый вирусологический ответ (чел.)	4 (14,8%),	0 (0%)	4 (44,4%)	0,01
Отсутствие ответа (чел.)	7 (25,9%)	6 (33,3%)	1 (11,1%)	0,36
Преждевременная отмена терапии (чел.)	11 (40,7%)	8 (44,4%)	3 (33,3%)	0,69

Как следует из табл. 39, у больных с ЦП HCV этиологии при наличии 1-ого генотипа вируса С и лечении пегилированным интерфероном α -2 и рибавирином устойчивого вирусологического ответа не было получено ни у одного больного (против 4 больных с генотипом 2/3) ($p < 0,05$). Временный вирусологический ответ с быстрым развитием рецидива на фоне лечения был получен у 5 (18,5%) больных, причем у всех пациентов рецидив наблюдался в течение первых 3 месяцев терапии. Из этих больных четверо имели генотип 1 и одной – генотип 2/3. У 7 (25,9%) больных не было отрицательного результата ПЦР HCV ни после 4 недель терапии, ни после 12-ой недели лечения, что было расценено как отсутствие ответа на противовирусную терапию. Из них 6 пациентов имели 1 генотип HCV против одного больного с генотипом 2/3, однако эти различия оказались статистически не достоверными ($p = 0,36$).

Больные, у которых не было получено ни вирусологического, ни биохимического ответа, а также те, кому пришлось преждевременно прекратить ПВТ из-за развития побочных эффектов, были отнесены в подгруппу пациентов, не ответивших на ПВТ.

Таблица 40

Средние показатели группы больных HCV- ассоциированным циррозом печени в зависимости от ответа на противовирусную терапию на момент начала терапии (средняя величина \pm СО, (95% ДИ))

Показатель	Не ответившие на противовирусное лечение (n=18)	Полный или временный ответ на противовирусное лечение (n=9)	p
Возраст (лет)	45,4 \pm 9,0 (40,9-49,9)	38,8 \pm 7,1 (33,1-44,4)	0,08
MELD (баллы)	6,9 \pm 1,1 (6,4-7,4)	6,8 \pm 1,1 (5,9-7,6)	0,98
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	98,8 \pm 14,9 (91,4-106,3)	97,0 \pm 13,0 (86,2-107,9)	0,60
АЛТ (ед/л)	157,3 \pm 92,1 (111,5-203,1)	134,6 \pm 92,1 (63,8-205,3)	0,38
ГГТП (ед/л)	93,1 \pm 34,3 (75,5-110,7)	80,6 \pm 24,9 (61,4-99,7)	0,34
Сахар крови (моль/л)	5,5 \pm 0,9 (5,1-5,9)	5,4 \pm 0,8 (4,7-6,0)	0,71
Вирусная нагрузка (копий/мл) генотип 2/3	386050,1 \pm 1076197,1 (690197,1-1462197,1)	899061,0 \pm 1424281,2 (525281,2-2323281,2)	0,28
Вирусная нагрузка (копий/мл) генотип 1	430478,6 \pm 507535,05 (77056,5-938013,6)	334725,1 \pm 553559,2 (218834,2-888284,2)	0,99
Индекс массы тела	23,9 \pm 2,3 (22,7-2,0)	23,9 \pm 2,1 (22,5-25,4)	0,86
Число больных с генотипом 1	16 (88,9%) (65,3 - 98,6)	2 (22,2%) (2,8 - 60,0)	0,01

Пациенты, достигшие устойчивого вирусологического ответа, и пациенты, у которых развился рецидив на фоне терапии, были отнесены к подгруппе, перспективной в отношении излечения вирусной инфекции.

Таким образом, в соответствии с полученными данными (табл. 40) наиболее значимым фактором положительного ответа на ПВТ является не 1-ый генотип вируса С ($p < 0,05$), в то время как фактор вирусной нагрузки для 1-ого генотипа оказался статистически незначим. Для пациентов с не 1-ым генотипом вируса наличие исходно высокой вирусной нагрузки также не повлияло на благоприятный результат противовирусного лечения. Различия в уровне индекса массы тела, ГГП и уровне тромбоцитопении были не достоверными ($p > 0,05$).

При проведении лечения 11 больным (40,7%) терапия была преждевременно прекращена из-за развития тех или иных осложнений лечения в сроки от 6 до 14 недель. Таким образом, средняя продолжительность ПВТ составила 30,8 недели (от 6 до 48 нед.). Полной отмене препаратов предшествовала попытка снижения дозы пегилированного интерферона α -2 и рибавирина. Поводом для снижения доз интерферона при проведении терапии являлось снижение уровня нейтрофилов в крови до $750/\text{мм}^3$ и/или тромбоцитов до $50\,000\ \text{мм}^3$ [97]. Поводом для отмены ПВТ являлось снижение уровня нейтрофилов в крови до $500\ \text{мм}^3$ и/или тромбоцитов до $45\,000\ \text{мм}^3$. Все причины преждевременного прекращения противовирусной терапии можно разделить на инфекционные и цитопенические (табл. 41).

Следует отметить, что явления нейтропении и тромбоцитопении в определенной степени наблюдались у всех пациентов, получавших ПВТ. Однако, критическая тромбоцитопения, при снижении уровня тромбоцитов от $50 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, ни у одного больного не сопровождалась появлением клинических проявлений геморрагического синдрома.

Причины снижения дозы и преждевременной отмены противовирусной терапии у больных HCV- ассоциированным циррозом печени, (n=11)

Причины	Снижение дозы	Прекращение терапии	% от общего числа больных
Критическая нейтропения	5	5	18,5%
Критическая тромбоцитопения	4 (из них 3 в сочетании с нейтропенией)	3 (все в сочетании с нейтропенией)	11,1%
Инфекционные осложнения	0	6	22,2%

Как видно из табл. 41, инфекционные осложнения, послужившие причиной отказа от ПВТ, развились у 6 чел. (22,2%) , критические цитопении у 5 чел. (18,5%). Критического уровня нейтрофилов (снижение уровня нейтрофилов в крови до 500 /мм³) и критической тромбоцитопении в группе сравнения не было зарегистрировано.

Как следует из табл. 42, в группе, получавшей ПВТ, общее число инфекционных осложнений составило 9 случаев (33,3%), развившихся у 6 больных, а в группе без ПВТ – 4 случая (13,3%) у 3 пациентов (p=0,17). Развитие симптомов инфекции служило поводом для отмены противовирусного лечения и назначения антибактериальной терапии. Во всех случаях сохранение высокой, постоянно сохраняющейся лихорадки в сочетании с другими симптомами интоксикации (слабость, головная боль, выраженная потливость) было расценено как проявление инфекции - 5 чел.(18,5%), однако точной ее локализации выявить не удалось. Назначение антибиотикотерапии во всех случаях (кроме герпетической инфекции) позволило быстро купировать инфекционные осложнения. Из 6 пациентов с инфекционными осложнениями на фоне ПВТ, 2 случая были зарегистрированы одновременно с критически низким уровнем нейтрофилов.

Число инфекционных осложнений у больных HCV- ассоциированным циррозом печени, получавших противовирусную терапию, и без нее

Инфекционные осложнения	Получавшие противовирусную терапию (n=27)	Без противовирусной терапии (n=30)	p
Острая пневмония	2 (7,4%)	2 (6,7%)	0,87
Грибковые поражения полости рта	1 (3,7%)	0 (0%)	0,54
Герпетическая инфекция	1 (3,7%)	0 (0%)	0,54
Постоянная лихорадка и другие симптомы интоксикации	5 (18,5%)	0 (0%)	0,04
Рожистое воспаление	0 (0%)	2 (6,7%)	0,56
Всего	9 (33,3%)	4 (13,3%)	0,17

Сравнение среднего показателя по шкале MELD в группе пациентов, получавших противовирусную терапию ($6,5 \pm 3,8$; 95%ДИ:5,8-7,2), и без неё ($7,2 \pm 1,8$; 95%ДИ:6,6-7,9) на момент окончания наблюдения, отражает существенное различие данного показателя в группах ($p=0,04$) и более тяжелую степень ЦП у больных, не получавших терапию.

Важным является и факт того, что больные, не получавшие противовирусного лечения, на момент окончания срока наблюдения имели достоверно больший балл по шкале MELD ($7,2 \pm 1,8$; 95%ДИ:6,6-7,9) в сравнении с началом ($6,8 \pm 1,2$; 95%ДИ:6,4-7,3) ($p=0,03$), а в группе, получавшей ПВТ, различия в тяжести ЦП по MELD на начало ($6,9 \pm 1,1$; 95%ДИ: 6,4-7,3) и окончание срока наблюдения ($6,5 \pm 3,8$; 95% ДИ: 5,8-7,2) были не достоверны ($p=0,06$).

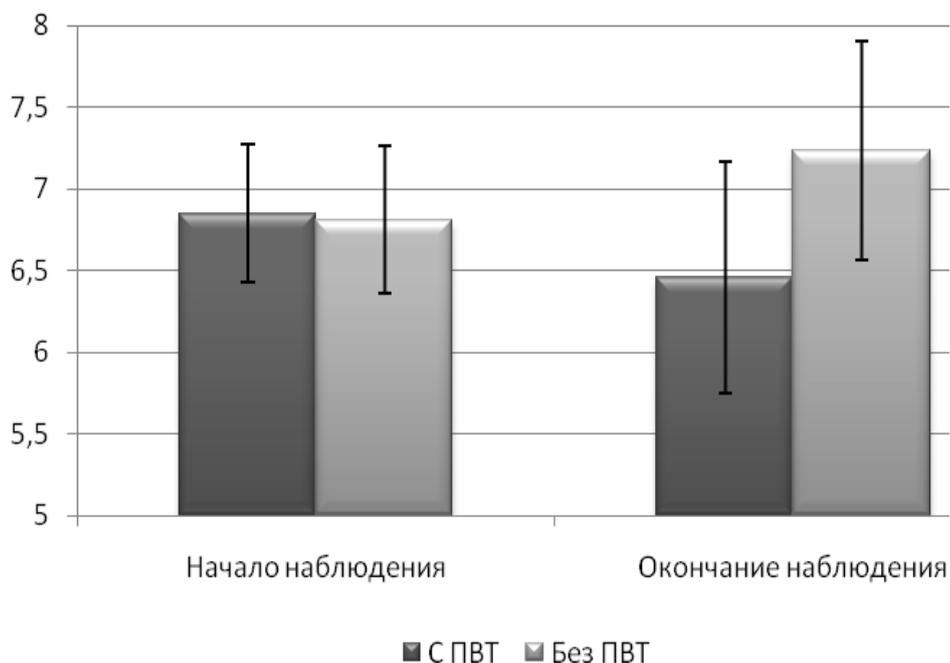


Рисунок 38. Динамика степени тяжести цирроза печени по шкале MELD

Различия в средних показателях MELD в группах больных, получавших ПВТ и без неё, на момент начала наблюдения и по окончании показывают, что проведение противовирусного лечения в целом привело к стабилизации процесса независимо от низкого показателя устойчивого вирусологического ответа (14,8%) (рис. 38).

Приводим клинический пример как иллюстрацию сложности проведения эффективной противовирусной терапии у пациентки с ЦП в исходе вирусного гепатита С до трансплантации и особенностей течения данной вирусной инфекции после операции.

Клинический случай №2. История болезни №36158. Пациентка А., 1967 г. р. Госпитализирована в областной гепатологический центр Свердловской областной клинической больницы №1 19.04.2005 г. с жалобами на увеличение живота, одышку, небольшую желтуху, постоянные боли в правом подреберье, повышение температуры тела до 38,0°С, общую слабость, похудание на 4 кг за последний год, снижение памяти. Считает себя больной с января 2003 года, с момента, когда по месту жительства впервые был

поставлен диагноз вирусного гепатита С (по данным вирусологического - ИФА и ПЦР HCV и биохимического обследования). В это же время появилась общая слабость, стала отмечать снижение массы тела. Обратилась за медицинской помощью в сентябре 2003 г.. Была обследована по месту жительства: гемоглобин 113 г/л, тромбоциты 110×10^9 /л, общий билирубин 56 мкмоль/л, АЛТ 184 е/л, АСТ 170 е/л, ГГТП 70 е/л, ЩФ 101 е/л, общий белок 66 г/л, antiHCV+, ПЦР к РНК HCV $2,4 \times 10^5$ коп/мл, генотип 1. По данным УЗИ определялся минимальный асцит, спленомегалия (площадь селезенки 75 см²), по ФГС - расширение вен пищевода I-II степени. Поставлен диагноз: Цирроз печени вирусной этиологии С, Чайлд-Пью В. По месту жительства больной была назначена противовирусная терапия интерфероном α -2а в дозе 3 млн МЕ п/к через день и рибавирином 800 мг/сут в течение 48 недель. В процессе проведения противовирусной терапии отрицательного результата ПЦР к вирусу гепатита С на 4, 12, 24 неделе терапии получено не было, нормализации уровня трансаминаз не наблюдалось, хотя было отмечено снижение до 1,5 норм. На 36-ой неделе лечения было принято решение об отмене терапии. Вместе с тем, у больной усилилась слабость, вырос асцит, появились отеки на ногах и одышка.

В апреле 2005 г. больная была направлена в стационар СОКБ №1. При осмотре: состояние тяжелое, асцит, одышка в покое, отеки ног до колен, единичные синяки на коже ног, дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, хрипов не выявлено. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 83 в минуту, АД 110/60 мм рт. ст. Язык суховат. Живот-напряженный асцит. Диурез снижен.

Данные обследования: ОАК – лейкоциты $6,4 \times 10^9$ /л, эритроциты $2,98 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 80 г/л, тромбоциты 33×10^9 /л, СОЭ 40 мм/час. Биохимический анализ крови: общий билирубин 72 мкмоль/л, прямой билирубин 31 мкмоль/л, АЛТ 81 е/л, АСТ 100 е/л, холестерин 1,8 мкмоль/л, ГГТП 230 е/л, ЩФ 143 е/л, общий белок 56 г/л, креатинин 108,9 мкмоль/л. Коагулограмма: МНО 1,8 ед., АПТВ 57,8 сек., фибриноген 1,4 г/л,

тромбиновое время 17,9 сек. Маркеры гепатита С - antiHCV положительные, ПЦР HCV – $1,3 \times 10^3$ коп/мл. ОАМ – уд. вес 1010, рН 5.0, белок 0,048, сахар – отриц., эритроциты отриц., лейкоциты 3–5. Тест связи чисел – 95 секунд. ФГДС: ВРВП II степени, дуоденит. УЗИ брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, диаметр портальной вены 12 мм, диаметр холедоха 4 мм, асцит, селезенка 89 см^2 гидроторакс с обеих сторон.

Диагноз: Цирроз печени HCV этиологии. Чайлд-Пью С. МЕЛД 19 баллов. ПЭ 1 стадии. Портальная гипертензия (ВРВ пищевода II степени, асцит, двусторонний гидроторакс).

Получала медикаментозную терапию: цефтриаксон 2 г внутривенно струйно 1 раз в день – 14 введений, урсодезоксихолевая кислота 1000 мг в сутки, лактулоза 40 мл в сутки, омега-3 20 мг в сутки, внутривенно – менадиона натрия бисульфит 4,0 мл, аминокислоты с разветвленной цепью 400 мл в день, альбумин 10% - 200 мл в сутки. Клинико-лабораторной ремиссии при применении лекарственной терапии не достигнуто. Учитывая прогрессирование ЦП и отсутствие ответа на проводимую терапию, больная была включена в лист ожидания ОТП.

13.04.2006 г. перенесла операцию ортотопическую трансплантацию печени по поводу ЦП в исходе хронического гепатита С (срок ожидания 7 мес.). Ранний послеоперационный период протекал гладко. Ишемически-реперфузионные повреждения легкой степени тяжести с нормализацией функциональных печеночных проб к 10 дню после операции. Иммуносупрессивная терапия – циклоспорин-А, микофеноловая кислота, преднизолон. К концу 1-го месяца после ОТП наблюдалось увеличение активности АЛТ в 3 раза и в дальнейшем сохранение высоких показателей цитолиза, что было связано с развитием рецидива гепатита С. Дальнейшая динамика уровня трансаминаз показана на рис. 39. В крови определялась РНК HCV 1 генотипа ($2,9 \times 10^6$ коп/мл).

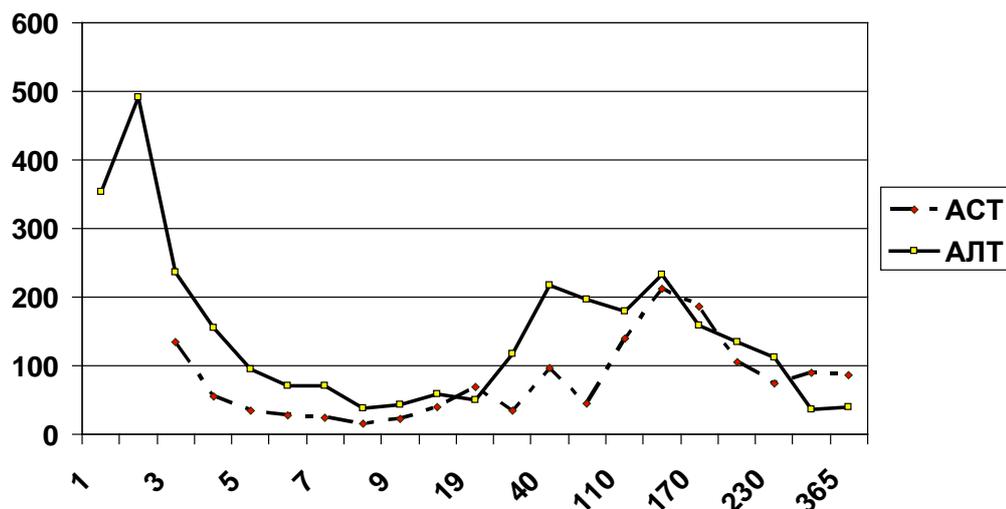


Рисунок 39. Динамика АСТ и АЛТ у больной А.с НСV циррозом печени в течение 1^{ого} года после ОТП (дни)

Противовирусная терапия пегилированным интерфероном α -2a (180 мкг п/к 1 раз в неделю) и рибавирином в дозе 1000 мг – 800 мг внутрь ежедневно была начата через 14 мес. после операции. Лечение сопровождалось развитием анемии (Hb 85-95 г/л) и умеренной лейкопении (лейкоциты $-2,7 \times 10^9$ /л; нейтрофилы – 1,1 тыс./мкл.). Дозу рибавирина приходилось сокращать до 600 мг сроком на 3,5 недели. После восстановления уровня Hb более 100 г/л доза возобновлялась.

Через 7 месяцев ПВТ вирусемия в крови не определялась. Однако был зафиксирован резкий подъем трансаминаз и появление криоглобулинемического васкулита. Ход дальнейшего лечения данной пациентки представлен на рис. 40.

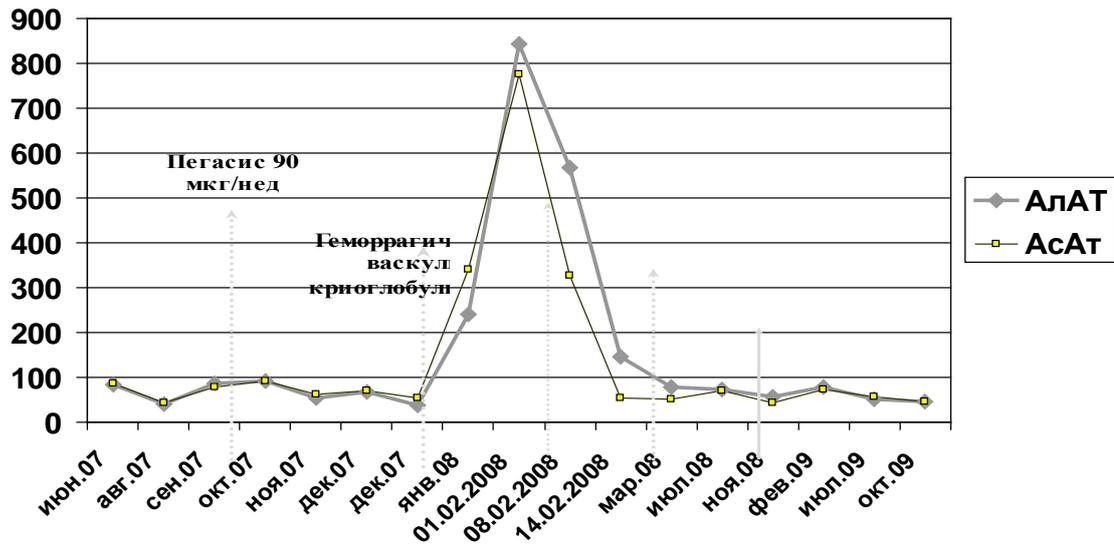


Рисунок 40. Динамика АСТ и АЛТ у пациентки А во время и после противовирусной терапии

Больной была отменена ПВТ, и назначен преднизолон в дозе 30 мг, на фоне чего произошло быстрое снижение и нормализация лабораторных показателей. Динамика уровня вирусной нагрузки у данной больной представлена на рис. 41.

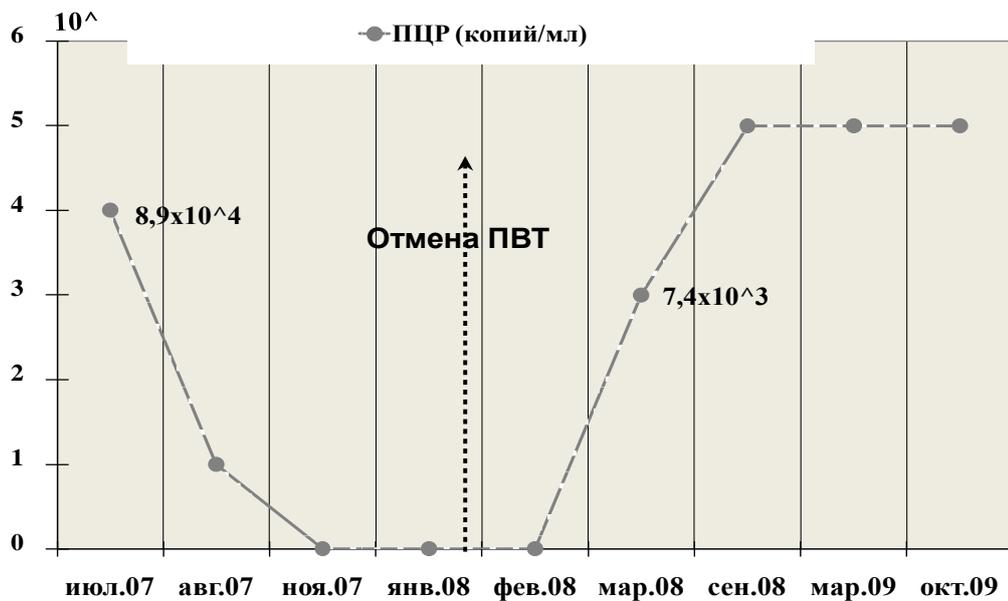


Рисунок 41. Уровень вирусологической нагрузки HCV у больной А. в ходе лечения

В дальнейшем преднизолон был снижен до поддерживающей дозы 5 мг, а через 8 месяцев отменен полностью. После отмены ПВТ вирусная нагрузка первое время даже превышала исходную, однако в дальнейшем она составила постоянный низкий уровень $1,2 \times 10^3$ коп/мл. С этого времени у пациентки сохраняется уровень АЛТ и АСТ не превышающий 1,5 нормы. В настоящее время срок жизни больной после пересадки составляет 6 лет, уровень иммуносупрессии минимален. Каких-либо клинических проявлений прогрессирования печеночного процесса у больной не регистрируется. Работает бухгалтером в частном предприятии.

У пациентки с ЦП в исходе HCV инфекции, не ответившей на противовирусную терапию и имевшую не высокий уровень вирусной нагрузки до трансплантации печени, в ранние сроки после операции развился острый вирусный гепатит С (трансплантата). В дальнейшем он потребовал назначения противовирусной терапии, которая на фоне проводимой иммуносупрессии осложнилась аутоиммунными проявлениями.

Таким образом, при оценке эффективности проведения противовирусной терапии у пациентов с HCV- ассоциированным ЦП был получен довольно низкий процент устойчивого вирусологического ответа (14,8%), и все ответившие больные имели не 1-ый генотип вируса. Причиной снижения доз и полной отмены препаратов являлись критические тромбоцитопении (11,1%) и нейтропении (18,5%). Число инфекционных осложнений на фоне ПВТ (22,2%) превышало их количество у пациентов без ПВТ (10,0%), однако различие не было статистически значимым ($p=0,17$). Два случая инфекционных осложнений сопровождались критической нейтропенией.

На момент окончания терапии более тяжелую степень ЦП по среднему показателю шкалы MELD имели больные, не получавшие ПВТ ($p=0,04$). Различия в средних показателях MELD в группах больных, получавших ПВТ и без нее, на момент начала наблюдения и по окончании показывают, что

проведение противовирусного лечения позволило, как минимум, сохранить степень тяжести ЦП на прежнем уровне, без дальнейшего прогрессирования заболевания, а в некоторых случаях, при достижении положительного ответа на ПВТ, достигнуть определенного его регресса.

5.2. Изучение эффективности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HBV инфекции

Для решения задач исследования по оценке эффективности и безопасности противовирусной терапии у больных ЦП в исходе хронической HBV инфекции в работу было включено 37 больных с определяющимся в сыворотке крови HBsAg и концентрацией ДНК HBV не менее $1,0 \times 10^3$ коп/мл, независимо от исходного уровня АЛТ. Пациенты были разделены на 2 группы: первая (16 чел.) получала противовирусную терапию (энтекавир по 0,5 мг один раз в день per os для пациентов, ранее не получавших ламивудин, - 14 чел. (87,5%) и 1 мг один раз в день per os для пациентов, ранее лечившихся ламивудином, получали - 2 чел. (12,5%)); вторая группа (21 чел.) – противовирусную терапию (ПВТ) не получала. Срок наблюдения за больными составил 52 недели, хотя средняя продолжительность ПВТ составила 19,6 месяца (от 12 до 29 мес.). Включенная в анализ продолжительность противовирусного лечения определялась временем включения больных в исследование.

На фоне проводимой терапии в обеих группах наблюдалась тенденция к снижению показателей АЛТ (рис. 42).

Как следует из рис. 42, ни исходно, до начала терапии, ни по окончании наблюдения достоверных различий между группами по среднему уровню АЛТ не было (до начала терапии $p=0,22$, по окончании наблюдения $p=0,32$). В процессе терапии, через 6 мес., уровень АЛТ в группах снизился, но так же существенно не отличался при сравнении групп между собой ($p=0,77$). Однако при сравнении средних показателей АЛТ до начала терапии и по

окончании наблюдения внутри группы, получавшей энтекавир, снижение было достоверным: с 160,7 до 56,6 ед/л ($p < 0,05$). В группе сравнения снижение уровня АЛТ было статистически незначимым: с 94,3 до 76,1 ($p > 0,05$).

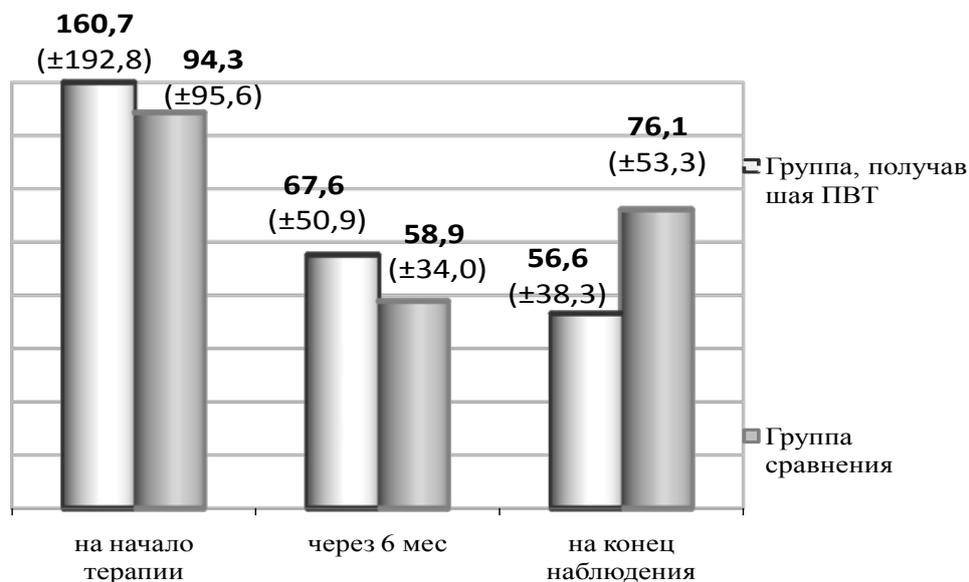


Рисунок 42. Изменение уровня АЛТ на фоне проводимого лечения в группе, получавшей противовирусную терапию, и в группе сравнения у больных циррозом печени в исходе HBV инфекции ($\pm CO$)

Тенденция к снижению концентрации ДНК HBV на фоне проводимой терапии так же наблюдалась в обеих группах, что представлено в табл. 43.

Исходно, до начала терапии, достоверных различий между группами по уровню виремии не было ($p = 0,22$). Вирусная нагрузка через 6 мес. терапии в группах так же существенно не отличалась ($p = 0,11$), хотя возможно в данном случае p получился недостоверным из-за слишком большого разброса показателей в группе сравнения (табл. 43).

Однако по окончании наблюдения различие между группами по уровню определяемой ДНК HBV было достоверным ($p = 0,02$). При сравнении средних показателей уровня ДНК HBV до начала терапии и по окончании наблюдения внутри групп, снижение так же было достоверным в обеих группах ($p < 0,05$). Минимальные уровни виремии были достигнуты в группе,

получавшей энткавир, в сроке 6 мес. ($1918,8 \pm 2985,3$ коп/мл) и по окончании срока наблюдения ($3218,1 \pm 7937,6$ коп/мл) ($p < 0,05$). Достижение как можно низкого уровня ДНК HBV в крови больного является крайне важным моментом для решения вопроса о возможности включения его в лист ожидания трансплантации печени.

Таблица 43

Показатели уровня ДНК HBV (коп/мл) в динамике (средняя величина, СО, 95% ДИ) у больных HBV ассоциированным циррозом

	Группа, получавшая противовирусную терапию n=16	Группа сравнения n=21	p
Вирусная нагрузка (копий/мл) на начало наблюдения	$1906437,5 \pm 3973949,7$ (211130,8-4024005,8)	$3259554,3 \pm 16482034,4$ (3153366,9-13672475,5)	0,22
Вирусная нагрузка (копий/мл) в ходе терапии у цирроза В	$1918,8 \pm 2985,3$ (328,0-3509,5)	$36844,4 \pm 165703,8$ (38583,6-1122729,4)	0,11
Вирусная нагрузка (копий/мл) по окончании терапии	$3218,1 \pm 7937,6$ (1011,5-7447,8)	$356338,1 \pm 866118,0$ (37914,1-750590,3)	0,02

В обеих группах исчезновения HBsAg не было ни у одного больного. Среди группы больных, получавших противовирусную терапию, исходно HBeAg в крови определялся у 2 пациентов (12,5%), и в обоих случаях на фоне терапии наблюдалась сероконверсия (появление antiHBeAg), которая впервые была определена при контрольном анализе в сроке 6 мес. терапии. В группе сравнения исходно HBeAg в крови определялся у 3 больных (14,3%), а сероконверсии не наблюдалось ни у кого. Остальные результаты лечения представлены в таблице 44.

Средние показатели больных HBV- ассоциированным циррозом печени, получавших противовирусную терапию, и группы сравнения до начала терапии и по ее окончании (\pm СО, 95%ДИ), (n=37)

Показатель	Группа, получавшая противовирусную терапию n=16		Группа сравнения n=21		p ¹	p ²
	начало терапии	окончание наблюдения	начало терапии	окончание наблюдения		
МНО	1,34 \pm 0,18 (1,25-1,43)	1,39 \pm 0,36 (1,23-1,69)	1,33 \pm 0,19 (1,24-1,42)	1,47 \pm 0,22 (1,37-1,57)	0,64	0,07
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	93,5 \pm 41,9 (71,2-115,8)	81,2 \pm 30,1 (65,2-97,2)	97,9 \pm 71,9 (65,2-130,7)	85,5 \pm 83,6 (47,5-123,6)	0,53	0,14
Билирубин общий, мкмоль/л	43,7 \pm 31,3 (27,0-60,4)	50,3 \pm 52,6 (22,2-78,3)	39,2 \pm 16,0 (31,9-46,5)	53,2 \pm 22,8 (42,9-63,6)	0,68	0,06
Креатинин, мкмоль/л	67,3 \pm 11,3 (61,3-73,4)	71,2 \pm 17,5 (61,9-80,5)	72,2 \pm 14,4 (65,7-78,8)	84,0 \pm 39,1 (66,2-101,8)	0,32	0,44
Доля пациентов, умерших в ходе наблюдения		0 (0%)		1 (4,8%)	-	0,57

p¹ - на начало терапии

p² - по окончании наблюдения

Как следует из табл. 44, при сравнении между группой, получавших противовирусное лечение, и группой сравнения на конец наблюдения достоверных различий по уровню МНО, общего билирубина, креатинина и тромбоцитов не наблюдалось (p>0,05).

Вместе с тем, анализ показателей внутри групп, сравнивающий данные на начало и конец наблюдения, показал, что в группе сравнения, средний уровень МНО и общего билирубина по окончании наблюдения стали

достоверно выше ($p < 0,05$), что говорит о постепенном прогрессировании заболевания. В ходе наблюдения один пациент из группы, не получавшей ПВТ, умер от осложнения ЦП (гепаторенального синдрома и печеночной комы), а в группе пациентов, получавших энтекавир, летальных исходов не было, однако этот показатель не был статистически достоверным ($p = 0,57$).

Таблица 45

Средний показатель MELD и Чайлд-Пью (баллы) в группе пациентов, получавших противовирусную терапию и без нее, на момент начала и окончания наблюдения у больных с HBV- ассоциированным циррозом печени ($\pm CO$, 95% ДИ)

Показатель тяжести	На момент начала наблюдения	На момент окончания наблюдения	p (между началом и окончанием наблюдения)
Средний MELD в группе, получавшей противовирусную терапию	11,1 \pm 2,8 (9,6-12,6)	12,0 \pm 4,5 (9,6-14,4)	0,31
Средний MELD в группе без противовирусной терапии	11,1 \pm 2,7 (9,9-12,3)	13,7 \pm 2,9 (12,4-15,0)	<0,01
p^{MELD} (между группами)	0,99	0,03	
Средний балл по Чайлд-Пью в группе, получавшей противовирусную терапию	8,4 \pm 1,0 (7,9-9,0)	8,5 \pm 1,4 (7,8-9,3)	0,92
Средний балл по Чайлд-Пью в группе без противовирусной терапии	8,1 \pm 1,1 (7,7-8,6)	10,2 \pm 1,4 (9,5-10,8)	<0,01
$p^{\text{Чайлд-Пью}}$ (между группами)	0,35	0,01	

По тяжести ЦП по MELD и по Чайлд-Пью на момент начала противовирусной терапии и окончания наблюдения пациенты существенно

не отличались ($p=0,31$ и $p=0,92$) (табл. 45). Что касается группы, не получавшей ПВТ, то в процессе наблюдения эти больные достоверно прогрессировали по тяжести заболевания, увеличив средний показатель MELD с 11,1 до начала наблюдения до 13,7 по его окончании ($p<0,01$), а по Чайлд-Пью с 8,1 до 10,2 соответственно ($p<0,01$).

При сравнении этих показателей между группами на момент окончания наблюдения больные группы, получавшей ПВТ, имели достоверно меньшую тяжесть ЦП по MELD (12,0 баллов) в сравнении с группой без ПВТ - 13,7 баллов ($p=0,03$). Такая же картина отмечалась при оценке указанных групп по Чайлд-Пью - 8,5 и 10,2 баллов соответственно ($p=0,01$) (табл. 45).

Таким образом, на фоне проводимой терапии, как только стандартной медикаментозной, так и добавления к ней противовирусного лечения (энтекавира) наблюдалось снижение уровня АЛТ, однако при сравнении средних показателей АЛТ до начала терапии и по окончании наблюдения внутри группы, получавшей энтекавир, снижение было достоверным ($p<0,05$), а в группе сравнения снижение уровня АЛТ было статистически незначимым ($p>0,05$). При изучении остальных лабораторных показателей было установлено, что в группе сравнения, показатели МНО и билирубина по окончании наблюдения стали достоверно выше ($p<0,05$), что говорит о постепенном прогрессировании заболевания.

Тенденция к снижению уровня ДНК HBV на фоне проводимой терапии так же наблюдалась в обеих группах, и при сравнении его средних показателей до начала терапии и по окончании наблюдения внутри групп, снижение было достоверным ($p<0,05$). Однако уровень определяемой ДНК HBV по окончании наблюдения был существенно ниже в группе, получавшей энтекавир ($p=0,02$).

В результате проведенного анализа оказалось, что в группе, получавшей противовирусное лечение, к концу периода наблюдения были выявлены достоверно более низкие баллы по MELD и Чайлд-Пью в сравнении с группой, противовирусную терапию не получавшей.

5.3. Изучение эффективности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HBV+HDV инфекции

Для оценки эффективности противовирусной терапии у больных ЦП в исходе хронической HBV+HDV инфекции в анализ было включено 34 больных, с определяемой ДНК HBV в сыворотке крови, независимо от уровня виремии и от исходного уровня АЛТ и АСТ, которые были разделены на 2 группы: первая (12 чел.) получала противовирусную терапию (ПВТ) - энтекавир 0,5 мг один раз в день per os, вторая (22 чел.) – ПВТ не получала. Вместе с тем, обе группы получали стандартную медикаментозную терапию. Срок наблюдения за больными составил 52 недели, средняя продолжительность ПВТ составила 13,6 месяца (от 12 до 15 мес.). Включенная в анализ продолжительность противовирусного лечения определялась временем включения больных в исследование.

На фоне проводимой терапии в обеих группах наблюдалась тенденция к снижению показателей АЛТ (рис. 43).

Как следует из рис. 43, ни исходно, до начала терапии, ни через 6 месяцев лечения достоверных различий между группами по среднему уровню АЛТ не было (до начала терапии $p=0,79$, через 6 месяцев лечения $p=0,34$). В то же время, по окончании наблюдения различия между группами по среднему уровню АЛТ было достоверным ($p=0,04$). При сравнении средних показателей АЛТ до начала терапии и по окончании наблюдения внутри группы, получавшей энтекавир, снижение было достоверным: с 69,9 до 48,1 ед/л ($p<0,05$), а в группе сравнения снижение данного показателя было статистически незначимым: с 79,1 до 64,7 ($p=0,08$).

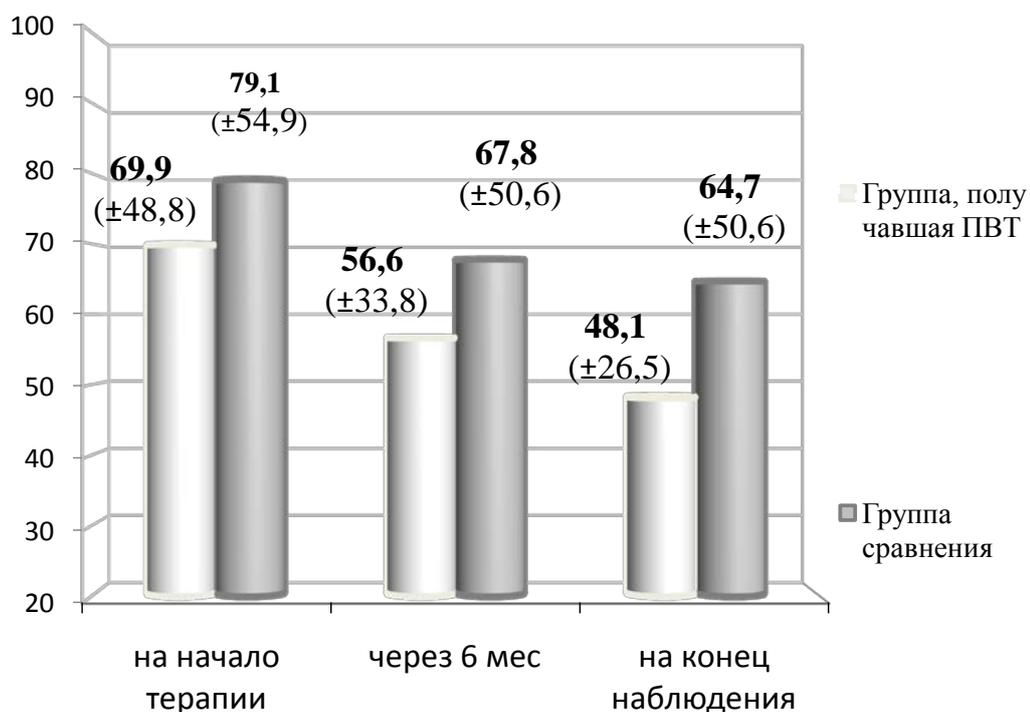


Рисунок 43. Изменение уровня АЛТ на фоне проводимой терапии в группе, получавшей противовирусную терапию, и в группе сравнения у больных циррозом печени в исходе HBV+HDV инфекции (средняя величина \pm СО)

Таким образом, снижение показателя цитолиза (АЛТ) было более значимым в группе, получавшей противовирусную терапию аналогом нуклеозидов, как при оценке его между группами на момент окончания наблюдения, так и при сравнении внутри групп на момент начала и окончания анализируемого периода.

Интересно, что достоверная тенденция к снижению уровня виремии по ДНК HBV на протяжении срока наблюдения была в обеих сравниваемых группах, независимо от проводимого вида терапии ($p < 0,05$) (рис. 44). При сравнении показателей в разных группах между собой, на начало ($p = 0,56$), через 6 мес. ($p = 0,09$), и по окончании срока наблюдения ($p = 0,47$), различия были не достоверными.

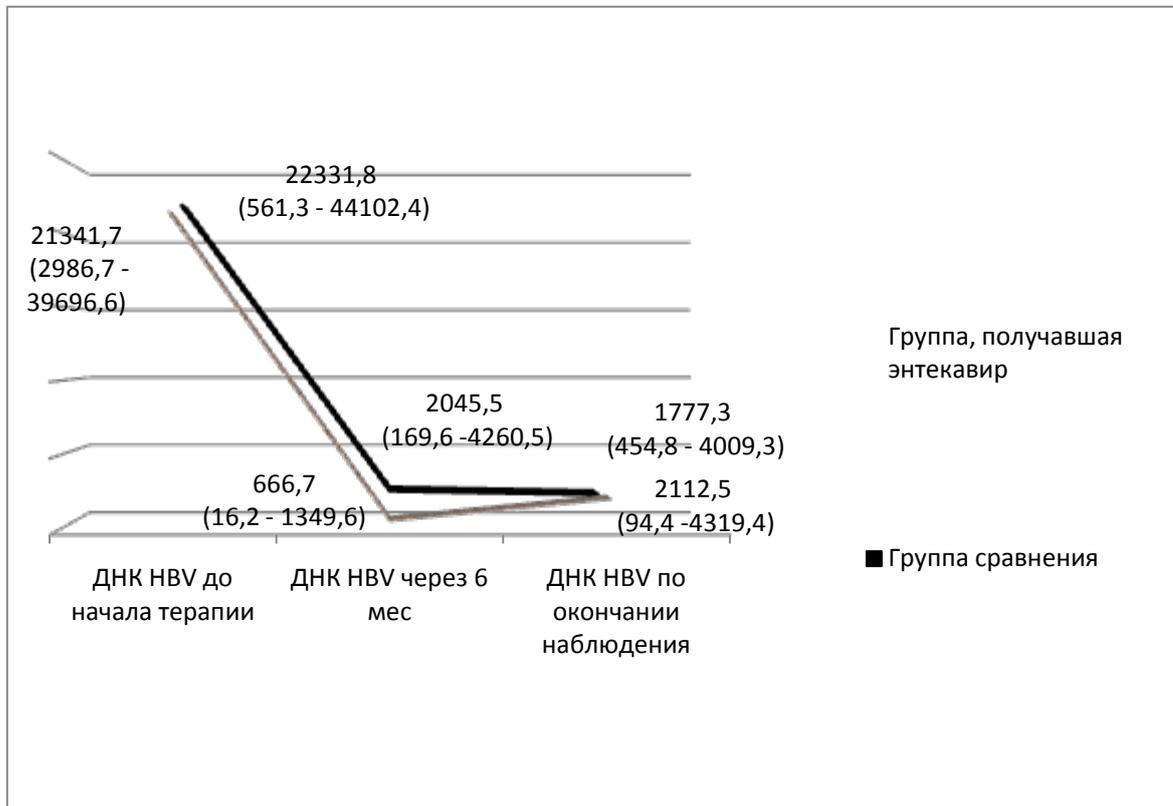


Рисунок 44. Изменение уровня ДНК HBV (коп/мл) на фоне проводимой терапии в группе, получавшей противовирусную терапию и в группе сравнения (средняя величина и 95%ДИ) у больных HBV+HDV ассоциированным циррозом печени

Среди группы больных, получавших противовирусную терапию, исходно HBeAg не определялся ни у кого, а в группе сравнения исходно HBeAg в крови определялся у 1 (4,6%) пациента без дальнейшей сероконверсии ($p=0,65$). Ни у одного больного в обеих группах исчезновения HBsAg не наблюдалось.

Как следует из табл. 46, при сравнении между группой, получавших противовирусное лечение, и группой сравнения на конец наблюдения достоверных различий по уровню МНО, билирубина, креатинина и тромбоцитов не наблюдалось ($p>0,05$). Вместе с тем, анализ показателей внутри групп, сравнивающий данные на начало и конец наблюдения, показал, что несмотря на то, что в обеих группах достоверных различий по уровню билирубина, креатинина и тромбоцитов не отмечалось ($p<0,05$),

показатели МНО по окончании наблюдения стали достоверно выше в обеих группах ($p < 0,05$).

Таблица 46

Средние показатели больных HBV+HDV - ассоциированным циррозом печени, получавших противовирусную терапию, и группы сравнения до начала терапии и по её окончании (n=34)

Показатель	Группа, получавшая противовирусную терапию n=12		Группа сравнения n=22		p ¹	p ²
	начало терапии	окончание наблюдения	начало терапии	окончание наблюдения		
МНО	1,41±0,2 (1,28-1,54)	1,63±0,40 (1,37-1,89)	1,41±0,19 (1,32-1,50)	1,55±0,24 (1,44-1,66)	0,93	0,74
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	95,0±55,7 (59,6-130,4)	75,8±52,8 (42,3-109,3)	73,9±37,1 (57,5-90,4)	50,8±23,1 (40,5-61,0)	0,25	0,14
Билирубин, мкмоль/л	52,9±47,7 (22,6-83,2)	62,3±58,7 (25,0-99,6)	45,4±32,4 (31,0-59,7)	56,1±33,1 (41,4-70,7)	0,93	0,61
Креатинин, мкмоль/л	74,6±17,2 (63,6-85,5)	86,3±18,3 (74,7-97,9)	68,2±14,9 (61,6-74,8)	77,7±25,5 (66,4-89,1)	0,31	0,10
Доля пациентов, умерших в ходе лечения/наблюдения		2 (16,7%) (2,1 - 48,4)		3 (13,6%) (2,9- 34,9)	-	0,59

p¹ - на начало терапии

p² - по окончании наблюдения

В ходе наблюдения 3 (13,6%) пациента из группы, не получавшей ПВТ, и 2 больных (16,7%), получавших противовирусное лечение, умерли от осложнений цирроза печени (кровотечения из ВРВП – 3 чел. и печеночной

комы – 2 чел.), этот показатель не был статистически достоверным ($p=0,59$).

Все умершие пациенты состояли в листе ожидания пересадки печени.

Таблица 47

Средний показатель MELD и Чайлд-Пью (баллы) в группе пациентов, получавших противовирусную терапию, и без нее на момент начала и окончания наблюдения у больных с HBV+HDV – ассоциированным циррозом печени (\pm СО, 95% ДИ)

	На момент начала наблюдения	На момент окончания наблюдения	p (между началом и окончанием наблюдения)
Средний MELD в группе, получавшей противовирусную терапию	11,8 \pm 2,1 (10,4-13,1)	14,8 \pm 6,9 (10,4-19,2)	0,04
Средний MELD в группе без противовирусной терапии	12,7 \pm 3,4 (11,2-14,2)	16,4 \pm 5,8 (13,8-18,9)	0,01
p^{MELD} (между группами)	0,47	0,26	
Средний балл по Чайлд-Пью в группе, получавшей противовирусную терапию	8,3 \pm 1,1 (7,7-9,0)	9,0 \pm 1,5 (8,0-9,9)	0,11
Средний балл по Чайлд-Пью в группе без противовирусной терапии	8,6 \pm 1,7 (7,9-9,3)	9,7 \pm 1,7 (8,9-10,5)	0,01
$p^{\text{Чайлд-Пью}}$ (между группами)	0,79	0,33	

По тяжести ЦП HBV+HDV этиологии по классификации Чайлд-Пью в группе, получавшей противовирусное лечение, на момент ее начала и окончания наблюдения пациенты существенно не отличались ($p=0,11$), а по классификации MELD в этой группе изменение было существенным с большим показателем тяжести ЦП по окончании наблюдения ($p=0,04$)

(табл. 47). В группе пациентов, не получавших противовирусное лечение, наблюдалось достоверное прогрессирование по тяжести заболевания с существенным увеличением обоих показателей: среднего показателя MELD с 12,7 до начала наблюдения до 16,4 по его окончании ($p=0,01$) и по Чайлд-Пью с 8,6 до 9,7 соответственно ($p=0,01$). При сравнении этих показателей между группами на момент окончания наблюдения больные группы, получавшей ПВТ, не имели существенных отличий по тяжести ЦП по MELD (14,8 баллов) в сравнении с группой без ПВТ (16,4 баллов) ($p=0,26$). Такая же картина отмечалась при оценке указанных групп по Чайлд-Пью - 9,0 и 9,7 баллов соответственно ($p=0,33$). Таким образом, при назначении энтекавира больным ЦП в исходе HBV+HDV инфекции с исходно определяемой ДНК HBV до начала терапии, клинически существенного улучшения состояния пациентов и уменьшения степени тяжести ЦП достигнуто не было.

На фоне проводимой терапии в обеих группах, получавшей противовирусную терапию, и без нее, наблюдалась тенденция к снижению показателей АЛТ, однако только в группе, получавшей энтекавир, снижение было достоверным. В процессе наблюдения в обеих группах показатели МНО по окончании наблюдения стали существенно выше.

Достоверная тенденция к снижению уровня виремии по ДНК HBV на протяжении срока наблюдения наблюдалась в обеих сравниваемых группах, но при сравнении показателей в разных группах между собой различия были не достоверными. В течение периода наблюдения заболевание прогрессировало в обеих группах в равной степени, несмотря на изменения уровня вирусной нагрузки по HBV.

При назначении энтекавира больным ЦП в исходе HBV+HDV инфекции с исходно определяемой ДНК HBV до начала терапии, клинически существенного улучшения состояния пациентов и уменьшения степени тяжести ЦП по классификациям MELD и Чайлд-Пью достигнуто не было. Этот факт подтверждается и данными по количеству умерших в группах пациентов, где так же не было существенных различий ($p=0,59$).

Из 34 чел. группы больных с ЦП в исходе HBV+HDV инфекции трём была выполнена успешная трансплантация печени. Еще 4 чел. с ЦП в исходе HBV+HDV инфекции, ранее не вошедших в исследуемую группу, так же были успешно прооперированы (табл. 48).

Таблица 48

Характеристика больных HBV+HDV - ассоциированным циррозом, перенесших пересадку печени и получавших противовирусную терапию после неё (\pm СО, 95% ДИ) (n=7)

	n=7
Средний MELD до операции (баллы)	14,0 \pm 2,6 (11,6-16,4)
Средний балл по Чайлд-Пью до операции (баллы)	9,6 \pm 1,4 (8,3-10,9)
Возраст (лет)	36,1 (26,5-45,8)
Мужчин	5 (71,4%) (29,0 - 96,3)
Женщин	2 (28,6%) (3,7 - 70,9)
Ранее получавших ПВТ	3 (42,9%) (9,9 - 81,6)
Наличие HBeAg	0 (0%) (0 - 40,9)

Все трансплантированные больные (7 чел.) с 3-его дня после операции получали ПВТ (энтекавир 0,5 мг 1 раз в день), из них 2 человека, ранее вошедших в группу лечившихся больных, продолжили лечение.

Высокая средняя вирусная нагрузка по ДНК HBV - 45885,7 \pm 5876,0 коп/мл определялась за счет одного больного с дооперационным уровнем ДНК HBV 3,2 x 10⁵ коп/мл, 5 пациентов имели не определяемый уровень вiremии и еще одной - 1,2 x 10³ коп/мл.

Оценка эффективности противовирусной терапии у пациента с ЦП в исходе вирусного гепатита HBV+HDV до трансплантации, течение данной

вирусной инфекции после операции и сложности ведения таких пациентов представлены как клинический случай.

Клинический случай №3. История болезни № 36158. Пациент Д., 1984 г. р. Впервые госпитализирован в областной гепатологический центр Свердловской областной клинической больницы №1 в мае 2008 г. с жалобами на периодические боли в правом подреберье, общую слабость, снижение веса на 3 кг в течение года. С раннего детства страдает хроническим вирусным гепатитом В+Д. В возрасте 21 года был обследован в стационаре: HBsAg+, HBeAg-, antiHBcor IgM-, antiHDV+, ПЦР HBV $3,4 \times 10^5$ коп/мл, гемоглобин 143 г/л, тромбоциты 98×10^9 /л, общий билирубин 32 мкмоль/л, АлТ 48 е/л, АсТ 46 е/л, ГГТП 70 е/л, ЩФ 156 е/л, общий белок 60 г/л. По данным УЗИ определялась спленомегалия до 83 см^2 , по ФГС расширение вен пищевода II степени. Поставлен диагноз – Цирроз печени вирусной этиологии В+Д, Чайлд-Пью А. Больному была назначена противовирусная терапия - ламивудин 100 мг/сут. В процессе проведения противовирусной терапии отрицательного результата ПЦР к вирусу гепатита В на 12, 24 неделе терапии получено не было, однако уровень трансаминаз к 6-му месяцу терапии повысился до 189 е/л, в связи с чем было принято решение об отмене ламивудина и назначен энтекавир в дозе 1 мг/сут. На фоне лечения энтекавиром было достигнуто снижение уровня АЛТ до 44 е/л, снижение уровня ПЦР HBV до $1,4 \times 10^3$ коп/мл. Вместе с тем, у больного усилилась слабость, появился асцит, гинекомастия, в анализах усилилась тромбоцитопения до 56×10^9 /л, повышение МНО до 1,67, общий белок 59 г/л, общий холестерин – 1,2 ммоль/л. По данным ФГС усиление расширения варикозных вен пищевода до III степени.

Был поставлен диагноз: Цирроз печени вирусной HBV+HDV этиологии. Чайлд-Пью С. МЕЛД 20. Портальная гипертензия (ВРВ пищевода III степени, асцит). Больной получал медикаментозную терапию: цефтриаксон 2 грамма внутривенно струйно, урсодезоксихолевую кислоту 1000 мг в сутки, лактулозу

40 мл в сутки, омепразол 20 мг в сутки, внутривенно – менадиона натрия бисульфит 4,0 мл, альбумин 10% - 200 мл в сутки, диуретическую терапию. Клинико-лабораторной ремиссии при применении лекарственной терапии не достигнуто.

Учитывая прогрессирование заболевания, больной в январе 2009 г. был включен в лист ожидания пересадки печени.

15.10.2009 г. проведена ортотопическая трансплантация печени (срок ожидания 9 мес.). Ранний послеоперационный период протекал гладко. Иммуносупрессивная терапия – такролимус, микофеноловая кислота, преднизолон. Прием энтекавира возобновлен с 3-его дня после операции в дозе 0,5 мг/сут. Иммунопрофилактика рецидива гепатита В (HBIG) не проводилась.

16.02.2010 г. в связи с тромбозом печеночной артерии проведена ретрансплантация при этом противовирусная терапия не прерывалась. Динамика уровня вирусной нагрузки у данного больного представлена на рисунке 45.

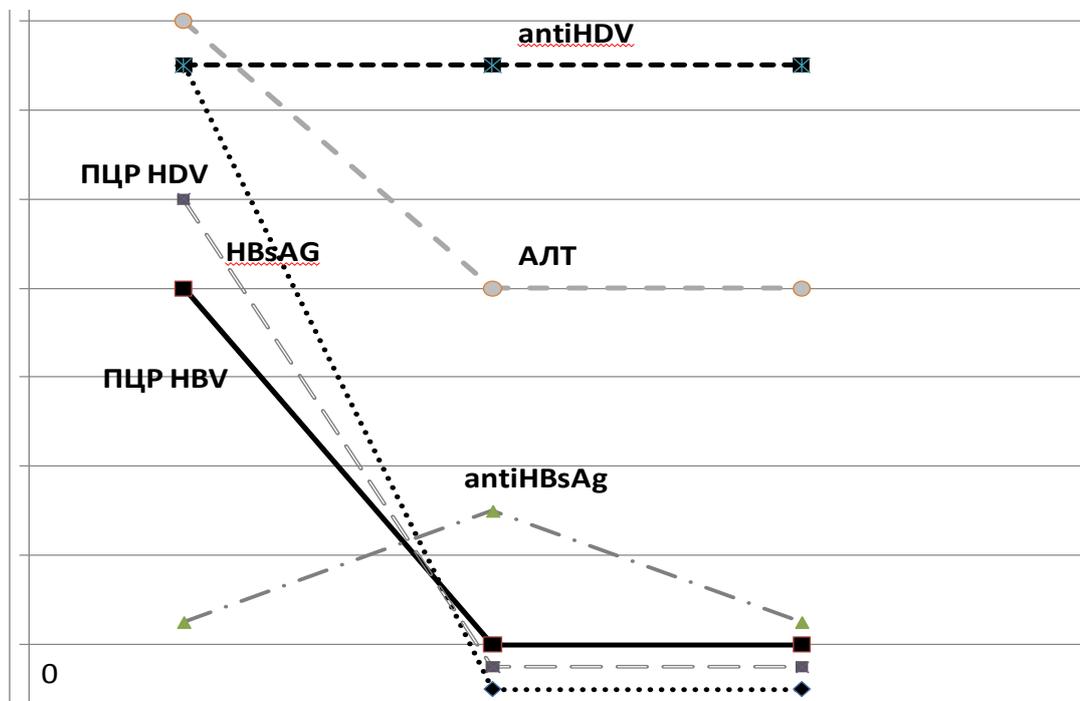


Рисунок 45. Динамика вирусологического статуса у пациента Д. до и после ортотопической трансплантации печени

Со времени ретрансплантации у пациента сохраняется уровень АЛТ и АСТ не превышающий нормы. В настоящее время срок жизни больного после ретрансплантации составляет 2 года, необходимый уровень иммуносупрессии минимален. Каких-либо клинических проявлений прогрессирования печеночного процесса у больного не регистрируется. Пациент продолжает принимать энтекавир. Работает водителем.

Данный клинический случай демонстрирует благоприятное течение вирусной инфекции HBV+HDV у больного, дважды перенесшего трансплантацию печени, и в течение 2 лет наблюдения все проведенные анализы ПЦР к ДНК HBV и к РНК HDV оказались отрицательными.

Особенностью течения вирусной инфекции и биохимической активности вирусного гепатита HBV+HDV в течение первого года жизни больных после трансплантации печени по поводу ЦП в исходе HBV+HDV инфекции на фоне приема энтекавира начиная с 3-его дня после операции, наблюдавшееся у 7 пациентов, является то, что за весь период наблюдения не было получено ни одного положительного результата ПЦР к ДНК HBV и исчезновение HBsAg к концу года наблюдалось у 5 чел. (71,4%). Интересно, что у 3 чел. из них через 6 мес. появился antiHBsAg (табл. 49).

Однако, сохранялся минимально повышенный уровень АЛТ в раннем и позднем послеоперационном периоде ($58,6 \pm 26,5$ ед/л), что могло быть обусловлено несколькими факторами, не связанными с основным заболеванием (рецидивом вирусного гепатита после трансплантации).

Таким образом, при анализе результатов вирусологического исследования у больных, перенесших трансплантацию печени по поводу ЦП в исходе HBV+HDV инфекции, в конце первого года жизни больных после операции наличие отрицательного результата ПЦР к ДНК HBV у всех пациентов и отрицательной ПЦР к РНК HDV у 6 чел. из 6-ти обследованных, исчезновение HBsAg у 5 чел. (71,4%) и появление antiHBsAg у 3 чел. (42,9%),

говорит о благоприятном течении HBV+HDV инфекции после операции на фоне продолжающейся противовирусной терапии аналогами нуклеозидов.

Таблица 49

Вирусологические и биохимические показатели больных HBV+HDV - ассоциированным циррозом печени, перенесших пересадку печени и получавших противовирусную терапию после нее (\pm CO, 95% ДИ) (n=7)

n=7	Исходно	Через 2 нед.	Через 6 мес.	Через 1 год
Средняя вирусная нагрузка до операции ДНК HBV (копий/мл)	45885,7 \pm 45686,1 (65903,9-157675,4)	0	0	0
Средний уровень АЛТ	73,1 \pm 10,8 (46,8-99,5)	74,7 \pm 17,6 (31,6-117,8)	38,9 \pm 14,7 (3,0-74,7)	58,6 \pm 26,5 (6,4-123,5)
Наличие HBsAg (чел.)	7 (100%) (59,0 – 100,0)	3 (42,9%) (9,9 - 81,6)	3 (42,9%) (9,9 - 81,6)	2 (28,6%) (3,7 - 70,9)
Наличие antiHBsAg	0 (0%) (0 - 40,9)	1 (14,3%) (0,4 - 57,9)	3 (42,9%) (9,9 - 81,6)	3 (42,9%) (9,9 - 81,6)
Наличие HBeAg	0 (0%) (0 - 40,9)	0 (0%) (0 - 40,9)	0 (0%) (0 - 40,9)	0 (0%) (0 - 40,9)
Наличие antiHDAg	7 (100%) (59,0 – 100,0)	1 (14,3%) (0,4 - 57,9)	5 (71,4%) (29,0 - 96,3)	5 (71,4%) (29,0 - 96,3)
Отрицательный ПЦР к HDV (качественный) n=6	Не исследовался			6 (100%) (54,1–100,0)

В целом задача противовирусного лечения больных ЦП в исходе хронического вирусного гепатита является сложной задачей, требующей правильной исходной оценки состояния больного, тщательного мониторинга в процессе терапии и своевременного выявления его осложнений.

В результате исследования по оценке эффективности противовирусной терапии у пациентов с HCV- ассоциированным ЦП был получен низкий процент устойчивого вирусологического ответа (14,8%), который был достигнут только у больных с не 1-ым генотипом вируса. Полученные результаты говорят о более высокой эффективности противовирусной терапии у больных ЦП с HCV инфекцией при 2-ом и 3-ем генотипе вируса гепатита С.

Осложнениями противовирусной терапии, ставшими причиной снижения доз, а затем и полной отмены препаратов, были критические тромбоцитопении у 11,1% и нейтропении у 18,5%, а так же инфекционные осложнения у 22,2%. Различие по количеству инфекционных осложнений в группах, получавших и не получавших ПВТ, было статистически незначимым ($p=0,17$). При оценке результатов терапии по степени тяжести ЦП, на момент её окончания более тяжёлую степень по MELD имели больные, не получавшие ПВТ ($p=0,04$). Следовательно, противовирусная терапия позволяет достигнуть определенного регресса степени тяжести ЦП.

У пациентов с ЦП в исходе HBV инфекции противовирусная терапия (энтекавиром) достоверно снижала уровень АЛТ ($p<0,05$). Снижение уровня ДНК HBV на фоне проводимой терапии наблюдалась в обеих группах ($p<0,05$), однако по окончании наблюдения уровень ДНК HBV был существенно ниже в группе, получавшей энтекавир ($p=0,02$). В группе, получавшей противовирусное лечение, к концу периода наблюдения были выявлены достоверно более низкие баллы по MELD ($p=0,03$) и Чайлд-Пью ($p=0,02$) в сравнении с группой противовирусную терапию не получавшей.

При анализе результатов проведения ПВТ (энтекавиром) у пациентов с ЦП в исходе HBV+HDV инфекции, снижение показателей АЛТ было достоверным только в группе, получавшей ПВТ ($p<0,05$). Существенное снижение уровня виремии по ДНК HBV наблюдалось в обеих сравниваемых группах, независимо от проводимой терапии. По окончании терапии улучшения состояния пациентов по классификациям MELD и Чайлд-Пью в

обеих группах достигнуто не было. Вместе с тем, изучение результатов ПВТ у больных, перенесших трансплантацию по поводу ЦП в исходе HBV+HDV инфекции, показало, что к концу первого года жизни больных после операции у всех пациентов ПЦР к ДНК HBV и у обследованных больных к РНК HDV, была отрицательной. Все это говорит о благоприятном течении HBV+HDV инфекции после пересадки печени на фоне продолжающейся противовирусной терапии аналогами нуклеозидов.

ГЛАВА 6

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИНАМИКА ПРОЯВЛЕНИЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АЛЬБУМИНОВЫМ ДИАЛИЗОМ

Эффективность подключения альбуминового диализа к стандартной медикаментозной терапии у группы пациентов с декомпенсированным циррозом печени требует изучения. Терапия с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) направлена на уменьшение выраженности клинических и лабораторных симптомов холестаза, гепаторенального синдрома и снижение частоты эпизодов и степени печеночной энцефалопатии.

Основной задачей применения данной методики совместно со стандартной медикаментозной терапией хронической печеночной недостаточности является возможность справиться с основными фатальными осложнениями ЦП, что в свою очередь позволяет большей доле пациентов дожить до трансплантации печени.

6.1. Динамика клинических проявлений цирроза печени при применении альбуминового диализа в сравнении со стандартной медикаментозной терапией

Исследование эффективности МАРС у больных ЦП проводилось в двух группах пациентов, включение больных в которые производилось по мере поступления в стационар областного гепатологического центра в период с 2007 по 2010 гг. В первую (основную) группу вошли 25 чел. с ЦП различной этиологии, которым проводился альбуминовый диализ. Вторую

группу (сравнения) составили 54 чел. с ЦП, которым альбуминовый диализ не проводился.

Уменьшение доли пациентов с той или иной степенью клинических проявлений заболевания печени после курса терапии было отмечено в каждой исследуемой группе (получившей МАРС и в группе сравнения), что более детально отражено в табл. 50.

Таблица 50

Изменение доли больных с клиническими проявлениями цирроза печени до и после лечения в анализируемых группах (чел.)

Клинические проявления	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=54)		p
	до МАРС	после МАРС	до начала лечения	после лечения	
Печеночная энцефалопатия	22 (88,0 %)	9 (36,0 %)	40 (74,0 %)	38 (70,3 %)	<0,01
Желтуха	22 (88,0 %)	10 (40,0 %)	44 (81,4 %)	38 (70,3 %)	<0,01
Асцит	18 (72,0 %)	13 (52,0 %)	37 (68,5 %)	30 (55,6 %)	>0,05
Кожный зуд	16 (64,0 %)	11 (44,0 %)	40 (74,0 %)	39 (72,2 %)	<0,01
Гипертермия	9 (36,0 %)	7 (28,0 %)	26 (48,1 %)	22 (40,7 %)	>0,05
Периферические отеки	11 (44,0 %)	9 (36,0 %)	31 (57,4 %)	27 (50,0 %)	>0,05

p - между группами по окончании терапии

Обе группы пациентов были сопоставимы на момент начала исследования: печеночная энцефалопатия, желтуха, асцит, кожный зуд, периферические отеки, гипертермия встречались у больных с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

По результатам выполнения теста связи чисел в секундах все пациенты имели II стадию печеночной энцефалопатии. После применения альбуминового диализа и стандартной медикаментозной терапии больные обеих групп отмечали улучшение самочувствия. Однако доля больных с

желтухой в основной группе уменьшилась до 40,0%, а в группе сравнения практически не изменилась и составила 70,3% ($p<0,01$). Сохранение кожного зуда после применения альбуминового диализа отмечали 44% пациентов, что было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения – 72,2% ($p<0,01$). По окончании терапии проявления печеночной энцефалопатии в основной группе сохранялись у 9 чел. (36,0%), в группе сравнения – у 38 чел. (70,3%) ($p<0,01$). При этом в основной группе у 7 больных (77,8%) уровень ПЭ после лечения достиг I стадии, чего не наблюдалось в группе сравнения. Более детальный анализ динамики печеночной энцефалопатии на фоне лечения дан в подглаве 6.2.

Что касается таких проявлений ЦП как асцит, периферические отеки, гипертермия, то независимо от вида проведенной терапии, к концу лечения в обеих группах они встречались с одинаковой частотой ($p>0,05$).

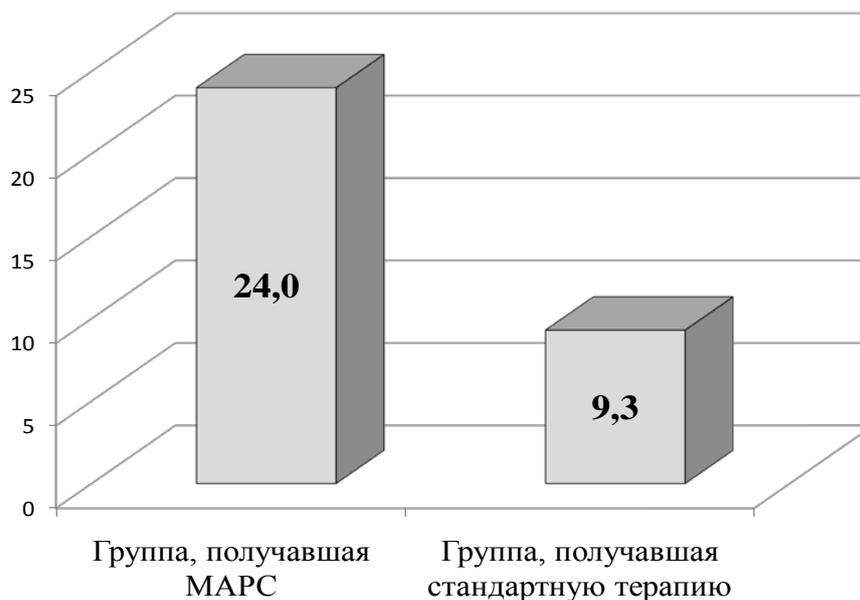


Рисунок 46. Доля больных, которым была выполнена трансплантация печени в группах, получавших и не получавших терапию МАРС, (%)

Крайне важным является факт того, что при дальнейшем наблюдении за пациентами доля больных, которым была выполнена трансплантация печени, после МАРС была существенно больше 24,0% (6 чел.), чем в группе сравнения – 9,3% (5 чел.), $p<0,05$ (рис. 46).

Таким образом, альбуминовый диализ оказался более эффективным, чем стандартная терапия, в отношении желтухи, кожного зуда и печеночной энцефалопатии. Доля пациентов доживших до пересадки печени была так же существенно больше в группе, получавшей терапию MAPC.

6.2. Эффективность альбуминового диализа при печеночной энцефалопатии

Применение экстракорпоральных методов лечения, а именно альбуминового диализа, в лечении больных с декомпенсацией ЦП требует дальнейшего изучения.

Динамика степени печеночной энцефалопатии путем исследования теста связи чисел (ТСЧ) перед лечением и после в обеих анализируемых группах приведена в табл. 51.

Таблица 51

Изменение теста связи чисел у основной группы и группы сравнения, сек.

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	до	после	до	после
Среднее значение ТСЧ, сек. \pm СО	111,8 \pm 47,2	74,9 \pm 28,6	118,1 \pm 16,2	108,2 \pm 30,1
p	0,01		0,04	

Примечание: p рассчитана парным критерием Стьюдента, при сравнении показателей до и после лечения в основной группе и до и после лечения в группе сравнения.

Уровень ПЭ существенно снижался при проведении альбуминового диализа ($p = 0,01$) и при применении медикаментозной терапии ($p = 0,04$). При сравнении уровней ПЭ на момент окончания терапии достоверно ниже оказались показатели ТСЧ в основной группе, которые соответствовали I стадии ПЭ ($p = 0,01$).

Данные по изменению ТСЧ у пациентов основной группы при разном количестве проведенных сеансов представлены в табл. 52.

Таблица 52

Изменение уровня печеночной энцефалопатии у больных основной группы в зависимости от количества проведенных сеансов МАРС, сек.
(по данным ТСЧ)

Показатели	До и после одного сеанса МАРС, n = 7		До и после двух сеансов МАРС, n = 13		До и после трех сеансов МАРС, n = 4	
	до	после	до	после	до	после
Секунды (средняя величина) ± СО	115,6± 36,1	84,0± 12,8	112,9± 56,2	72,1± 24,9	89,3± 13,7	63,5± 14,4
p	0,05		0,03		0,04	

p – при сравнении показателей до и после лечения у больных, которые получили один, два и три сеанса МАРС

При проведении одного, двух и трех сеансов МАРС наблюдалось достоверное снижение уровня печеночной энцефалопатии (табл. 52). Однако при сравнении уровня печеночной энцефалопатии на момент окончания в группах, где проведен один, два и три сеанса альбуминового диализа достоверной разницы в результатах выявлено не было ($p > 0,05$).

Изменения уровня ПЭ при проведении МАРС в зависимости от этиологии заболевания печени, были представлены следующим образом (табл. 53). Достоверное снижение уровня печеночной энцефалопатии наблюдалось в подгруппе холестатического и токсического цирроза ($p < 0,05$).

Динамика уровня печеночной энцефалопатии при проведении альбуминового диализа в зависимости от этиологии цирроза печени
(сек. по данным ТСЧ)

Показатели	Вирусный n = 4		Криптогенный n = 3		Холестати- ческий n = 7		Токсический n = 10	
	до	после	до	после	До	после	до	после
Секунды (среднее значение ± СО	72,3± 20,3	54,3± 7,9	146,7± 100,7	76,0± 40,3	108,3± 20,6	70,6± 20,5	120,5± 18,5	84,9± 14,6
p	0,15		0,32		0,03		0,03	

p – при сравнении показателей до и после лечения в группах с разной этиологией

В группах с вирусным и криптогенным циррозом также выявлено снижение уровня ПЭ, однако оно было не достоверно ($p > 0,05$) и могло быть объяснено малым количеством больных в данных группах.

6.3. Динамика биохимических показателей при применении альбуминового диализа и при стандартной медикаментозной терапии

Изменения биохимического состава крови у больных декомпенсированным ЦП в обеих группах на фоне проводимой терапии показаны в табл.54. При проведении альбуминового диализа в основной группе уровень общего билирубина снизился в два раза ($p < 0,01$), прямого билирубина – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Снизился уровень ГГТП ($p < 0,05$) и ЩФ ($p < 0,05$). Эффективность альбуминового диализа в удалении водорастворимых токсинов, маркером которых служит и креатинин, обусловлена диализно-фильтрационной составляющей метода. Значение медианы креатинина до МАРС было 120,7 (25 перцентиль – 60,6; 75 перцентиль – 150,8) мкмоль/л. При проведении альбуминового диализа отмечалась достоверная тенденция к снижению уровня креатинина ($p < 0,05$).

Полученная динамика лабораторных показателей отражала положительный эффект терапии альбуминовым диализом: у этих же больных было отмечено уменьшение или купирование желтухи и / или кожного зуда. Вместе с тем, значение медианы АЛТ несколько повысилось у данной группы больных ($p < 0,05$), а значение АСТ не изменилось. Уровень холестерина, общего белка у основной группы не изменился ($p > 0,05$).

При проведении только стандартной медикаментозной терапии у пациентов в группе сравнения уровень прямого билирубина также достоверно снижался на 18,0 % ($p < 0,05$), а изменения уровня общего билирубина в данной группе отмечено не было. В отличие от основной группы, уровень ЩФ у пациентов группы сравнения даже повысился с 364,5 до 488,8 ($p < 0,05$). Кроме того, было выявлено нарастание синдрома цитолиза (достоверное повышение показателей АЛТ с 151,0 до 203,0 ($p < 0,05$), ГГТП с 331,0 до 405,2 ($p < 0,05$)).

Изменений уровня холестерина, общего белка и креатинина на фоне лечения в этой группе отмечено не было. Таким образом, стандартная медикаментозная терапия была эффективна только в отношении снижения уровня прямого билирубина.

Таким образом, сравнение показателей биохимического спектра крови у пациентов с декомпенсацией ЦП в обеих группах на момент окончания терапии показало, что уровни общего и прямого билирубина, ЩФ и ГГТП на момент окончания терапии в основной группе, получавшей терапию с применением сеансов альбуминового диализа, были достоверно ниже в сравнении с группой, получавшей только медикаментозную терапию ($p < 0,05$) (табл. 54).

Таблица 54

Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии МАРС и стандартной медикаментозной терапии
(медиана; 25, 75 процентиля)

Показатели биохимического спектра	Основная группа (n=25)			Группа сравнения (n=54)			р***
	до лечения	по окончании лечения	р*	до лечения	по окончании лечения	р**	
Креатинин, мкмоль/л	120,7 (60,6; 150,8)	70,9 (59,7; 110,7)	< 0,05	110,1 (64,0; 163,9)	89,1 (54,0; 137,6)	> 0,05	> 0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	434,1 (309,7; 806,5)	231,0 (172,2; 456,5)	< 0,01	417,5 (258,4; 748,0)	388,6 (154,3; 441,8)	> 0,05	< 0,05
Билирубин прямой	299,0 (213,0; 499,0)	200,0 (129,8; 325,0)	< 0,01	293,0 (234,0; 567,0)	240,0 (112,0; 389,0)	< 0,05	< 0,05
ЩФ, е/л	417,0 (170,0; 704,2)	198,0 (130,0; 463,1)	< 0,05	364,5 (112,0; 669,6)	488,8 (118,0; 735,6)	< 0,05	< 0,05
ГГТП, е/л	282,7 (64,0; 603,1)	108,0 (54,0; 396,0)	< 0,05	331,0 (77,0; 687,0)	405,2 (85,0; 809,0)	< 0,05	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	2,7 (1,4; 6,7)	3,4 (2,2; 5,91)	> 0,05	3,3 (2,2; 5,3)	4,0 (2,62; 5,1)	> 0,05	> 0,05
Общий белок, г/л	60,0 (52,0; 68,0)	56,9 (49,0; 69,0)	> 0,05	62,5 (51,0; 70,0)	64,0 (59,0; 71,0)	> 0,05	> 0,05
АСТ, е/л	180,0 (92,0; 322,0)	171,0 (99,0; 385,0)	> 0,05	158,5 (87,7; 275,0)	174,0 (69,2; 327,0)	> 0,05	> 0,05
АЛТ, е/л	160,0 (99,0; 372,0)	220,0 (112,1; 508,0)	< 0,05	151,0 (81,0; 312,0)	203,0 (147,0; 404,0)	< 0,05	> 0,05

Достоверная значимость рассчитывалась U-критерием Манна – Уитни; р* – при сравнении до и после лечения в основной группе; р** – при сравнении до и после лечения в группе сравнения; р*** – сравнение обеих групп на момент окончания терапии

Проявления геморрагического синдрома у больных ЦП являются нередкими причинами отказа от проведения процедуры МАРС. Геморрагический синдром при изучаемых состояниях обычно проявляется кровоточивостью десен и слизистых и/или появлением новых экхимозов и кровотечениями. Следует подчеркнуть, что кровотечение из любого источника было абсолютным противопоказанием для проведения альбуминового диализа.

Таблица 55

Средний уровень показателей коагулограммы при использовании альбуминового диализа и при только медикаментозной терапии

Показатели коагулограммы	Основная группа			Группа сравнения			p*
	до терапии МАРС	после терапии МАРС	p	до лечения	после лечения	p	
Фибриноген (г/л)	2,6± 0,5	2,3± 0,1	0,02	2,5± 0,2	2,4± 0,9	0,69	0,45
Тромбиновое время (сек.)	38,1± 12,9	22,8± 6,1	0,01	33,1± 6,0	37,2± 8,2	0,01	0,01
Активированное частичное тромбопластиновое время (сек.)	44,2± 1,7	38,0± 1,5	0,009	44,1± 5,4	48,6± 6,1	0,01	0,01
МНО (ед.)	1,7± 0,1	1,6± 0,1	0,01	1,8± 0,05	1,8± 0,04	0,01	0,01
Тромбоциты (тыс.)	115,0± 6,0	101,4± 11,6	0,01	107,9± 8,5	112,6± 7,1	0,03	0,01

Примечание. Достоверная значимость: p – до и после соответствующей терапии; p* – сравнение групп на момент окончания терапии, использован парный критерий Стьюдента.

С целью изучения особенностей гемостаза при проведении терапии МАРС у больных с декомпенсацией цирроза печени был выполнен анализ клинических изменений и оценены показатели коагулограммы до и после процедуры альбуминового диализа.

Показатели свертывающей системы крови у больных основной группы до терапии МАРС и после ее окончания, а также у больных группы сравнения до начала медикаментозной терапии и после ее окончания приведены в табл. 55. Показатели коагулограммы у больных в обеих группах на начало терапии были сопоставимы ($p > 0,05$). На фоне проведения МАРС с использованием сулодексида отмечалось снижение МНО, активированного частичного (парциального) тромбoplastинового времени, тромбинового времени, тромбоцитов, что статистически значимо ($p < 0,01$) отличалось от группы стандартной медикаментозной терапии. Эта динамика не сопровождалась клиническими проявлениями геморрагического синдрома.

Отсутствие проявлений геморрагического синдрома у пациентов при проведении МАРС позволяет проводить данную процедуру при декомпенсации ЦП, несмотря на исходно имеющиеся изменения гемостаза.

В соответствии с полученными данными, проведение альбуминового диализа эффективнее стандартной медикаментозной терапии в отношении лабораторных проявлений синдрома холестаза (билирубин общий и прямой, ЩФ). При этом нужно отметить, что альбуминовый диализ, как и стандартная медикаментозная терапия, приводил к умеренному росту синдрома цитолиза (повышение АЛТ), что не сопровождалось ухудшением самочувствия пациентов. В отличие от группы сравнения, уровень ГГТП и креатинина снижался. Изменений уровней общего белка и холестерина при проведении терапии МАРС не отмечалось. Несмотря на имеющуюся исходную коагулопатию у больных ЦП, проведение терапии МАРС с применением сулодексида ни у одного больного не осложнилось проявлениями геморрагического синдрома.

6.4. Динамика выраженности клинических проявлений и показателей биохимического спектра крови в зависимости от этиологии цирроза печени

Эффективность альбуминового диализа в зависимости от этиологии заболевания печени до настоящего времени остается неизученной. При анализе динамики клинических проявлений ЦП в зависимости от этиологии при проведении МАРС, было выявлено, что в основной группе при любой этиологии цирроза имелись пациенты, у которых интенсивность желтухи уменьшилась, однако достоверно больше таких больных было в подгруппе холестатического (71,4%) и алкогольного циррозов (60,0%) ($p < 0,05$). Доля больных, отмечавших уменьшение выраженности кожного зуда в подгруппе с холестатическим циррозом (71,4%), была достоверно выше, чем в подгруппах с другой этиологией, хотя и в других подгруппах наблюдались пациенты, отмечавшие уменьшение зуда. Степень выраженности асцита, отеков и гипертермии достоверно не различалась у больных с разной этиологией ЦП ($p > 0,05$).

Таблица 56

Динамика уровня общего билирубина до и после МАРС в зависимости от этиологии цирроза печени, мкмоль/л (медиана; 25, 75 процентиля)

Этиология	До лечения альбуминовым диализом	После лечения альбуминовым диализом	p
Холестатический, n = 7	473,0 (168,0; 699,0)	156,2 (120,0; 237,0)	< 0,05
Вирусный, n = 4	252,2 (155,1; 519,5)	125,4 (91,4; 345,5)	< 0,05
Криптогенный, n = 3	359,0 (223,0; 590,9)	312,0 (124,0; 499,0)	< 0,05
Алкогольный, n = 10	467,2 (290,0; 860,0)	212,5 (133,7; 403,0)	< 0,05

В подгруппах с разной этиологией прослеживается тенденция к снижению уровня общего билирубина ($p < 0,05$), при сравнении данных подгрупп между собой различия не достоверны ($p > 0,05$).

Таблица 57

Динамика уровня ГГТП после терапии МАРС в зависимости от этиологии цирроза печени, е/л (медиана; 25,75 процентиля)

Этиология	До лечения альбуминовым диализом	После лечения альбуминовым диализом	P
Холестатический, n = 7	134,0 (100,0; 192,6)	104,0 (63,6; 108,0)	> 0,05
Вирусный, n = 4	257,8 (138,0; 434,0)	170,0 (62,0; 379,0)	> 0,05
Криптогенный, n = 3	161,1 (109,3; 262,9)	128,7 (75,3; 176,0)	> 0,05
Алкогольный, n = 10	508,0 (230,5; 1271,0)	440,5 (140,5; 854,0)	> 0,05

В табл. 57 представлены данные изменения уровня ГГТП при проведении альбуминового диализа у пациентов с различной этиологией ЦП. Снижение уровня ГГТП отмечалось во всех подгруппах с различной этиологией ЦП, однако статистически изменение уровня ГГТП оказалось незначимо ($p > 0,05$), что может быть связано с малым количеством пациентов в подгруппах с разной этиологией заболевания.

Изменения уровня ЩФ при проведении альбуминового диализа у пациентов с различной этиологией ЦП представлены в табл. 58.

Снижение уровня ЩФ отмечалось во всех подгруппах, но статистической значимости данных изменений не выявлено ($p > 0,05$), также не было выявлено различий при сравнении данных подгрупп между собой ($p > 0,05$).

Динамика уровня ЩФ после терапии МАРС в зависимости от этиологии цирроза печени, е/л (медиана; 25,75 процентиля)

Этиология	До лечения альбуминовым диализом	После лечения альбуминовым диализом	Р
Холестатический, n = 7	502,7 (205,7; 804,2)	418,3 (176,5; 786,0)	> 0,05
Вирусный, n = 4	241,4 (127,3; 550,1)	196,2 (105,7; 401,3)	> 0,05
Криптогенный, n = 3	301,4 (278,9; 508,2)	208,1 (117,3; 403,0)	> 0,05
Алкогольный, n = 10	378,2 (175,7; 504,2)	307,1 (177,8; 499,9)	> 0,05

В табл. 59 представлены данные изменения уровня АЛТ при проведении альбуминового диализа у пациентов с различной этиологией ЦП.

Таблица 59

Данные изменения уровня АЛТ после терапии МАРС в зависимости от этиологии цирроза печени (медиана; 25,75 процентиля)

Этиология	До лечения альбуминовым диализом	После лечения альбуминовым диализом	Р
Холестатический, n = 7	163,0 (70,0; 325,0)	172,0 (92,7; 402,0)	> 0,05
Вирусный, n = 4	170,0 (51,5; 170,0)	230,0 (69,0; 214,0)	> 0,05
Криптогенный, n = 3	124,0 (64,1; 325,1)	208,0 (130,0; 433,0)	> 0,05
Токсический, n = 10	206,5 (113,0; 516,0)	209,5 (159,0; 465,0)	> 0,05

Таким образом уровень АЛТ у больных с разной этиологией цирроза печени повышался не существенно ($p > 0,05$).

Уровень креатинина снижался во всех исследуемых подгруппах одинаково значимо ($p < 0,05$) (табл. 60). При анализе уровня креатинина на момент окончания в подгруппах с разной этиологией ЦП различий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 60

Динамика уровня креатинина после терапии МАРС в зависимости от этиологии цирроза печени, мкмоль/л

Этиология	До лечения альбуминовым диализом	После лечения альбуминовым диализом	p
Холестатический, n = 7	90,0 (68,1; 120,6)	60,5 (29,6; 108,0)	< 0,05
Вирусный, n = 4	88,9 (57,6; 120,9)	49,5 (0; 0,1)	< 0,05
Криптогенный, n = 3	160,3 (51,2; 180,6)	71,9 (0,1; 0,1)	< 0,05
Токсический n = 10	150,6 (70,8; 178,4)	86,6 (23,9; 110,6)	< 0,05

Таким образом, при оценке клинических изменений в группе больных, получивших МАРС, пациентов, у которых интенсивность желтухи уменьшилась, оказалось больше, с достоверными различиями в подгруппе с холестатическим и алкогольным циррозом печени. Интенсивность кожного зуда достоверно чаще снижалась в группе больных холестатическим циррозом ($p < 0,05$), хотя имела тенденцию к снижению и в других подгруппах. Выраженность асцита и периферических отеков при проведении альбуминового диализа у больных с разной этиологией ЦП не изменялась. При оценке изменений биохимических показателей крови на фоне лечения альбуминовым диализом независимо от этиологии заболевания печени максимальный эффект был достигнут в отношении уровня билирубина и креатинина. Другие лабораторные проявления синдрома холестаза (ГГТП, ЩФ) менялись незначимо, также не отмечено достоверных изменений при какой-либо этиологической форме. Что касается показателей цитолиза, то

был отмечен некоторый рост уровня АЛТ во всех подгруппах. При интерпретации результатов нужно учитывать малое количество пациентов в подгруппах. Таким образом, эффективность альбуминового диализа не зависела от этиологии ЦП.

6.5. Результаты использования молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы в зависимости от количества проведенных сеансов

Остается неизученным вопрос о количестве сеансов МАРС, необходимом для эффективной терапии больного с декомпенсацией ЦП. Больные основной группы получили разное количество сеансов, о чем сказано в главе 2. В табл. 61 приведена динамика показателей (медиан) общего билирубина у пациентов основной группы в зависимости от того, сколько сеансов МАРС они получили.

Таблица 61

Уровни общего билирубина в зависимости от количества проведенных сеансов МАРС, мкмоль/л

Показатели	Группа, получившая 1 сеанс		Группа, получившая 2 сеанса		Группа, получившая 3 сеанса	
	до лечения	после 1-го сеанса	до лечения	после 2-х сеансов	до лечения	после 3-х сеансов
Кол-во чел.	7		13		4	
Медиана	379,0	140,0	382,0	203,0	413,2	278,0
25 процентиль	160,0	130,0	176,1	120,0	282,8	218,3
75 процентиль	622,0	456,0	547,0	401,0	732,2	519,0
	p = 0,05		p = 0,02		p = 0,02	

Примечание: p - рассчитана U-критерием Манна –Уитни при сравнении показателей до и после сеансов.

У пациентов, получавших разное количество сеансов, уровень билирубина на момент начала терапии не отличался ($p=0,24$). Независимо от количества проведенных сеансов альбуминового диализа, к концу лечения уровень общего билирубина снижался статистически значимо (табл. 61). При сравнении между собой показателей билирубина после одного, двух и трех сеансов МАРС различий в уровнях не выявлено ($p>0,05$).

Динамика медиан общего билирубина у пациентов, которые получили один сеанс, два сеанса и три сеанса МАРС, показана на рис. 47. Один сеанс получили 7 чел. (28,0%), два сеанса получили 13 чел. (52,0%), три сеанса получили 4 чел. (16,0%). Еще 1 пациент (4,0%) получил 4 сеанса МАРС терапии.

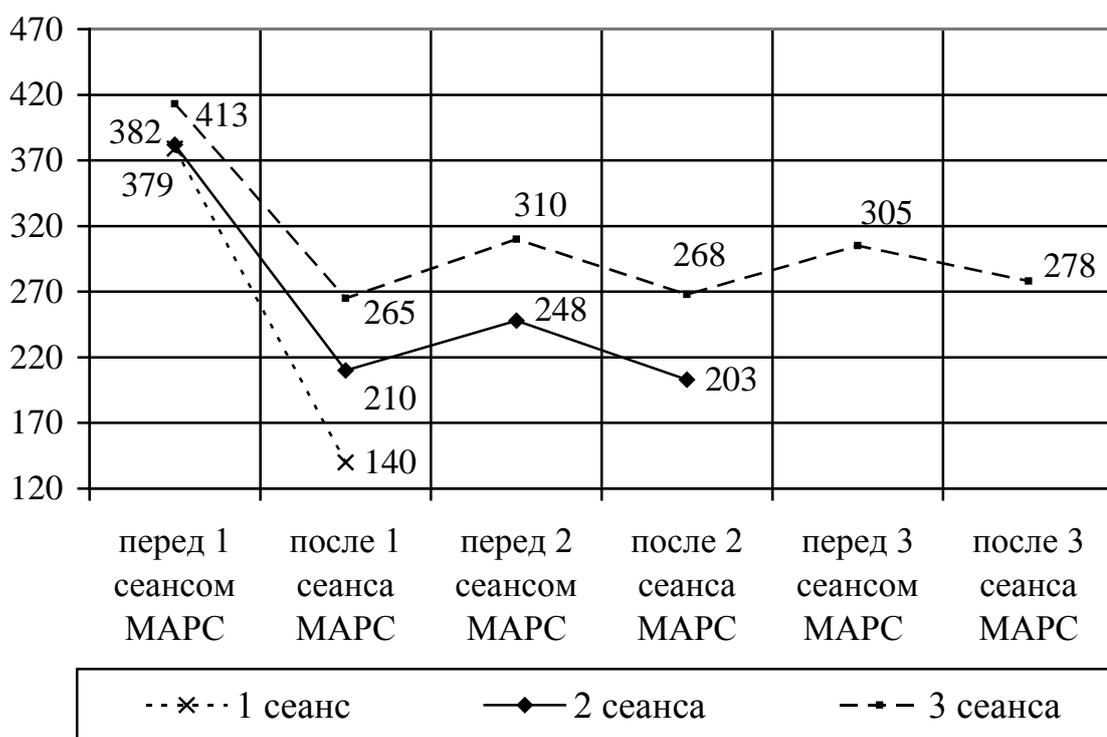


Рисунок 47. Динамика медиан общего билирубина при проведении одного, двух и трех сеансов МАРС, мкмоль/л.

Как следует из рис. 47, снижение уровня общего билирубина было максимальным у больных, получивших один сеанс ($p<0,05$). При проведении двух и трех сеансов также максимальное снижение показателя общего билирубина выявлено после первого сеанса ($p<0,05$). Таким образом,

максимальный эффект в отношении снижения показателей общего билирубина крови достигался при проведении именно первого сеанса МАРС-терапии. Последующие сеансы также давали снижение его уровня, но в меньшей степени ($p < 0,05$).

В табл. 62 приводится уровень креатинина при проведении одного, двух и трех сеансов альбуминового диализа. Уровень креатинина снижался у больных, получивших один, два и три сеанса МАРС ($p < 0,05$). Показатели креатинина у пациентов на момент окончания терапии после одного, двух и трех сеансов были статистически не различимы ($p > 0,05$).

Таблица 62

Изменения уровня креатинина в зависимости от количества проведенных сеансов МАРС в основной группе, мкмоль/л

Показатели	Группа, получившая 1 сеанс		Группа, получившая 2 сеанса		Группа, получившая 3 сеанса	
	до лечения	после 1-го сеанса	до лечения	после 2-х сеансов	до лечения	после 3-х сеансов
Кол-во чел.	7		13		4	
Медиана	120,3	78,8	140,4	88,7	130,6	90,8
25 процентиль	70,1	50,4	80,9	65,4	70,1	60,0
75 процентиль	150,0	90,5	17,0	11,4	160,8	120,5
p	0,05		0,03		0,04	

Примечание: p - рассчитана U-критерием Манна–Уитни при сравнении показателей до и после сеансов

Согласно данным рис. 48 максимальное снижение креатинина происходило после одного сеанса. У больных, которые получили два и три сеанса МАРС, максимальное снижение показателя креатинина происходило так же после первого сеанса ($p < 0,05$).

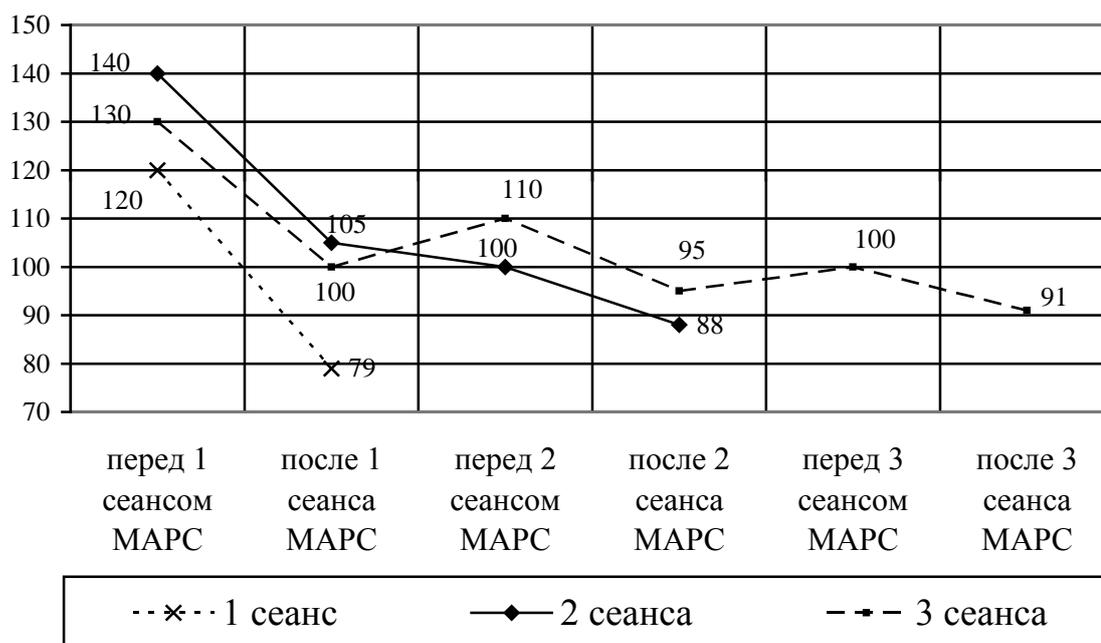


Рис. 48. Динамика медиан креатинина при проведении одного, двух и трех сеансов МАРС, мкмоль/л.

Таблица 63

Уровень медиан АЛТ в зависимости от количества проведенных сеансов МАРС в основной группе, е/л

Показатели	Группа, получившая 1 сеанс		Группа, получившая 2 сеанса		Группа, получившая 3 сеанса	
	до лечения	после 1-го сеанса	до лечения	после 2-х сеансов	до лечения	после 3-х сеансов
Кол-во чел.	7		13		4	
Медиана	187,0	246,0	173,0	207,0	169,0	238,0
25 процентиль	88,4	129,8	60,0	82,7	86,0	105,5
75 процентиль	342,0	501,0	299,1	441,0	311,5	487,5
p	0,03		0,14		0,05	

Примечание. p – достоверная значимость, рассчитана U-критерием Манна – Уитни при сравнении показателей до и после сеансов.

Уровень АЛТ достоверно повышался у больных, получивших один и три сеанса МАРС. В подгруппе, где больные получили два сеанса

альбуминового диализа, статистически значимых результатов не выявлено ($p=0,14$) (табл. 63). Показатели АЛТ у пациентов на момент окончания терапии после одного, двух и трех сеансов также статистически не различались ($p>0,05$).

На рис. 49 показана динамика уровня АЛТ у пациентов, которые получили один, два и три сеанса МАРС.

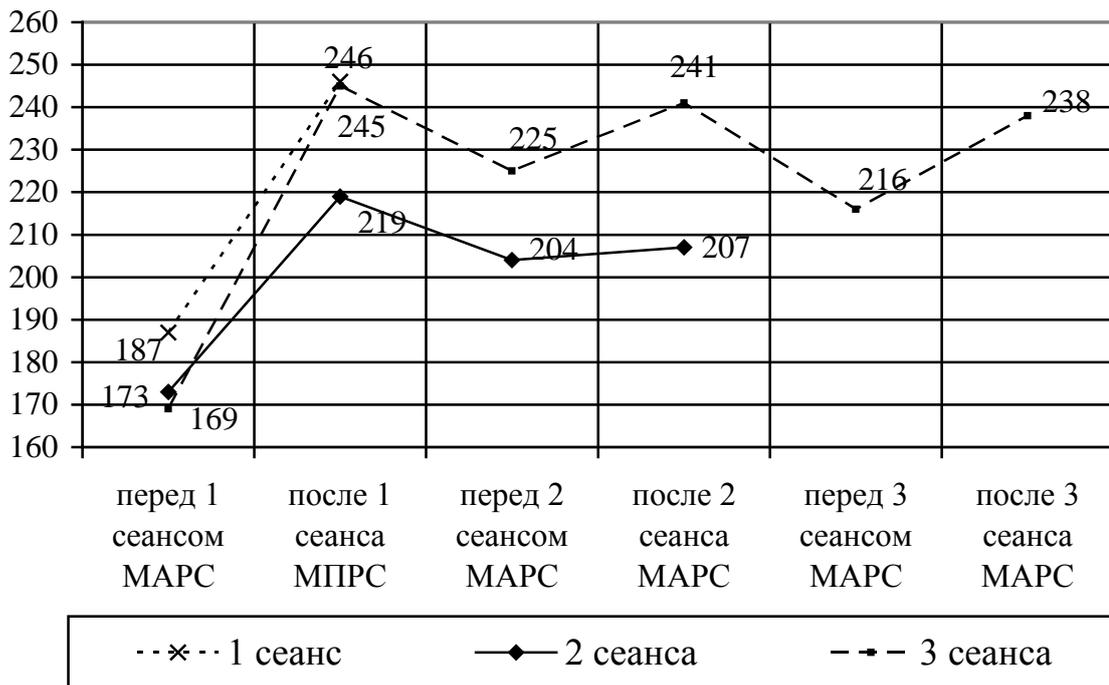


Рисунок 49. Динамика медиан АЛТ при проведении одного, двух и трех сеансов МАРС, е/л.

Как следует из рис. 49, увеличение АЛТ происходило после одного или первого сеанса, а далее наблюдалось плавное его снижение.

Таким образом, проведение уже одного сеанса альбуминового диализа позволяло снизить уровень общего билирубина и креатинина. При этом максимальное увеличение уровня АЛТ также происходило во время первого сеанса МАРС терапии ($p=0,03$).

Изучение демографических показателей и динамики клинических и лабораторных данных больных, которым провели только один сеанс, и пациентов, получивших два и три сеанса (табл. 64) выявило, что в группе

больных, которым был проведен только один сеанс МАРС, женщин было достоверно меньше, чем мужчин. Других существенных различий в группах по клиническим и демографическим показателям выявлено не было.

Таблица 64

Клинико-лабораторные и демографические и данные больных, которым проводилось разное количество сеансов МАРС

Показатель	Группа, получившая 1 сеанс, n = 7 (35,7%)	Группа, получившая 2 и 3 сеанса, n = 18 (14,7%)	P
ПЭ (чел., %)	5 (71,4%)	16 (94,1%)	> 0,05
Число женщин (чел.)	2 (28,6%)	11 (64,7%)	< 0,05
Средний возраст (лет)	54,0±19,8	45,5±16,4	> 0,05
ЩФ (е/л)	235,0 (131,0; 509,0)	317,0 (170,0; 535,0)	> 0,05
Билирубин общий (мкмоль/л)	279,0 (119,0; 427,5)	299,7 (223,0; 560,0)	> 0,05
АлТ (е/л)	87,0 (68,4; 142,0)	113,0 (44,0; 259,0)	> 0,05
Желтуха (чел. %)	6 (85,7%)	16 (94,1%)	> 0,05
Кожный зуд (чел.,%)	5 (71,4%)	10 (58,8%)	> 0,05
Длительность заболевания (лет)	4,3±1,7	3,6±0,9	> 0,05

Клинический пример эффективного применения однократного сеанса МАРС.

Клинический случай №4. История болезни № 6345. Пациентка Р., 1957 г. р. Предъявляла жалобы на слабость, желтуху, головные боли, тошноту, выраженный кожный зуд, синяки на конечностях, потемнение мочи, снижение памяти. Диагноз Первичный билиарный цирроз был установлен в СОКБ №1 в Свердловском областном гепатологическом центре в 2001 г., подтвержден гистологическим исследованием. Сопутствующая патология: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эндоскопически – рубцовая деформация луковицы ДПК.

В 2002 г. данные обследования ОАК: лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л, эритроциты $2,88 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 105 г/л, тромбоциты 119×10^9 /л, СОЭ

37 мм /час. Биохимический анализ крови: общий билирубин 177 мкмоль/л, прямой билирубин 101 мкмоль/л, АЛТ 143 е/л, АСТ 156 е/л, ХС 2,9 мкмоль/л, ГГТП 255 е/л, ЩФ 788 е/л, общий белок 69 г/л, маркеры гепатитов В, С отриц. АМА – 145 ед/л. Получала ежедневно медикаментозную терапию: урсодезоксихолевую кислоту 1000 мг, лактулозу 40 мл, омега-3 20 мг, Кальций Д3 Никомед – 3 таблетки. Наблюдалась амбулаторно в гепатологическом центре, поликлиническом отделении, с периодичностью 1 раз в 4 месяца. Госпитализация плановая – 1 раз в 6 месяцев. Неоднократно получала курсы плазмафереза № 3–5 без клинико-лабораторной ремиссии. Глюкокортикостероиды не назначались.

В августе 2007 г. больная была экстренно госпитализирована с жалобами на выраженный кожный зуд, желтуху, увеличение живота в размерах, сильные головные боли, нарушение памяти, синяки на конечностях, кровоточивость десен, боли в костях, повышение температуры тела до 37,4°C. Проводилась консервативная терапия, которая была мало эффективна. Решением консилиума больная была включена в лист ожидания трансплантации печени с диагнозом: первичный билиарный цирроз, IV стадия, Чайлд-Пью С, декомпенсация. ПЭ, II стадия.

Данные обследования в августе 2007 г.: ОАК – лейкоциты $3,4 \times 10^9$ /л, эритроциты $2,54 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 79 г/л, тромбоциты 77×10^9 /л, СОЭ 44 мм/час. Биохимический анализ крови: прямой билирубин 220 мкмоль/л, непрямой билирубин 126 мкмоль/л, общий билирубин 346 мкмоль/л, АЛТ 103 е/л, АСТ 167 е/л, ГГТП 349 е/л, ЩФ 1456 е/л, общий белок 64 г/л, креатинин 101,6 ммоль/л, мочевины 10,4 ммоль/л, калий 3,6 ммоль/л, натрий 133 ммоль/л, глюкоза 4,4 ммоль/л. Коагулограмма: МНО 1,77, АПТВ 46,9 сек, фибриноген 3,2 г/л, тромбиновое время 24,9 сек., ТСЧ 116 сек.

По данным УЗИ органов брюшной полости, проведенному в июле 2007 г.: диффузные изменения ткани печени, диаметр портальной вены 14 мм, диаметр холедоха 5 мм. Селезенка 157 см² асцит.

Повторная экстренная госпитализация в СОКБ №1 областной гепатологический центр на фоне усиления явлений печеночной энцефалопатии, желтухи, лихорадки до 37,5° была в октябре 2007 г. В анализах: ОАК – лейкоциты $7,4 \times 10^9$ /л, гемоглобин 76 г/л, тромбоциты 84×10^9 /л, СОЭ 44 мм/час. Биохимический анализ крови: прямой билирубин 331 мкмоль/л, непрямой билирубин 101 мкмоль/л, общий билирубин 432 мкмоль/л, АЛТ 89 е/л, АСТ 201 е/л, ГГТП 388 е/л, ЩФ 766 е/л, общий белок 61 г/л, креатинин 134,6 ммоль/л, мочевины 9,4 ммоль/л, калий 3,8 ммоль/л, натрий 132 ммоль/л, глюкоза 5,4 ммоль/л. Коагулограмма: МНО 1,69, АПТВ 45,9 сек, фибриноген 2,1 г/л, ТСЧ 134 сек.

С учётом выраженности холестаза (билирубин > 250 мкмоль/л) и II стадии печеночной энцефалопатии, больной проведен сеанс альбуминового диализа продолжительность 8 часов, по традиционной методике; сулодексид 1200 мг за сеанс, на протяжении процедуры гемодинамика стабильная, самочувствие удовлетворительное. После окончания сеанса пациентка отмечала уменьшение кожного зуда; температура составила 36,9. По данным анализов: гемоглобин 83 г/л, тромбоциты 98 тыс., прямой билирубин 84 мкмоль/л, непрямой билирубин 171 мкмоль/л, общий билирубин 225 мкмоль/л, АЛТ 58,4 е/л, АСТ 104 е/л, ГГТП 174 е/л, ЩФ 641,3 е/л, общий белок 70 г/л, креатинин 80,2 мкмоль/л, мочевины 11,1 ммоль/л, ТСЧ 80 сек.

Таким образом, проведение уже первого сеанса альбуминового диализа позволило эффективно снизить выраженность желтухи, степень печеночной энцефалопатии, а пациентке Р. дожить до пересадки печени.

15.11.2007 г. пациентке была проведена успешная трансплантация печени. В настоящее время она наблюдается в областном гепатологическом центре СОКБ № 1.

В данном клиническом примере показано, что проведение одного сеанса альбуминового диализа позволило эффективно снизить выраженность желтухи, степень печеночной энцефалопатии, а пациентке Р. дожить до пересадки печени.

Анализируя полученные данные в отношении эффективности альбуминового диализа у больных с декомпенсацией ЦП, можно сделать вывод о его положительном влиянии на клинико-лабораторные проявления синдрома холестаза и выраженность ПЭ. При этом уже после одного сеанса альбуминового диализа отмечалось его положительное действие.

Эффективность также была одинаковой у пациентов с различной этиологией заболевания печени. Стоит отметить, что альбуминовый диализ, как и стандартная медикаментозная терапия, приводил к умеренному росту синдрома цитолиза (повышение АЛТ), что не сопровождалось ухудшением самочувствия пациентов. Несмотря на имеющуюся исходную коагулопатию у больных ЦП, проведение МАРС с применением сулодексида ни в одном случае не осложнилось проявлениями геморрагического синдрома.

Особенно важным является факт того, что при дальнейшем наблюдении за пациентами доля больных, которым была выполнена пересадка печени, после МАРС была существенно больше 24,0%, чем в группе сравнения – 9,3% ($p < 0,05$).

В результате проведенного анализа эффективности лечения декомпенсированного ЦП с использованием альбуминового диализа и оценкой его воздействия на основные, угрожающие жизни больного осложнения ЦП (печеночную энцефалопатию, гепаторенальный синдром, холестаз, коагулопатию), можно сделать вывод о том, что данная методика является высокоэффективным инструментом специализированного гепатологического центра при условии возможности выполнения трансплантации печени. Своевременное применение МАРС терапии в сочетании со стандартной медикаментозной терапией позволяет продлить жизнь пациентам с ЦП, находящимся в листе ожидания, и дожить до трансплантации печени.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последнее десятилетия во всех странах мира, не смотря на совершенствование и разработку новых методов лечения заболеваний печени, отмечается тенденция к росту числа больных циррозом печени. В экономически развитых странах заболеваемость ЦП составляет 10-20 человек на 100 000 населения [9]. Вместе с тем, статистических данных, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по ЦП в нашей стране крайне мало. Отражением важности проблемы является тот факт, что ЦП составляют около 30% от общего числа больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах России [21]. Количество смертей от цирроза печени в России составляет 47,5 тысяч человек в год [6, 9].

На сегодняшний день болезни печени играют лидирующую роль в структуре заболеваемости органов пищеварения в Свердловской области. Данные нашего анализа свидетельствуют о том, что в Свердловской области смертность от болезней органов пищеварения стоит на 5-ом месте среди других причин смерти в области. Госпитальная смертность от заболеваний органов пищеварения (включая хирургическую патологию) занимает второе место после заболеваний системы кровообращения. При детальном анализе причин госпитальной смертности было выявлено, что каждый третий больной умер от ЦП и его осложнений. Только в 2010 г. эта цифра составила 36,2% больных. Дополнительно к этому в Свердловской области впервые устанавливается диагноз злокачественного поражения печени и желчевыводящих протоков, чаще всего являющихся следствием ЦП, в среднем у 378 человек в год.

Специфика хронических заболеваний печени, требующая грамотного ведения соответствующим специалистом гепатологом, явилась поводом для длительной целенаправленной работы в Свердловской области, в результате которой основная масса больных области с тяжелой гепатологической патологией на протяжении ряда последних лет концентрируется в областном гепатологическом центре. Немаловажно, что в центре был создан регистр больных ЦП, позволяющий мониторить ситуацию по ЦП в области, и осуществлять диспансерное наблюдение пациентов. Все это позволило обобщить данные, получить развернутую картину ситуации с ЦП в Свердловской области и провести полноценный клинический анализ этой группы больных. Следует также подчеркнуть, что Свердловская областная клиническая больница №1 является уникальным учреждением практического здравоохранения России, занимающимся оказанием широкого спектра трансплантационной помощи населению Свердловской области, в том числе, по пересадке печени. Анализ листа ожидания пациентов, готовящихся к трансплантации печени, был важной составной частью данного исследования. Он может послужить основой для организационных и клинических решений, направленных на дальнейшее совершенствование оказания этой помощи больным в Российской Федерации.

Быстрый рост доли больных ЦП, выявленный нами среди пациентов с той или иной гепатологической патологией, потребовавшей госпитализации за период с 2005 по 2010 гг., отражает увеличение числа пациентов с далеко зашедшими, часто необратимыми процессами. Так, в 2010 г. среди всех больных, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Свердловской областной клинической больницы №1 с патологией печени, доля больных циррозом составила 55,0%, тогда как в 2005 г. она составляла лишь 35,0% ($p < 0,05$). Подтверждением этому служит и рост госпитальной летальности среди больных ЦП в областном гепатологическом центре с 0,1% в 2007 г. до 1,2% в 2010 г. Все это диктует необходимость изучения и внедрения новых эффективных методов терапии данной патологии.

Средний возраст всех больных ЦП, включенных в исследование, составил $(46,9 \pm 1,9)$ лет, среди которых 77,1% были люди трудоспособного возраста. Причем при анализе динамики среднего возраста больных в различных этиологических группах на протяжении 6 лет существенного изменения не наблюдалось.

Изучение этиологической структуры ЦП среди больных, госпитализированных за исследуемый период в целом, включая все классы по Чайлд-Пью (А, В, С) показало, что лидирующую роль занимали ЦП вирусной природы (30,8%), а при включении в эту группу пациентов с сочетанной этиологией ЦП алкогольной+НСV инфекцией, доля больных с вирусной этиологией составила 40,1%. На сегодняшний день преобладание циррозов вирусной этиологии безусловно является результатом волны наркомании 90-х годов. При этом на протяжении изучаемого периода времени в динамике, наблюдался рост вклада данной патологии в этиологическую структуру ЦП (с 25,7% в 2005 г. до 30,8% в 2010 г, $p < 0,05$). Данные исследования, проведенного в Центральном военном клиническом госпитале имени А. А. Вишневого, обобщающие 15-летний опыт наблюдения, говорят о том, что наиболее частым этиологическим фактором, приводящим к развитию цирроза, является алкоголь (45,7%), а частота развития цирроза в исходе вирусной инфекции гепатита В и С стоит на втором месте (41,1%) [51]. Вероятно, преобладание алкогольной природы ЦП в этом исследовании связано с тем, что среди пациентов военного госпиталя преобладали мужчины, кроме того в исследовании не проводился анализ изменения этиологической структуры ЦП по годам.

Среди вирусной инфекции самую большую долю занимали ЦП, развившиеся в исходе вирусного гепатита С. Рассматривая динамику структуры ЦП вирусной этиологии среди госпитализированных больных, важно отметить, что самое существенное увеличение было отмечено для цирроза в исходе НСV инфекции (с 13,3% до 18,4%, $p < 0,05$). Минимальную часть этих больных составляли пациенты с сочетанной НВV+НСV

инфекцией. Значимого изменения доли ЦП в исходе другой вирусной инфекции (HBV и HBV+HDV, HBV и HCV) за исследуемый период времени не наблюдалось ($p>0,05$). Таким образом, отмеченный нами рост вклада хронических вирусных гепатитов в развитие ЦП за последние годы, касался именно вирусного гепатита С. Российских данных по динамике цирроза печени в исходе HCV инфекции в доступной нам литературе не опубликовано, но прямым отражением данной эпидемиологической ситуации является высокий уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С в России [35, 48]. Сегодня в мире и в нашей стране подавляющее большинство трансплантаций печени проводится по поводу последствий HCV инфекции [6, 30, 33].

Следующую по величине группу больных составили пациенты с холестатическим циррозом. В динамике за 6 лет наблюдалось уменьшение составляющей холестатического цирроза в структуре больных ЦП (с 32,1% до 23,9% $p<0,05$). Данная группа больных включала в себя холестатические поражения печени различной природы (аутоиммунные - первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, перекрестные синдромы, воспалительные - вторичные билиарные циррозы). Определенную роль в том, что данная этиологическая группа была столь большой, играл тот факт, что в Свердловском областном гепатологическом центре концентрируются все больные холестатическим ЦП, направляемые хирургическими и проктологическим отделениями СОКБ №1, а так же наблюдаются все больные ПБЦ и ПСХ, проживающие в Свердловской области.

Третью по величине группу составили алкогольные циррозы (23,3%), включая и сочетанное поражение алкогольной и вирусной HCV природы. На протяжении времени доля алкогольного цирроза в целом существенно не изменилась (26,6% в 2005г и 23,2% в 2010г, $p>0,05$). Однако при этом наблюдалось достоверное увеличение доли больных криптогенным ЦП (с 9,4% до 19,1%, $p<0,05$). Мы считаем, что наиболее вероятной причиной

этого являлся рост числа скрытых алкогольных и токсических поражений печени. Подобное мнение высказывалось в работах С. Д. Подымовой [37], но исследований в данном направлении не проводилось. Таким образом, несмотря на то, что в России профилактика вирусного гепатита и алкоголизма проводится постоянно, оценка этиологической структуры ЦП отражает ее недостаточность.

Группа больных ЦП с другими редкими заболеваниями (болезнью Вильсона, гемохроматозом, первичным тромбозом воротной вены, врожденной гипоплазией воротной вены, альвеококкозом) составила относительно небольшую долю в структуре пациентов с ЦП (3,0%) и существенно не менялась за анализируемые годы ($p > 0,05$).

Таким образом, в этиологической структуре ЦП в Свердловской области лидирующую роль занимала вирусная природа заболевания. Среди вирусной инфекции самую большую долю занимали ЦП, развившиеся в исходе хронического вирусного гепатита С. Изменение этиологической структуры ЦП на протяжении исследуемого периода показало существенное увеличение доли ЦП в исходе HCV инфекции ($p < 0,05$). Пациенты с холестатическим циррозом составили следующую по величине этиологическую группу ЦП, доля которого уменьшилась за изучаемый период ($p < 0,05$). Третью по величине группу составили алкогольные циррозы, включая и сочетанное поражение алкогольной и вирусной HCV природы, доля которых существенно не изменилась ($p > 0,05$). Еще одной достаточно большой этиологической группой были криптогенные ЦП.

Сегодня единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией заболеваний печени является ее трансплантация. 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, являются показаниями для пересадки [137]. Данный радикальный метод лечения показан практически всем больным с терминальной стадией

заболеваний печени, осложненной кровотечением из ВРВ пищевода/желудка, развитием асцита, ГРС, энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита [55, 59, 137].

Период времени, выбранный для проведенного исследования, был определен началом создания листа ожидания (ЛО) трансплантации печени. Результатом работы специализированного гепатологического центра на протяжении 6 лет было создание регистра пациентов с ЦП, из которого в исследование было включено 1220 чел. Все эти пациенты были разделены на группу больных, имевших и не имевших показания для трансплантации печени. Группа пациентов – кандидатов для пересадки печени составила 618 чел (50,7%) со средним возрастом $48,2 \pm 13,7$ лет.

Представляет интерес сравнение группы больных ЦП с показаниями для пересадки печени и без них, при котором было выявлено существенное преобладание доли пациентов с криптогенным, алкогольным и циррозом в исходе вирусных гепатитов в группе, имевшей показания для трансплантации, над долей пациентов с ЦП данных этиологий в группе без показаний к трансплантации. Данный факт говорит о том, что эти больные на момент оценки их как потенциальных реципиентов имели большую степень декомпенсации печеночного процесса и, вероятно, более высокую скорость прогрессирования заболевания печени.

Однако следует подчеркнуть, что далеко не все пациенты, имеющие показания для трансплантации печени, в дальнейшем включаются в лист ожидания, так как в процессе обследования и дальнейшего наблюдения нередко выявляется ряд противопоказаний для пересадки. В результате этого этиологическая структура группы больных, включенных в лист ожидания, отличается от группы пациентов с показаниями для данной операции.

По этиологии ЦП в группе больных, которые были включены в лист ожидания (ЛО) (196 чел.), самую большую долю также составили больные ЦП в исходе вирусной инфекции HCV, HBV и HBV+HDV (40,8%). Среди них лидирующую роль играл HCV-ассоциированный ЦП (26,0%).

Следующей по численности была группа холестатического цирроза – 23,5%. Криптогенная этиология ЦП была диагностирована у 27,6% больных, а пациенты с алкогольной природой заболевания в ЛО не включались. Самую маленькую группу составили другие редкие причины ЦП - 8,7%.

При сравнении этиологических факторов ЦП в листе ожидания с общей группой ЦП (1220 чел.), а так же с группой больных ЦП, не имеющих показаний для трансплантации (602 чел.), оказалось, что пациенты с вирусной этиологией заболевания и криптогенным циррозом чаще включались в ЛО. Доля больных холестатическим циррозом оказалась достоверно больше в общей группе ЦП и в группе ЦП, не имеющих показаний для пересадки печени, что является доказательством более длительного и медленно прогрессирующего течения ЦП данной этиологии. К сожалению, ни отечественных, ни зарубежных данных, анализирующих этиологические факторы ЦП у пациентов, имеющих и не имеющих показания для пересадки печени, в доступной литературе не опубликовано.

Отмеченный в нашем исследовании высокий процент пациентов, имеющих показания для трансплантации печени, среди больных, потребовавших госпитализации (50,7%), диктует необходимость развития специализированных гепатологических центров, их организационной и финансовой поддержки со стороны Министерств здравоохранения федерального уровня и уровня субъектов РФ. Создание возможности оказания в таких центрах всего спектра высокотехнологичной медицинской помощи больным с заболеваниями печени (гепатологической, экстракорпоральных методов - возможности проведения МАРС терапии, реанимационной, хирургической, трансплантологической) позволит радикально улучшить ситуацию по уровню заболеваемости и смертности среди больных ЦП. Следует отметить, что подобного исследования с анализом данных специализированного гепатологического центра в доступной научной литературе нами не найдено.

Оценка больного при включении в ЛО трансплантации печени, является важной и сложной задачей, которая требует разностороннего обследования его как по основной патологии (ЦП), так и по всем сопутствующим заболеваниям, включая оценку социального и психического статуса. Изучение структуры патологии, являющейся противопоказанием для включения в ЛО пациентов с ЦП, в нашей стране не проводилось, так как опыт работы трансплантационных центров в России в настоящее время пока небольшой. Результаты такого исследования позволили бы выделить те заболевания и патологические состояния, которые наиболее часто становятся противопоказанием для включения больного в ЛО в нашей стране, и создать рациональный порядок и объем обследования больных при оценке их как потенциальных реципиентов донорской печени. Такой подход позволит оптимизировать процесс включения пациентов в ЛО и свести к минимуму послеоперационные осложнения, связанные с сопутствующей патологией.

Из группы больных, имеющих показания для трансплантации печени, включавшей 618 чел., обследованных за период с 2005 по 2010 гг. в Свердловском областном гепатологическом центре, в ЛО было включено только 31,7% пациентов. Доля отказавшихся от операции оказалась довольно высокой и составила 9,2%, учитывая тот факт, что предложенная операция, являлась единственным радикальным способом сохранить жизнь пациенту. Причиной отказа чаще всего была недооценка больным тяжести своего состояния и сомнение в достаточном опыте проведения операций по пересадке печени в центре. У оставшихся больных (59,1%) при обследовании были выявлены те или иные противопоказания для проведения пересадки печени.

Следует допустить, что часть противопоказаний для трансплантации печени являются весьма относительными. Например, возрастной порог по данным разных центров варьирует и зависит от опыта и количества операций в центре [200]. Имеющийся сегодня опыт показывает, что трансплантация печени у пожилых крайне затруднительна и выживаемость после операции

существенно снижена. Больные старшего возраста рассматриваются как реципиенты с высоким риском из-за большего количества сопутствующих заболеваний и повышенного риска смерти как от печёночных, так и от внепеченочных причин. Возрастной лимит определяется каждым трансплантационным центром самостоятельно, но чем больше опыт и интенсивность работы центра, тем чаще становится возможной данная операция для больных старше 60 лет. Сегодня в ряде крупных центров возможна успешная трансплантация печени у больных старше 60 лет, однако большинством центров пока принято ограничение по возрасту в пределах 60 лет [92, 104]. Учитывая не большое количество выполненных в нашем центре операций, было принято такое же возрастное ограничение для включения в ЛО. В некоторых зарубежных центрах с появлением высокоэффективной антиретровирусной терапии успешно оперируются больные с ВИЧ инфекцией [266]. Однако трансплантация у данной категории больных связана с развитием полноценной картины СПИДа и его осложнений после операции. Многие трансплантационные центры отказались от пересадки органов инфицированным ВИЧ пациентам, так как риск в этом случае превышает пользу от операции [207, 226].

Изучение группы больных, имеющих показания для трансплантации печени, но не включенных в ЛО, за исследуемый период времени (365 чел.), выявило, что значительную часть из них составили пациенты, у которых проводимая длительная консервативная терапия дала стабилизацию процесса и, в ряде случаев, его регресс (93 чел. - 25,5%). Данная ситуация включала в себя два основных момента. Первое, несмотря на то, что больные поступали в отделение в крайне тяжелом, декомпенсированном состоянии, и по классификациям Чайлд-Пью и MELD объективно имели все показания для трансплантации, проводимая консервативная медикаментозная терапия на протяжении нескольких последовательных госпитализаций давала положительный результат и позволяла добиться состояния стабилизации и субкомпенсации (уменьшения проявлений цирроза и его осложнений).

Второе, короткий срок наблюдения за динамикой развития осложнений ЦП у некоторых больных из данной группы не позволял с уверенностью говорить о необратимости декомпенсации процесса. Таким образом, опыт работы с ЛО трансплантации печени показывает, что решение о включении больного в него должно приниматься после определенного периода наблюдения за пациентом, который позволяет оценить степень обратимости декомпенсации и скорость прогрессирования заболевания.

Анализ выявленных противопоказаний к пересадке печени показал, что значимую роль среди них играл алкоголизм и неспособность пациента находиться в состоянии абстиненции на протяжении как минимум 6 месяцев до включения ЛО (21,6%). Следует отметить, что среди больных с тяжелыми заболеваниями других органов и систем также были пациенты, злоупотреблявшие алкоголем в анамнезе, у которых тяжелые полинейропатии и кардиомиопатии явились следствием хронической алкогольной болезни и стали причиной отказа пациенту в пересадки печени. При выявлении проблемы хронического алкоголизма кроме сбора данных анамнеза очень важную роль играла беседа с родственниками больного.

На втором месте среди выявленных противопоказаний для трансплантации печени была патология сердечнососудистой системы - 51 чел. (13,9%), из которых наибольшее количество составили пациенты с ишемической болезнью сердца, приведшей к недостаточности кровообращения, 56,9% (n=29). Интересную группу представляли собой больные с кардиомиопатией: у четырех из 9 пациентов данная патология была расценена как проявление алкогольной болезни (по данным анамнеза). Причина развития тяжелой кардиомиопатии у оставшейся части больных не была определена достоверно, хотя нельзя было исключить ее развитие как следствие основного заболевания (цирротическая кардиопатия, характеризующаяся систолической и диастолической дисфункцией).

Среди больных с другими тяжелыми заболеваниями органов и систем 36 чел. (9,9% от всех, имевших противопоказания) доля пациентов с

выраженной полинейропатией преимущественно нижних конечностей и хроническими заболеваниями легких составила по 27,8%, осложнениями остеопороза - 22,2%, с хронической почечной недостаточностью и эпилепсией - по 11,1%, тяжелым сахарным диабетом - 1,6%.

Таким образом, несмотря на то, что среди патологии внутренних органов, ставшей противопоказанием для пересадки печени, была представлена патология практически всех систем, чаще всего причиной отказа от операции были алкоголизм и заболевания сердечнососудистой системы.

Выявление злокачественных опухолей и/или метастазов внепеченочной локализации послужило причиной отказа от включения в ЛО у 13 чел. (3,6%). Чаще всего их локализацией была толстая кишка.

Тромбоз воротной вены, и/или селезеночной вены, и/или верхней мезентериальной вены был впервые выявлен у 29 чел. (5,0%) и, вероятно, являлся осложнением ЦП. Вопрос о возможности трансплантации у таких больных каждый раз должен решаться индивидуально, о чем говорит накопленный опыт успешных трансплантаций у больных с тромбозом воротной вены [95, 98, 243]. Все больные, не включенные в ЛО, имели распространенный тромбоз указанных вен, при котором пересадка печени была невозможной.

Крайне тяжёлое состояние пациентов, не позволившее включить их в ЛО, было у 19 чел (5,2%). Тяжесть состояния у них была таковой, что при проведении операции пересадки печени выживаемость была бы минимальной. Тяжесть их состояния была обусловлена потребностью в инотропной поддержке, низким средним артериальным давлением (менее 65 мм рт. ст.), печеночной энцефалопатией III – IV степени и бактериальной инфекцией, из которой чаще всего диагностировалась пневмония – 8 чел. (42,1%), спонтанный бактериальный перитонит у 5 чел. (26,3%) и сепсис - у 5 чел. (26,3%).

В дальнейшем, по мере совершенствования хирургической техники, методов проведения иммуносупрессии, противовирусной терапии и накопления опыта конкретным трансплантационным центром круг противопоказаний для проведения пересадки печени будет сужаться, что даст возможность включать в ЛО все большее число больных.

К концу исследуемого периода (декабрь 2010 г.) из общего количества больных, включенных в ЛО (n=196), в нем состояло 55 чел. (28,1%). За это время умерли 75 чел. (38,3%), пересадка печени была выполнена 38 чел. (19,4%) и 28 чел. (14,3%) выбыли из ЛО. Таким образом, число больных, состоявших в ЛО и нуждавшихся в пересадке печени, значительно превышало число выполненных операций. Расчет потребности в трансплантации печени в Свердловской области на 1 млн. взрослого населения исходя из числа больных, находящихся в ЛО на начало 2011 г. (55 чел.), составил 15,3 операций в год. По данным зарубежных авторов ежегодная потребность в трансплантации печени в развитых странах составляет 10 – 20 операций на 1 млн. населения [152]. Таким образом, полученные нами данные о потребности в пересадке печени по Свердловской области, не отличаются от данных трансплантационных центров, имеющих гораздо больший опыт оказания трансплантологической помощи больным ЦП.

Во всех подгруппах листа ожидания среди умерших, прооперированных, выбывших и ожидающих операцию преобладали женщины (более 60% в каждой группе), что объяснялось двумя причинами: первое – практически все больные холестатическим ЦП были женщинами, второе – значительная доля мужчин, нуждающихся в пересадке печени, не могла быть включена в ЛО в связи с хроническим алкоголизмом.

Средние сроки пребывания в ЛО составляли 358,2 дня и были минимальными в подгруппе умерших пациентов (297,6 дней), что подтверждает тот факт, что в этой подгруппе находились наиболее тяжёлые больные. В свою очередь, в подгруппе выбывших больных

продолжительность нахождения в ЛО была самой длительной (452,2 день), так как эти пациенты, не дождавшись операции, выбывали в связи с развитием у них со временем тех или иных осложнений терминальной стадии хронического заболевания печени.

Выбывание больных из ЛО часто было обусловлено не прогрессированием степени декомпенсации цирроза по классификации MELD и Чайлд-Пью, а осложнениями ЦП, возникновение которых не всегда отражалось на показателях в данных классификациях. Например, развитие протяженного тромбоза воротной и селезеночной вен у некоторых больных было находкой при очередной компьютерной томографии брюшной полости, хотя сами пациенты не отмечали изменения своего состояния.

Другой причиной выбывания из ЛО в ряде случаев становилось присоединение или прогрессирование различных сопутствующих заболеваний, поэтому значение показателей MELD (21,5 баллов) и Чайлд-Пью (9,9 баллов) в этой группе было достоверно меньше, чем в группе умерших (MELD - 23,8 баллов и Чайлд-Пью - 10,2 баллов) ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно), но не отличалось от значений в остальных подгруппах.

Причиной выбывания больных из листа ожидания у 2 чел. (7,1%) был впервые выявленный в процессе наблюдения и повторных госпитализаций туберкулёз легких по данным компьютерной томографии грудной клетки. Вновь выявленные злокачественные опухоли с внепеченочной локализацией послужили причиной выбывания у 5 чел.(17,9%). Еще 5 чел.(17,9%) отказались от операции после их включения в ЛО. Таким образом, выявление возникающих в процессе динамического наблюдения противопоказаний к выполнению трансплантации печени, - одна из важнейших задач специалиста, занимающегося ведением ЛО. Отсутствие постоянного мониторинга состояния больных в ЛО может привести к тому, что на операцию будет вызван пациент с возникшими противопоказаниями к ней и дефицитный донорский орган может быть потерян.

Причиной выбывания больных из ЛО у 7 чел. (25,0% от выбывших) было развитие тяжелой декомпенсации и нарастание тяжести заболевания, при которой риск операции был недопустимо высок - при оценке по MELD все они имели более 32 баллов. У этих пациентов отмечалось быстрое прогрессирование терминальной печёночной недостаточности за время их нахождения в ЛО. Состояние больных во всех случаях отягощалось присоединением сепсиса, тяжёлой коагулопатии и/или гепаторенального синдрома.

Наиболее частой причиной смерти в ЛО являлось кровотечение из ВРВП пищевода/желудка и, как следствие, портальной гастропатии - 38 чел. (50,7%). В эту большую подгруппу больных были отнесены как случаи смерти непосредственно на высоте кровотечения (все они были повторными), так и случаи быстро прогрессирующей печёночной недостаточности, развившейся вследствие кровотечения. Второй, наиболее частой причиной смерти в ЛО, было развитие терминальной печёночной недостаточности с печёночной комой - 34 чел.(45,3%). Развитие тромбоза мезентериальных сосудов в двух случаях, безусловно, явилось следствием основного заболевания (ЦП) в условиях тяжелой коагулопатии. Смерть 62 чел. (82,7%) из числа умерших в ЛО, произошла по месту жительства (дома или в стационаре). Причина смерти каждого из этих больных, состоящих в листе ожидания, детально выяснялась по телефону у родственников и медицинских работников, оказывавших помощь пациенту.

Огромное влияние на смертность в ЛО имеет разрыв между потребностью в трансплантации печени и наличием донорских органов. Высокий уровень летальности среди пациентов листа ожидания, составивший 38,4%, говорит об острой необходимости дальнейшего увеличения числа трансплантаций печени в Свердловской области. Основная причина недостаточного количества трансплантаций печени – дефицит донорских органов.

С целью учета факторов, влияющих на выживаемость в ЛО, был проведен многофакторный анализ дожития – регрессия пропорционального риска по Коксу. В качестве ковариат были выбраны исходные лабораторные данные, данные анамнеза на момент включения в ЛО и расчетный балл по MELD и Чайлд-Пью на момент включения в исследование. В результате проведенного анализа наиболее важным фактором риска смерти у пациентов, имеющих показания для пересадки печени и включенных в ЛО, являлся исходный уровень МНО, который имел значительное большее влияние на прогноз выживания в ЛО, чем все другие анализируемые факторы. Согласно полученным результатам, у пациентов в ЛО с уровнем МНО больше 1,57 шансы на дожитие значительно снижаются уже с первых дней пребывания в нем и остаются сниженными на 30-40% в течение всего периода ожидания. Особо значимым в выполненном анализе явилось то, что удалось определить количественные показатели прогностически значимых факторов. Больной ЦП с таким показателем должен быть направлен в специализированный гепатологический центр для оценки его как кандидата на включение в ЛО трансплантации печени. Особенно ценным для практикующего врача является то, что определение данного уровня МНО – 1,57 избавляет от необходимости использования сложных математических формул расчета показателя MELD для принятия решения о направлении больного на консультацию в трансплантационный центр.

Все вышесказанное говорит о том, что формирование листа ожидания пересадки печени требует комплексного обследования пациентов как при включении, так и в процессе ожидания операции, динамической оценки степени тяжести состояния. В ряде случаев необходима экстренная госпитализация пациентов для лечения развивающихся в процессе ожидания осложнений, таких как печёночная энцефалопатия, кровотечения из вен пищевода, резистентный асцит, анемия. В этих случаях, крайне важным является своевременная госпитализация пациента в специализированный гепатологический центр, располагающий всеми

возможностями современной гепатологии, интенсивной терапии и печёночной хирургии. Постоянный мониторинг пациентов, находящихся в ЛО, позволяет выявлять и эффективно лечить развивающиеся в процессе ожидания тяжелые осложнения ЦП, сохраняя жизнь потенциальному реципиенту, выявлять возникающие в процессе динамического наблюдения противопоказания к выполнению трансплантации печени со стороны сопутствующих или вновь выявленных заболеваний.

Анализ патологии, препятствующей включению больных в ЛО в России, не встречался нам в опубликованной литературе, а данные зарубежных авторов в основном посвящены какой-либо одной проблеме или нозологии у этой категории больных. По результатам проведенного нами исследования среди заболеваний, ставших противопоказанием для пересадки печени, наиболее частым был алкоголизм (21,6%) и заболевания сердечнососудистой системы (13,9%). Таким образом, достаточно большой и затратный объем исследований, необходимый для включения в ЛО, целесообразно начинать с оценки состояния сердечнососудистой системы и выявления скрытого алкоголизма (по данным анамнеза, обследования и беседы с родственниками больного).

Самой частой причиной выбывания больных из ЛО было развитие тяжелой декомпенсации и нарастание тяжести заболевания, при которой риск операции был недопустимо высок. Результаты изучения причин смерти в ЛО, полученные в нашем исследовании, совпадают с результатами исследования М. Ш. Хубутя, проведенного в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского [55]. Основные причины выбывания и смерти больных в ЛО являются следствием недостаточного количества трансплантаций, выполняемых в нашей стране и в Свердловской области в том числе. Полученные результаты являются важными для планирования объемов трансплантологической помощи в Свердловской области и в стране в целом.

Во всех крупных центрах, занимающихся трансплантологией, постоянно ведется работа над созданием оптимального метода прогнозирования смерти больных с декомпенсацией ЦП. Существующие сегодня шкалы для оценки тяжести состояния больного ЦП достаточно сложны и не всегда применимы в условиях работы врача на практике. Все они включают в себя несколько лабораторных параметров оценки печёночной недостаточности. Однако работ, определяющих степень значимости каждого фактора в отдельности, нам в опубликованной литературе не встретилось. В результате нашего исследования было выяснено, что для предварительной оценки неблагоприятного исхода декомпенсации ЦП и необходимости рассмотрения данного больного как кандидата для включения в ЛО определяющим является показатель свертывающей системы крови - МНО. Пациент с показателем МНО более 1,57 имеет более высокий риск смерти в ЛО и такой пациент с ЦП должен быть направлен в специализированный центр, располагающий возможностью трансплантации печени.

Полученные нами данные позволили определить основной этиологический фактор ЦП в группе больных, которые были включены в лист ожидания - хроническая вирусная инфекция (40,8%), среди которых лидирующую роль играл HCV- ассоциированный ЦП (26%). Эти данные совпадают с данными исследования М. Ш. Хубутя, проведенного в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, где доля больных в ЛО с вирусной этиологией заболевания составляла 36,8% (в исходе HCV инфекции – 25,5%) [55].

Известно, что вероятность рецидива вирусного гепатита в послеоперационном периоде составляет почти 100% и осложняет течение послеоперационного периода после пересадки печени [59, 79, 100, 137]. В связи с этим, особо важным является вопрос дооперационного противовирусного лечения больных ЦП в исходе вирусного гепатита. Достижение неопределяемого уровня виремии или его минимума играет

положительную роль в послеоперационном течении вирусного гепатита [100, 137]. Лечение больных ЦП в исходе HCV инфекции сопряжено с высокой частотой развития тех или иных осложнений (гематологических или инфекционных). Российских работ по изучению эффективности противовирусной терапии препаратами интерферона, частоте и структуре ее осложнений у больных с ЦП в исходе HCV инфекции крайне недостаточно, а работ, оценивающих динамику степени тяжести ЦП после проведения ПВТ, в доступной нам отечественной литературе нам не встретилось.

Еще меньше изучен вопрос о проведении противовирусной терапии у пациентов с ЦП в исходе HBV инфекции. Перспективным является изучение эффективности применения аналогов нуклеозидов в этом направлении. Однако, российских исследований по изучению эффективности противовирусного действия аналогов нуклеозидов в популяции больных ЦП в исходе вирусного гепатита В с преобладанием генотипа D не проводилось [43, 102]. Не изученным остается вопрос о целесообразности, и эффективности проведения противовирусной терапии у больных с декомпенсацией ЦП в исходе B+D вирусной инфекции с определяемым уровнем виремии по HBV. В доступных информационных источниках работы по этой теме нам не встретились.

В проведенном нами анализе эффективности ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным ЦП, различия в исследуемых группах (получавших и не получавших противовирусную терапию) составили показатели среднего возраста 43,2 и 47,8 лет ($p=0,03$), а также показатель среднего уровня тромбоцитов $98,2$ и $88,6 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,02$). Однако это не повлияло на результат исследования, так как по показателю MELD и по Чайлд-Пью достоверных различий между группами не было ($p=0,92$ и $p=0,94$ соответственно). В результате терапии был получен довольно низкий процент устойчивого вирусологического ответа (14,8%), и все ответившие больные имели не 1-ый генотип вируса. Данный факт подтверждает данные о том, что эффективность противовирусной терапии у больных гепатитом С и

1-ым генотипом ниже в сравнении с эффективностью лечения HCV инфекции при 2-ом и 3-ем генотипах [22, 97, 100].

Число инфекционных осложнений, развившихся на фоне ПВТ, превышало их количество у пациентов без ПВТ, но было статистически не достоверным ($p=0,17$). Среди них чаще всего встречалась острая пневмония, грибковые поражения полости рта, герпетическая инфекция. Существенно чаще в группе ПВТ было лишь появление постоянно сохраняющейся лихорадки в сочетании с другими симптомами интоксикации, при этом какого-либо очага инфекции найдено не было. Вероятно, во все случаи инфекционных осложнений определенный вклад вносила реактивация латентных инфекций, которая была связана, с иммуносупрессивным действием интерферона- α [100]. Развитие инфекционных осложнений требовало сопутствующей этиотропной, симптоматической терапии. Причиной снижения доз и полной отмены препаратов в части случаев являлись критические тромбоцитопении (11,1%) и нейтропении (18,5%). Два случая инфекционных осложнений сопровождалась критической нейтропенией, и в каждом случае и нейтропения и очаг инфекции были установлены у больных в один день. Оба пациента были консультированы гематологом. Наличие очага инфекции (острой пневмонии) стало противопоказанием для назначения этим пациентам гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора [12].

На момент окончания терапии более тяжелую степень ЦП по среднему показателю MELD имели больные, не получавшие ПВТ ($p=0,04$). Различия в средних показателях MELD в группах больных, получавших ПВТ и без нее, на момент начала наблюдения и по его окончании показывают, что проведение противовирусного лечения больным с HCV инфекцией позволило, как минимум, сохранить степень тяжести ЦП на прежнем уровне, без дальнейшего прогрессирования заболевания. В некоторых случаях при достижении положительного ответа на ПВТ, удалось достигнуть определенного регресса проявлений ЦП. В тоже время, у больных, не

получавших ПВТ, сравнение показателей MELD на начало и конец наблюдения демонстрировало существенное ухудшение состояния больных ($p=0,03$).

Результаты противовирусной терапии пациентов с декомпенсированным ЦП в исходе HBV инфекции в доступной отечественной медицинской литературе не представлены. В настоящее время исследования, посвященные данной проблеме, проводятся в странах Европы и США, хотя известно, что по распределению генотипа вируса гепатита В в различных частях мира есть существенные различия. В частности, на территории России преобладает генотип D [43, 102]. Известно, что эффективность ПВТ при хроническом гепатите В напрямую зависит от генотипа вируса [102, 258].

Проведенный нами анализ показал, что на фоне проводимой терапии (как стандартной медикаментозной - в одной группе, так и добавления к ней противовирусного лечения (энтекавира) в другой), наблюдалось снижение уровня АЛТ в обеих сравниваемых группах. Однако при сравнении средних показателей АЛТ до начала терапии и по окончании наблюдения внутри группы, получавшей энтекавир, снижение было достоверным ($p<0,05$), а в группе сравнения - статистически незначимым ($p>0,05$). По окончании наблюдения достоверных различий между группами по среднему уровню АЛТ не было ($p=0,32$). При изучении остальных лабораторных показателей было установлено, что в группе сравнения показатели МНО и билирубина по окончании наблюдения стали достоверно выше ($p<0,05$), что говорило о постепенном прогрессировании заболевания, а в основной группе изменения данных показателей были не достоверными.

Наиболее вероятно, что причины постепенного снижения уровня АЛТ в группах больных ЦП в исходе HBV инфекции, были разными в зависимости от проводимого лечения. В группе, не получавшей противовирусного лечения, причиной снижения трансаминаз было постепенное истощение цитолитической активности, вызванное

прогрессивным уменьшением массы функционирующих гепатоцитов и увеличением массы фибротических тканей. С другой стороны, в группе получавшей ПВТ, данный факт может отражать положительный противовоспалительный и антицитолитический эффект противовирусной терапии.

Тенденция к снижению уровня ДНК HBV на фоне проводимой терапии также наблюдалась в обеих группах. При сравнении его средних показателей до начала терапии и по окончании наблюдения внутри групп, снижение было достоверным ($p < 0,05$). По окончании наблюдения различие между группами по уровню определяемой ДНК HBV было достоверным и более низким в группе, получавшей энтекавир ($p = 0,02$). Постепенное снижение виремии у больных с декомпенсацией ЦП, объясняется тем, что иммунная система хозяина играет ведущую роль в развитии HBV инфекции. При этом ряд цитокинов, фактор некроза опухоли альфа, гамма-интерферон ингибируют экспрессию вируса HBV. Присоединение других, не вирусных инфекций у больного ЦП (так же, как и коинфекция вирусов) является причиной угнетения вируса гепатита В [216]. Следует отметить, что появление различных инфекционных осложнений у больных ЦП в стадии декомпенсации регистрируются чрезвычайно часто, что и вносит свой вклад в снижение уровня виремии. С другой стороны, уровень определяемой ДНК HBV по окончании наблюдения был существенно ниже в группе, получавшей энтекавир ($p = 0,02$), отражая его противовирусное действие.

В результате проведенного анализа оказалось, что в группе HBV-ассоциированного ЦП, получавшей противовирусное лечение, к концу периода терапии были выявлены достоверно более низкие баллы по MELD и Чайлд-Пью в сравнении с группой, не получавшей противовирусную терапию, что доказывает целесообразность ее проведения при ЦП в исходе HBV инфекции. Достижение уменьшения степени тяжести заболевания позволяет продлить их пребывание в ЛО и увеличить вероятность дожития до операции трансплантации печени. В этом отношении принципиально

важно, что авиремия на момент операции существенно снижает риски реинфицирования трансплантата, тем самым, улучшая прогноз реципиента [216, 234]. Таким образом, несмотря на то, что на территории России преобладает генотип D вируса гепатита В, полученные нами данные сопоставимы с данными исследований, проводимыми на территории США A. Lok и Y.Liaw [147, 151].

При изучении группы больных ЦП, развившегося в исходе HBV+HDV инфекции, на фоне проводимой терапии в обеих группах (получавшей противовирусную терапию и без нее) наблюдалась тенденция к снижению уровня АЛТ. При сравнении средних показателей АЛТ до начала терапии и по окончании наблюдения внутри группы, получавшей энтекавир, снижение было достоверным: с 69,9 до 48,1 ед/л ($p < 0,05$), а в группе сравнения снижение данного показателя было статистически незначимым с 79,1 до 64,7 ед/л ($p = 0,08$). В то же время, по окончании наблюдения различие между группами по среднему уровню АЛТ было достоверным ($p = 0,04$) с меньшим показателем в группе, получавшей ПВТ. Так же, как и при ЦП в исходе HBV инфекции, наиболее вероятной причиной постепенного снижения уровня АЛТ, независимо от проводимого лечения, является постепенное снижение способности к цитолизу из-за прогрессивного уменьшения массы функционирующих гепатоцитов и увеличения степени фиброза. С другой стороны, более выраженное снижение АЛТ в группе, получавшей ПВТ, вероятно отражает положительный противовоспалительный эффект данного лечения.

В обеих группах показатели МНО по окончании наблюдения существенно выросли, что, в первую очередь, является проявлением усугубляющейся коагулопатии и свидетельствует о высоком риске кровотечения [47].

Тенденция к снижению уровня виремии по ДНК HBV на протяжении периода исследования наблюдалась в обеих сравниваемых группах. Однако при сравнении показателей в разных группах между собой различия не были

статистически значимыми. Таким образом, одинаково выраженное снижение среднего уровня ДНК HBV в обеих группах никак не зависело от проведения ПВТ и, вероятно, явилась следствием подавления репликации HBV коинфекцией (вирусом HDV). Таким образом, влияния назначения аналога нуклеозида группе пациентов с ЦП HBV+ HDV этиологии на вирусную нагрузку определено не было.

По тяжести цирроза печени в исходе HBV+HDV инфекции по Чайлд-Пью в группе, получавшей противовирусное лечение, на момент начала противовирусной терапии и окончания наблюдения пациенты существенно не отличались ($p=0,11$), а по классификации MELD в этих группах изменение было существенным с большей степенью тяжести ЦП по окончании наблюдения ($p=0,04$). В группе пациентов, не получавших противовирусное лечение, наблюдалось достоверное прогрессирование тяжести заболевания с существенным увеличением как по MELD ($p=0,01$), так и по Чайлд-Пью ($p=0,01$). Таким образом, при назначении энтекавира больным ЦП в исходе HBV+HDV инфекции с исходно определяемой ДНК HBV до начала терапии, существенного клинического улучшения и уменьшения степени тяжести ЦП достигнуто не было.

В течение периода наблюдения заболевание прогрессировало в обеих группах в равной степени, несмотря на изменения уровня вирусной нагрузки по HBV. Этот факт подтверждается и данными по количеству умерших в группах пациентов, где также не было существенных различий ($p=0,59$).

Таким образом, в результате проведенного анализа эффективности противовирусной терапии у больных ЦП в исходе вирусной инфекции были получены данные о низкой ее эффективности в отношении достижения вирусологического ответа у больных с HCV инфекцией и степенью тяжести ЦП не более 8 баллов по Чайлд Пью и не более 10 баллов по MELD, особенно при 1-ом генотипе вируса гепатита С. Однако продолжение противовирусной терапии дает положительный результат в отношении

степени тяжести ЦП и уменьшение ее показателей по классификации Чайлд-Пью и MELD.

При исследовании эффективности ПВТ (энтекавиром) у пациентов с ЦП в исходе HBV инфекции и определяемым уровнем виремии было доказано, что назначение энтекавира данной категории больных ведет к уменьшению степени тяжести ЦП по MELD и Чайлд-Пью параллельно с существенным снижением уровня виремии. Назначение энтекавира больным ЦП в исходе HBV+HDV инфекции с исходно определяемой ДНК HBV до начала терапии не дало существенного клинического улучшения состояния пациентов и уменьшения степени тяжести ЦП, достоверного снижения уровня виремии также достигнуто не было. Следовательно, назначение энтекавира больным ЦП в исходе HBV+HDV инфекции не целесообразно.

Несмотря на трудности противовирусной терапии у пациентов с ЦП в исходе хронического вирусного гепатита HBV+HDV этиологии, представляется крайне интересным течение этой инфекции после проведения трансплантации печени.

Опыт послеоперационного ведения больных с HBV+HDV инфекцией, перенесших трансплантацию печени, в нашей стране крайне мал. В нашем исследовании представлены результаты лечения 7 пациентов, перенесших пересадку печени по поводу ЦП в исходе HBV+HDV инфекции, которые в течение первого года после операции получали противовирусную терапию энтекавиром по 0,5 мг/сут с 3-го дня послеоперационного периода. Особенностью течения вирусной инфекции и биохимической активности вирусного гепатита HBV+HDV у этих больных явилось то, что за весь период наблюдения не было получено ни одного положительного результата ПЦР к ДНК HBV. Исчезновение HBsAg к концу года наблюдалось у 5 чел. (71,4%), а у 3 чел. из них через 6 мес. появился antiHBsAg, что является показателем эффективности терапии и элиминации вируса. Сохраняющийся повышенный уровень АЛТ в раннем и позднем послеоперационном периоде ($58,6 \pm 26,5$ ед/л), мог быть обусловлен несколькими факторами, не

связанными с вирусным гепатитом (воздействием лекарственных препаратов, длительностью холодовой ишемии, стеатогепатитом у части больных). Таким образом, в конце первого года жизни больных после операции наличие отрицательного результата ПЦР по HBV у всех пациентов и отрицательной ПЦР по HDV у всех 6-ти обследованных говорит о благоприятном течении HBV+HDV инфекции после трансплантации печени на фоне продолжающейся противовирусной терапии аналогами нуклеозидов. В доступной нам зарубежной и российской литературе нам не встретилось публикаций по данной проблеме, хотя известно, что подобное исследование в настоящее время ведется в отделении трансплантации печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

В целом, проведение ПВТ у больных ЦП, является трудной клинической задачей, решение которой выполнимо только в высокоспециализированных гепатологических центрах [97]. Успех противовирусной терапии - одна из основных составляющих комплексного лечения больного ЦП в исходе вирусной инфекции.

Проблема лечения терминальной стадии хронических заболеваний печени остро стоит в современном здравоохранении, учитывая то, что смертность при них достигает 80–90 %, эти пациенты являются потенциальными реципиентами для пересадки печени, а спектр консервативных лечебно-корректирующих мероприятий, как и временной диапазон их оказания, остаются узкими.

Частью нашего исследования было проведение анализа результатов использования методики альбуминового диализа при декомпенсации ЦП в областном гепатологическом центре на базе Свердловской областной клинической больницы №1. Критерии включения и исключения пациентов в исследование приведены в гл.2. Основная группа больных (25 чел.) получила дополнительно к стандартному медикаментозному лечению терапию альбуминовым диализом. Вторая группа сравнения (54 чел.) получала только медикаментозную терапию. На момент начала исследования группы были

сравнимы по основным демографическим и клинико-лабораторным параметрам.

Оценка клинических проявлений хронической печёночной недостаточности на фоне проводимого лечения выявила существенное снижение доли больных с высокой степенью желтухи при применении альбуминового диализа с 80,0% до 40,0% ($p < 0,01$), а в группе сравнения – с 81,4% до 70,3% ($p < 0,01$). Выраженный кожный зуд до терапии отмечали пациенты в основной группе в 64,0 % случаев, в группе сравнения – в 74,0%, а после применения альбуминового диализа – в 44,0% и 72,2% соответственно ($p < 0,01$). Печёночная энцефалопатия II стадии была исходно у 88,0% больных в основной группе, по окончании терапии наблюдалась у 36,0%, из них у 7 человек (77,8%) ПЭ снизилась до I стадии. В группе сравнения больные со II стадией печёночной энцефалопатии составляли 74,0% до и 70,3% после лечения. Проявления отечно-асцитического синдрома у больных при применении альбуминового диализа достоверно не изменялись. Таким образом, альбуминовый диализ оказался более эффективным, чем стандартная терапия, в отношении желтухи, кожного зуда и печёночной энцефалопатии.

ПЭ наряду с гипербилирубинемией является основным показанием к проведению альбуминового диализа [159]. В исследовании было выявлено, что уровень ПЭ, определенный путем проведения теста связи чисел, до проведения альбуминового диализа у всех больных соответствовал II стадии, а после проведения альбуминового диализа у 77,8% снизился до I стадии, что доказывает эффективность МАРС при лечении ПЭ у больных ЦП. При применении только медикаментозной терапии также отмечено снижение уровня печёночной энцефалопатии с $118,1 \pm 16,2$ до $108,2 \pm 30,1$ сек. ($p = 0,04$), однако при сравнении уровня ПЭ на момент окончания терапии в обеих группах доказано, что альбуминовый диализ более существенно влиял на ПЭ ($p < 0,01$). Таким образом, альбуминовый диализ является эффективным методом лечения ПЭ у больных с терминальной стадией хронической

печёночной недостаточности в исходе ЦП. При анализе эффективности альбуминового диализа в отношении ПЭ в зависимости от числа проведенных сеансов МАРС была выявлена достоверная положительная динамика при любом количестве сеансов, в том числе и при одном.

При применении МАРС статистически значимо снижался уровень лабораторных показателей синдрома холестаза в сравнении с группой, получавшей только стандартную медикаментозную терапию. Сравнение показателей биохимического спектра крови у пациентов в обеих группах на момент окончания терапии показало, что уровни общего, прямого билирубина, ЩФ и ГГТП на момент окончания терапии в основной группе были достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), что клинически подтверждалось снижением интенсивности желтухи и кожного зуда. При оценке результатов лечения пациентов в группе сравнения, не получавших альбуминовый диализ, в очередной раз была отмечена меньшая эффективность медикаментозной терапии.

Синдром цитолиза не указывается авторами методики в показаниях к МАРС [159], влияние на него данной процедуры ранее не было изучено. В литературе есть ограниченные данные об отсутствии влияния альбуминового диализа на уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ) [52, 121]. В проведенном нами анализе при сравнении медианы АСТ и АЛТ между группами на момент окончания терапии, достоверного различия получено не было ($p > 0,05$).

Что касается уровня общего белка сыворотки крови, то нами была использована методика введения 10% раствора альбумина у пациентов с гипоальбуминемией на фоне декомпенсации ЦП независимо от применения МАРС, что нивелировало возможное влияние МАРС на уровень белка сыворотки крови больных. Регистрировавшийся высокий до процедуры МАРС уровень креатинина, к концу лечения снижался. Эта динамика была ожидаемой, поскольку в аппарате МАРС имеется диализный контур.

При анализе динамики клинических проявлений ЦП в зависимости от его этиологии при проведении МАРС оказалось, что доля больных с

выраженной желтухой достоверно уменьшилась в подгруппе больных с холестатическим и токсическим циррозом. Доля больных с выраженным кожным зудом достоверно уменьшилась лишь в подгруппе с холестатическим циррозом ($p < 0,05$), хотя имела тенденцию к снижению и в других подгруппах. Также было выявлено, что такие биохимические показатели как общий билирубин и креатинин статистически значимо снижались независимо от этиологии ЦП ($p < 0,05$). Показатели ЩФ, ГГТП и АЛТ изменялись одинаково в разных этиологических подгруппах, однако статистически незначимо. Исходя из вышесказанного, можно предполагать, что альбуминовый диализ оказывает одинаковое влияние на больных с разной этиологией заболевания печени.

Изучение изменения показателей биохимического состава крови в зависимости от количества проведенных сеансов МАРС выявило, что у пациентов, которым провели один сеанс МАРС, достоверно ($p < 0,05$) снижались показатели общего билирубина и креатинина, что доказывает эффективность процедуры МАРС уже при одном сеансе. У пациентов, которым провели два и три сеанса альбуминового диализа, также снижался показатель общего билирубина, но в меньшей степени. Уровень АЛТ максимально увеличивался также после первого сеанса. Таким образом, достижение быстрого эффекта после первого сеанса МАРС позволяет обосновать отказ от проведения последующих сеансов, так как их эффективность будет уже не столь выраженной в сравнении с первым сеансом и лишь позволит в какой-то степени закрепить уже достигнутый результат. Вместе с тем, у больных с еще более тяжелыми проявлениями печёночной декомпенсации в ряде случаев не удается достигнуть быстрого положительного эффекта от одной процедуры, что диктует необходимость проведения повторных сеансов терапии. Безусловно, быстрый эффект после одного сеанса МАРС является более благоприятным в отношении прогноза (ярким примером является представленное клиническое наблюдение, случай, закончившийся успешной трансплантацией печени).

Пациенты с хронической печёночной недостаточностью имеют различные изменения в системе гемостаза [46, 47]. Именно эти изменения часто заставляют врачей отказаться от проведения процедуры альбуминового диализа из-за боязни усугубления коагулопатии во время процедуры [1, 52]. Еще более осторожно отношение к использованию при проведении МАРС антикоагулянтов, необходимых в данной методике (гепарина, а в нашем случае сулодексида), из-за опасности кровотечения у больного ЦП и исходными нарушениями гемостаза.

Состояние свертывающей системы крови при применении альбуминового диализа у больных ЦП изучено мало. Единичные опубликованные работы, касающиеся данного вопроса, посвящены этой проблеме у пациентов с острой печеночной недостаточностью [46, 52, 70]. В литературе аналогичных исследований опубликовано не было. Нами было выявлено положительное влияние МАРС на свертывающую систему крови: на фоне альбуминового диализа снизились МНО, скорость тромбинового времени и АПТВ. В группе сравнения, напротив, показатели тромбинового времени, МНО, АПТВ имели отрицательную динамику, что позволяет сделать вывод о безопасности использования данного метода у пациентов с терминальной стадией хронической печёночной недостаточности и исходно имеющейся коагулопатией.

Изначально, по рекомендациями разработчиков, в методике проведения процедуры МАРС было предусмотрено применение 10 000 ЕД гепарина. Так как пациенты с ЦП исходно имеют ту или иную степень коагулопатии, использование гепарина в нашем случае было крайне нежелательно. Нами во всех случаях использовался препарат «Вессел Дуэ Ф» (МНН сулодексид) в дозе по 600 мг 2 раза на протяжении каждого сеанса. Основанием для этого было то, что риск кровотечения после МАРС при использовании сулодексида был ниже, так как сулодексид («Вессел Дуэ Ф») метаболизируется и выводится из организма через 2 часа, а гепарин – через 6 часов [12]. Проведение терапии МАРС с применением сулодексида во время

всех 49 сеансов ни у одного больного не осложнилось проявлениями геморрагического синдрома. С другой стороны, ни один сеанс МАРС терапии не был прерван или преждевременно закончен из-за тромбирования внутри контура. Все это доказывает безопасность и эффективность использования сулодексида для проведения альбуминового диализа.

Таким образом, изменения показателей коагулограммы на фоне проведения альбуминового диализа в целом никак не отразились на состоянии данной группы больных и не привели к кровотечениям или вынужденной остановке проведения альбуминового диализа. Безусловно, любое продолжающееся кровотечение у больных рассматриваемой группы является абсолютным противопоказанием к процедуре альбуминового диализа уже в силу непредсказуемости объема кровопотери и его исхода. В то же время, можно сделать вывод, что наличие субкомпенсированной коагулопатии не является противопоказанием к процедуре МАРС.

В целом, полученные данные подтверждают эффективность альбуминового диализа у больных с декомпенсацией ЦП и отвергают предположение о бесперспективности лечения таких пациентов. Особую значимость данная методика имеет в условиях трансплантологического центра, когда возможность продлить жизнь больному дает ему шанс дожить до пересадки печени. Так в нашем исследовании доля пациентов, доживших до пересадки печени, была существенно больше в группе, получавшей терапию МАРС (24,0%), в сравнении с группой, получавшей только стандартную медикаментозную терапию (9,3%) .

В результате проведенных исследований нами разработана концепция оказания помощи больным циррозом печени, которая предусматривает организацию системы региональных специализированных гепатологических центров, в которых пациенты, страдающие ЦП, в зависимости от стадии заболевания изначально рассматривались бы как потенциальные реципиенты для трансплантации печени с проведением соответствующих мероприятий для оценки возможности ее проведения. Проводимая в этом направлении

работа каждого центра должна выливаться в создание своего листа ожидания пересадки печени. Оценка и сама технология ведения ЛО состоит из следующих основных разделов:

- 1) обследование потенциального реципиента по разработанному протоколу на момент включения в ЛО,
- 2) наблюдение за реципиентом в динамике,
- 3) выявление возникающих противопоказаний к трансплантации печени,
- 4) контроль степени ВРВ пищевода и желудка для своевременной их коррекции,
- 5) лечение возникающих состояний декомпенсации и осложнений ЦП,
- 6) постоянное вирусологическое обследование и решение вопроса о возможности противовирусной терапии в дотрансплантационном периоде,
- 7) оценка класса неотложности каждого включенного в ЛО пациента по MELD и Чайлд-Пью.

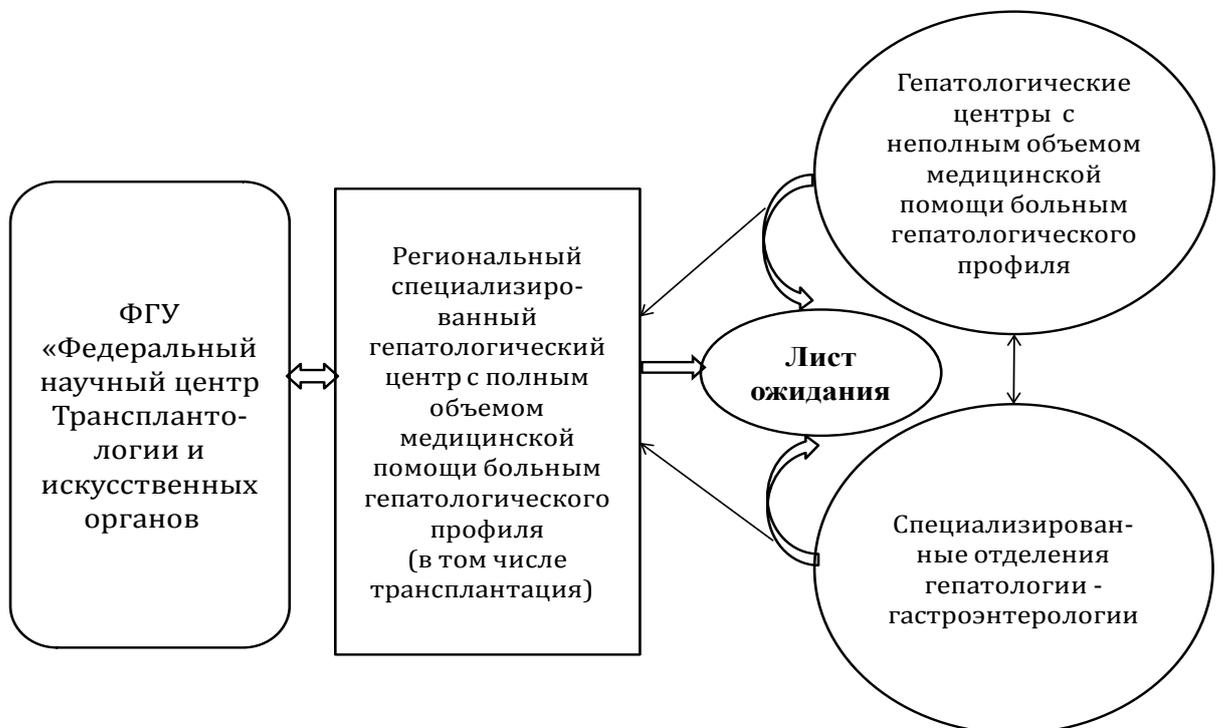


Схема 1. Концепция оказания помощи больным циррозом печени в условиях регионального специализированного гепатологического центра

Создание в каждом региональном специализированном центре листа ожидания пересадки печени позволит комплексно подходить к обследованию больного ЦП, его лечению (включая проведение ПБТ и, при необходимости, МАРС терапии), тщательному мониторингованию больного. Кроме того, это позволит создать единый лист ожидания трансплантации печени для территорий, окружающих ближайший трансплантационный центр и равномерно обеспечивать данной высокотехнологичной медицинской помощью всех больных, независимо от места их проживания (рис. 50).

Подводя итог всему вышесказанному, можно сказать, что проведенное нами исследование включало весь спектр основных современных методов терапии пациентов с циррозами печени, вызывающих особый интерес всего мирового гепатологического сообщества и находящихся в стадии интенсивного изучения.

Безусловно, ряд вопросов требует дальнейшего изучения. Например, сегодня не решен вопрос об эффективном противовирусном лечении ЦП в исходе HBV+HDV инфекции, вариантах ПБТ у больных с ЦП в исходе HCV инфекции, не ответивших на лечение. Требуют изучения влияние факторов реципиента на исход трансплантации печени (наличие печёночной энцефалопатии, гепаторенального синдрома, гипоальбуминемии, проведения МАРС терапии в дооперационный период и т.д.).

В нашей работе, учитывая недостаток статистических данных по ЦП в стране, впервые был поведен углубленный анализ структуры хронических заболеваний печени в исходе своего развития у пациентов Свердловской области. В результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования больных, имеющих показания для трансплантации печени, удалось выявить основные причины, препятствующие включению пациентов в лист ожидания. Впервые поведен углубленный анализ группы больных, находящихся в листе ожидания с оценкой причин смерти и выбывания из него. Показана необходимость дальнейшего развития и увеличения числа трансплантаций печени в

Уральском регионе, и необходимость крайне тщательного отбора и мониторинга больных в ЛО. Оценена эффективность альбуминового диализа у больных с декомпенсацией ЦП и ее особая значимость в условиях трансплантологического центра. Проанализированы эффективность и безопасность, а также влияние современной этиотропной терапии на течение и прогноз ЦП у больных с вирусной этиологией заболевания.

Полученные данные могут быть использованы при организации работы высокоспециализированных гепатологических центров и учтены при планировании объемов финансирования медицинской помощи больным гепатологического профиля.

ВЫВОДЫ

1. В Свердловской области отмечен рост заболеваемости по классу «болезни печени» (без учета вирусных гепатитов) с 2,6 на 1000 населения в 2005 г. до 3,3 на 1000 населения в 2010 г. Смертность от болезней печени составила в среднем 35,8 на 100 000 населения в год. 36,2% умерших в стационарах от болезней органов пищеварения, умерли от цирроза печени (ЦП). 77,1% больных ЦП находились в трудоспособном возрасте, 50,7% имели показания к трансплантации печени. Расходы на ведение больных с ЦП в стационаре СОКБ №1 в 2010 г. составили 54,5 млн. рублей (206 тыс. рублей на одного пациента).

2. 40,1% всех случаев ЦП занимал ЦП в исходе вирусных гепатитов, из них 3/4 – в исходе HCV инфекции. С годами наблюдался рост доли вирусной этиологии в структуре ЦП. Важное место также занимали холестатический (23,9%) и алкогольный (23,3%) ЦП. Среди больных ЦП, имевших показания к трансплантации, чаще регистрировались криптогенный, алкогольный ЦП и ЦП в исходе HBV и HBV+HDV инфекции.

3. В лист ожидания трансплантации печени включено 196 (31,7%) больных из числа имевших показания к этой операции. Отказались от операции 57 чел. (9,2%), у 59,1% больных были выявлены те или иные противопоказания, среди которых преобладали алкоголизм и заболевания сердечно – сосудистой системы. 93 чел. (25,5%) не были включены в лист ожидания в связи со стабилизацией процесса, еще у 5,2% пациентов включению в лист ожидания препятствовали крайне тяжелые проявления декомпенсации ЦП.

4. Расчетная потребность в пересадках печени составляет 15,3 операций на 1 млн. взрослого населения в год при фактическом числе - 3,3. 38,3% больных, включенных в лист ожидания, не дожили до операции,

25% выбыло из-за развития слишком большой степени декомпенсации цирроза печени. Наиболее частыми причинами смерти были кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка (50,7%) и печёночная кома (45,3%).

5. У больных ЦП, у которых при включении в лист ожидания уровень МНО был больше 1,57, шансы на дожитие до операции были значительно ниже уже с первых дней пребывания в листе ожидания и в течение всего периода ожидания оставались ниже на 30-40% по сравнению с пациентами, имевшими более низкие значения МНО.

6. У пациентов с HCV-ассоциированным ЦП проведение противовирусной терапии дало низкий процент устойчивого вирусологического ответа (14,8%) и только у больных с генотипом 2/3. Однако по окончании терапии, независимо от генотипа, более тяжёлую степень декомпенсации ЦП по MELD имели больные, не получавшие противовирусную терапию ($p=0,04$). Причиной снижения доз и отмены терапии являлись критические тромбоцитопении (11,1%) и нейтропении (18,5%). Число инфекционных осложнений составило 22,2%.

7. В группе больных HBV-ассоциированным ЦП, получивших противовирусную терапию энтекавиром, по окончании наблюдения, в отличие от группы сравнения, были ниже уровень определяемой вирусной нагрузки ДНК HBV ($p=0,02$) и степень тяжести процесса по MELD ($p=0,03$) и по Чайлд-Пью ($p=0,02$).

8. Противовирусная терапия энтекавиром при циррозе печени в исходе HBV+HDV инфекции с исходно определяемой ДНК HBV не привела к улучшению состояния пациентов и уменьшению степени тяжести ЦП. Более того, наблюдалось прогрессивное ухудшение по MELD в сравнении с исходным ($p<0,05$). Вместе с тем, у пациентов, перенесших пересадку печени, отмечено благоприятное течение HBV+HDV инфекции на фоне продолжающейся противовирусной терапии.

9. Усиление стандартной медикаментозной терапии альбуминовым диализом (МАРС) при декомпенсированном ЦП позволило увеличить долю больных, доживших до трансплантации печени (24,0% против 9,3% в группе сравнения, $p < 0,05$). По окончании сеансов МАРС доля больных с желтухой, печёночной энцефалопатией и кожным зудом была существенно меньше ($p < 0,01$), а уровни билирубина, ГГТП и креатинина - ниже ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами на стандартной медикаментозной терапии. Эффективность МАРС не различалась у больных с разной этиологией ЦП. Эффект отмечался уже после первого сеанса.

10. Оптимизация исходов ЦП возможна только при новом концептуальном подходе к организации помощи этим пациентам, основанном на создании системы региональных гепатологических центров, объединённых единой технологией, включающей общие протоколы, единые принципы формирования листа ожидания трансплантации и высокотехнологичные методы терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При решении вопроса о возможности включения больных циррозом печени в лист ожидания трансплантации, целесообразно проводить обследование в определённой последовательности и при этом, в первую очередь, проводить исследования, направленные на исключение клинически значимых заболеваний сердечнососудистой системы и исключения хронического алкоголизма.

2. При определении очередности пересадки печени у больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, при прочих равных условиях, преимущество должно отдаваться пациентам с уровнем МНО более 1,57.

3. Противовирусную терапию у пациентов с циррозом печени в исходе HCV инфекции и тяжестью цирроза класса А и В по Чайлд-Пью (показателем до 8 баллов) и по MELD до 10 баллов необходимо проводить независимо от генотипа вируса. На фоне ее проведения необходимо мониторировать появление инфекционных осложнений даже при отсутствии критической нейтропении.

4. Противовирусная терапия энтекавиром у больных ЦП в исходе HBV инфекции и определяемой ДНК HBV целесообразна независимо от степени тяжести ЦП. Назначение энтекавира больным ЦП в исходе HBV+HDV инфекции с исходно определяемой ДНК HBV до начала терапии, не целесообразно.

5. Больным с терминальной стадией ЦП, находящимся в листе ожидания трансплантации, независимо от этиологии заболевания, при уровне общего билирубина выше 250 мкмоль/л и/или II стадии печёночной энцефалопатии с целью увеличения продолжительности жизни и вероятности

дожития до трансплантации печени, рекомендуется провести сеанс молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы. При этом обычно курсового лечения не требуется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Александрова И. В.* Острая печеночная недостаточность, комплексная коррекция / И. В. Александрова, В. И. Первакова, И. В. Васина, С. И. Рей // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – № 1. – том XVI. - Прил. № 27. –С.4.
2. *Александрова И. В.* Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности / И. В. Александрова // Автореф. дис. д-ра мед. наук. –Москва. - 2009.
3. *Александрова И. В.* Перспективы применения альбуминового диализа у больных с терминальной стадией печеночной недостаточности / И. В. Александрова, Э. И. Первакова, Н. В. Васина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 1. – Прил. № 24. – С.43.
4. *Александрова И. В.* Альбуминовый диализ (МАРС-терапия) у больных с дисфункцией печеночного трансплантата / И. В. Александрова, А. С. Ермолов, В. В. Артамонов [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 2008. – № 6. – С.67–70.
5. *Андрейцева О. И.* Ведение пациентов в листе ожидания трансплантации печени / О. И. Андрейцева, С. В. Журавель, В. А. Гуляев [и др.] // Consilium Medicum: Гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С.66–70.
6. *Андрейцева О. И.* Возможности ортотопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени / О. И. Андрейцева // Consilium medicum: Гастроэнтерология. - 2004. - № 6. - С.414-421.
7. *Байкова О. А.* Опыт противовирусной терапии больных вирусным циррозом печени / О. А. Байкова, Н. Н. Николаева, Л. Н. Николаева, Н. Л. Гигилева // Гепатологический форум. – 2010. – № 2. – С.19–22.
8. *Белоусов Ю. В.* Педиатрическая гастроэнтерология: Новейший справочник / Ю. В.Белоусов // М.: Эксмо. – 2006. – С.234-236.
9. *Буеверов А. О.* Особенности течения и подходы к терапии различных вариантов печеночной энцефалопатии / А. О. Буеверов, М. В. Маевская // Журнал «Трудный пациент». – 2006. - №10- С. 9-13.

10. *Буеверов А. О.* Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени / А. О. Буеверов // Гастроэнтерология. – 2008. - №1. - С.43-46.
11. *Бурневич Э. З.* Печеночная энцефалопатия при циррозе печени / Э. З. Бурневич, Т. Н. Лопаткина, М. С. Краснова // Гепатологический форум. – 2008. – № 2. – С.19–24.
12. *Видаль:* Справочник лекарственных средств. – 14-е издание. – М. : ЗАО «АстраФармСервис», 2008. – С.1710.
13. *Воинов В. А.* Мембранный плазмаферез в лечебной и донорской практике / В. А. Воинов // Онкология и гематология. – 2006. - №3. - С.26-30.
14. *Готье С. В.* Трансплантация печени: руководство для врачей / С. В. Готье, Б. А. Константинов, О. М. Цирульников // М. : Мед. Информагентство. - 2008. – С.248.
15. *Ермолов А. С.* МАРС-терапия в лечении дисфункции печеночного трансплантата / А. С. Ермолов, И. В. Александрова, А. В. Чжао, В. В. Артамонов, С. И. Рей // Анестезиология и реаниматология. - 2008. - №6.- С.67-70.
16. *Еремеева Л. Ф.* Экстракорпоральные методы лечения у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью / Л. Ф. Еремеева, А. Ф. Ямпольский // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2010. - №4(22). - С.139-149.
17. *Жаркова М. С.* Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени / М. С. Жаркова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // РЖГГК. – 2010. - №6. - С.61-68.
18. *Иванников И. О.* Хронический вирусный гепатит В: роль вирусной нагрузки / И. О. Иванников // Терапевт. — 2010. — №8. — С.5-10.
19. *Иванов А. Г.* Оптимизация терапии у больных циррозом печени с энцефалопатией / А. Г. Иванов, В. В. Трусов // Клин. мед. – 2008. – №6. – С.62–66.
20. *Ивашкин В.Т.* Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // РЖГГК – 2007. – №1. – С.4–8.
21. *Ивашкин В. Т.* О состоянии организации медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения в Российской Федерации: доклад на коллегии Министерства здравоохранения РФ 10

- февраля 2004 г. / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – № 3. – С.4–9.
22. *Ивашкин В. Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, А. О. Буеверов, В. А. Золотаревский // Медпрактика-М. - 2005. – С.246 - 259.
23. *Ивашкин В.Т.* Алкогольно-вирусные заболевания печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // М.: Изд. дом «Литера», 2007. – С.160.
24. *Ивкова А. Н.* Роль цитокинов в развитии цирроза печени / А. Н. Ивкова, И. Г. Федоров, Г. И. Строжаков // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии . - 2006. - №1. - С.2-8.
25. *Ким Э. Ф.* Клинические и хирургические вопросы прижизненного донорства фрагментов печени / Э. Ф. Ким, Т. М. Бекбауов, А. А. Ашуба // Трансплантология. – 2009. – № 1. – С.5–7.
26. *Калинин Н. Н.* Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. Рекомендации для врачей / Н. Н. Калинин // Москва. - 2006. – С.95–110.
27. *Краснова М. С.* Длительное успешное лечение печеночной энцефалопатии как ведущего проявления алкогольного цирроза печени: резюме академика РАМН, профессора Н. А. Мухина / М. С. Краснова, Э. З. Бурневич // Гепатологический форум. – 2008. – №2. – С.10–11.
28. *Кутепов Д. Е.* Роль и место альбуминового диализа в лечении больных с печеночной недостаточностью / Д. Е. Кутепов, И. Н. Пасечник, А. В. Попов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2010. - №2. - С.53-58.
29. *Кутепов Д. Е.* Оптимизация лечения печеночной недостаточности на основе молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы / Д. Е. Кутепов // Автореф. дис. кандидата мед. наук. - Москва. – 2005.
30. *Лечение осложнений цирроза печени : методические рекомендации для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – №1. – С.78–86.*
31. *Леонтьев С. И.* Современные представления о фиброзе печени и фармакотерапевтические подходы / С. И. Леонтьев // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. - 2006. - №1. - С. 32-37.

32. *Лопаткина Т. Н.* Лактулоза (Дюфалак) в лечении печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / Т. Н. Лопаткина, И. С. Кудлинский // Фарматека. – 2012. – № 7.- С.12-17.
33. *Майер К. П.* Гепатит и последствия гепатита / К. П. Майер. – М: Гэотар-мед. - 2004. – С.717 .
34. *Мамаев С. Н.* Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Мамаев, А. М. Каримова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Том. XVIII. - №6. - С.4–13.
35. *Онищенко Г. Г.* Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации / Г. Г. Онищенко // Медицинская кафедра. – 2002. – № 2. – С.18–22.
36. *Пасечник И. Н.* Печеночная недостаточность: Современные методы лечения / И. Н. Пасечник, Д. Е. Кутепов // М.: Медицинское информационное агентство. - 2008. – С.235.
37. *Пиманов С. И.* Новая концепция гепаторенального синдрома / С. И. Пиманов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. - 2008. - №8. – С.67-72.
38. *Подымова С. Д.* Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика, лечение / С. Д. Подымова // Consilium medicum. – 2001. – № 3(7). – С.19–22.
39. *Полевщиков Е. Е.* Альбуминовый диализ: Терапия острой печеночной недостаточности / Е. Е. Полевщиков, В. Е. Рябинин, А. Ю. Тюрин, И. И. Долматов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – № 1. – С.5.
40. *Попцов В. Н.* Опыт применения альбуминового диализа при трансплантации печени в сердечной хирургии / В. Н. Попцов, Н. А. Кузьмина, С. Г. Ухренков; ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов // Сборник материалов IV Всероссийского съезда трансплантологов: Трансплантология. – 2009. – Раздел 5. – С.208–209.
41. *Практические рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) / Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) («золотой стандарт»): Hepatology. - 2007. – №46. – С.922–938.*

42. *Практические* рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации: Варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) / проф. P. Dite, проф. D. Labrecque, проф. M. Fried [и др.] // *Hepatology*. - 2007. - №46. - С.2052.
43. *Рахманова А.Г.* Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. Руководство для врачей / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев, Е.Н. Виноградова // *Специальная литература: СПб.* - 2006. - С.55 - 96.
44. *Силивончик Н. Н.* Цирроз печени / Н. Н. Силивончик // 2-е изд., испр. и доп. - Минск.: УП «Технопринт». - 2001. - С.224.
45. *Соринсон С. Н.* Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон // *СПб.: Теза.* - 1998. - С.331.
46. *Сорокин Ю. Д.* Место молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы в гепатологии / Ю. Д. Сорокин // *Гепатологический форум.* - 2008. - № 2. - С.25–28.
47. *Свала Д. С.* Тромбоз и кровотечения у больных с заболеваниями печени / Д. С. Свала // *Гепатология.* - 2008. - №47. - С.1384–1393.
48. *Стрижаков А. Н.* Современное состояние проблемы цирроза печени : Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008 / А. Н. Стрижаков, В. Н. Герадзе // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* - 2009. - №1. - С.87–88.
49. *Третьяков Б. В.* Альбуминопосредованный диализ / Б. В. Третьяков // *Нефрология.* - 2003. - № 7. - С.118–125.
50. *Хазанов А. И.* Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы / А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев, А.И. Павлов, П.Н. Семенов, [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* - 2008. - Том.18. - №2. - С.18-27.
51. *Хазанов А. И.* Изменение этиологических факторов циррозов печени у стационарных больных / А. И. Хазанов, А. П. Васильев, С. Г. Пехташев [и др.] // *Клин. гепатология.* -2006. - № 2. - С.11–16.
52. *Хорошилов С. Е.* Острая (молниеносная) и острая / хроническая печеночная недостаточность : Возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS / С. Е. Хорошилов, С. Г. Половников, В. Л. Асташев // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* - 2007. - Том XVII - № 2. - С.57–62.

53. *Хорошилов С. Е.* Альбуминовый диализ в лечении фульминантной печеночной недостаточности / С. Е. Хорошилов, В. И. Гранкин, В. В. Мороз [и др.] // Клиническая гепатология. – 2006. – № 4. – С.14–19.
54. *Хубутия М. Ш.* Альбуминовый диализ в лечении пациентов с дисфункцией печеночного трансплантата / М. Ш. Хубутия, И. В. Александрова, В. В. Артамонов [и др.] // Сборник материалов IV Всероссийского съезда трансплантологов. – М.: Медицина. – 2008. – С.213–214.
55. *Хубутия М. Ш.* Методика формирования и ведения «листа ожидания» трансплантации печени / М. Ш. Хубутия, О. И. Андрейцева, С. В. Журавель, В. А. Гуляев, А. А. Салиенко, А. В. Чжао // Трансплантация. - 2009. - №1. - С.13-18.
56. *Хэндерсон Дж. М.* Патофизиология органов пищеварения / Дж. М. Хэндерсон // 3-е изд. М.: ООО БИНОМ-Пресс. - 2005. –С. 272 - 287.
57. *Флеркемайер В.* Холестатические заболевания печени. Практическое руководство / В. Флеркемайер // Dr. Falk Farma GmbH. – 2006. – С.90-96.
58. *Шевченко И. А.* Лабораторные методы исследования при заболеваниях органов пищеварения / И. А. Шевченко. – Л.: Медицина, 1982. –С. 200.
59. *Шерлок Ш.* Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули;– М: ГЭОТАР Медицина. – 2002. – С.856-864.
60. *Шульпекова Ю. О.* Возможности коррекции энцефалопатии у больных с тяжелыми поражениями печени / Ю. О. Шульпекова, М. В. Маевская, В. С. Ешану // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2005. – №1. – С.76–81.
61. *Шульпекова Ю. О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю. О. Шульпекова // Фарматека. – 2007. – №6. – С.48–53.
62. *Яковенко А. В.* Цирроз печени: вопросы терапии / А. В. Яковенко, Э. П. Яковенко // Consilium medicum. – 2006. – Том 8. – № 7. – С.177.
63. *Ямпольский А. Ф.* Заместительная терапия при синдроме печеночной недостаточности / А. Ф. Ямпольский, Л.Ф. Еремеева // Анестезиология и реаниматология. - №6. - 2006. - С.26-30.

64. *Abercassis M.M.* American Society for transplant surgeons transplant center outcomes requirements - a threat to innovation / M.M. Abercassis, R. Burke et al. // *Am J Transplant.* - 2009. – №9. – P.2179 – 1286.
65. *Abraldes J.G.* The treatment of acute variceal bleeding / J. G. Abraldes, J. Bosch // *J Clin Gastroenterol.* - 2007. – №41. – P. 312-317.
66. *Ahmed A.* Current indications and contraindications for liver transplantation / A. Ahmed, E.B. Keeffe // *Clin Liver Disease.* - 2007. – №11. – P.227-247.
67. *Angeli V.* Review article: prognosis of hepatorenal syndrome – has it changed with current practice? / V. Angeli // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. – 20 (Suppl. 3). – P.44–52.
68. *Arroyo V.* Renal dysfunction in cirrhosis: pathophysiology, clinical features and therapy / V. Arroyo, P. Gines, M. Guevara, J. Rodes // *In Hepatology: A textbook of liver disease.* – Ed.5. - 2006. – P.417–452.
69. *Awad S. S.* Multiple organ dysfunction syndrome: pathogenesis, management and prevention / S. S. Awad, S. C. Gale // *Mastery of surgery.* Fisher J.E. Lippincott. Williams-Wilkins. Philadelphia, Baltimore, New York, London. - 2007. - Vol.1. - P.110-125.
70. *Bachli E. B.* Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications / E. B. Bachli, R. A. Schuepbach, M. Maggiorini, R. Stocker et al. // *Liver Int.* – 2007. – №27. – P.475–484.
71. *Bellest L.* A modified international normalized ratio as effective way of prothrombin time standardization in hepatology / L. Bellest, V. Eschwege, R. Puopon et al. / *Hepatology.* – 2007. - №46. — P.528-534.
72. *Bernal W.* Intensive care management for acute liver failure / W. Bernal, G. Auzinger, E. Sizer, J.Wendon // *Semin Liver Dis.* – 2008. – Vol.28. –№2 - P.188–200.
73. *Bernardi M.* Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis / M. Bernardi // *Gut.* – 2010. – №59. – P.10–11.
74. *Berenguer M.* Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin / M. Berenguer // *J Hepatol.* - 2008. - 49. - P.274-287.
75. *Biggins S. W.* Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD / S. W. Biggins, W. R. Kim, N. A. Terrault et al. // *Gastroenterology.* - 2006. - №130. - P.1652-1660.

76. *Brown J.* Waiting for liver transplant / J. Brown, J. Sorrell, J. McClaren // Qual Health Res. - 2006. - 16. – P.119 – 136.
77. *Brunt P. W.* Studies in alcoholic liver disease in Europe 1-2. Clinical and pathological patterns related to natural history / P. W. Brunt, M. C. Kew, P. J. Scheuer et al. // Gut. – 2003. – Vol.15. – P. 27–32.
78. *Bureau C.* «A La Carte» treatment of portal hypertension: adapting medical therapy to hemodynamic response for prevention of bleeding / C. Bureau, J. H. Peron, L. Alric et al. // Hepatology. - 2002. – №36. – P.1361-1366.
79. *Busuttil R. W.* Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades, a single center experience / R. W. Busuttil, D. G. Farmer, H. Yersiz , et al. // Ann Surg. - 2005. – Vol.241. – P.905 - 916.
80. *Brunetto M.R.* Hepatitis B virus surface antigen Levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HbeAg-negative chronic hepatitis B / M.R. Brunetto, F. Moriconi, F. Bonino et al. // Hepatology. – 2009. –№ 49. – P.1141-1150.
81. *Bzowej N.* Randomized controlled trial of prophylactically administered peginterferon alfa-2a plus ribavirin vs no prophylaxis following orthotopic liver transplantation for hepatitis C: a report of initial safety and tolerability [abstract] / N. Bzowej, D. Nelson, J. Thommes, F. Hamzeh, M. A. Charlton // Hepatology. - 2006. – Vol.44. – Suppl.1. – P.188.
82. *Cardenas A.* Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhotics: incidence, clinical course, predictive factors, short-term prognosis / A. Cardenas, P. Gines, J. Uriz, X. Bessa, J. M. Salmeron et al. // Hepatology. - 2001. – №34. – P.671-676.
83. *Catalina M. V.* Hepatic and systemic hemodynamic changes after MARS in patients with acute or chronic liver failure / M. V. Catalina, J. Barrio, F. Anaya et al. // Liver Int. – 2003. – Vol. 23. – P.39–43.
84. *Chan H.* Outcome of lamivudine resistant hepatitis B virus mutant post liver transplantation on lamivudine monoprohylaxis / Chan Hly, Chui Akk, Lau Wy et al. – Clin. Transplant. – 2004. – №18 – P. 295–300.
85. *Chandy T.* Evaluation of hepatic immobilized chitosan-PEG microbeads for charcoal encapsulation and endotoxin removal / T. Chandy, G. H. Rao // Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol. – 2000. – Vol. 28. – № 1. – P. 65–77.
86. *Chang T. M.* Artificial cell biotechnology for medical applications / T. M. Chang // Blood Purif. – 2000. – Vol. 18. – № 2. – P. 91–96.

87. Chan H.L. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegy-lated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone / H.L. Chan, N.W. Leung, A.Y. Hui et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142. – P.240-250.
88. Charlton M. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database / M. Charlton, K. Ruppert, S.H. Belle, N. Bass, D. Schafer, R.H. Wiesner et al. // *Liver Transplantation.* – 2004. – Vol.10. - №9. – P.1120-1130.
89. *Chittmittrapap S.* Predictors for the Mortality of Spontaneous Bacterial Peritonitis(SBP) / S. Chittmittrapap, P. Srichomkwun, S. Sakarin, S. Treeprasertsuk, P. Komolmit // *Gastroenterology.* – 2011. - Vol.140. - Issue.5. - Suppl.1. - P.957-958.
90. *Cordoba J.* Hepatic encephalopathy / J. Cordoba, B. Mangues // *Semin. Liver Dis.* – 2008. –№ 28. – P. 70–80.
91. *Crippin J.S.* A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation / J.S. Crippin, T. McCashland, N. Terrault, P. Sheiner, M.R. Charlton // *Liver Transpl.* - 2002. –Vol. 8. – №4. – P.350-355.
92. *Cross T.* Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival / T. Cross, C. Antoniades, P. Muiesan et al. // *Liver Transpl.* - 2007. - №13. - P.1382 – 1388.
93. *D`Amico G.* Clinical stages of cirrhosis a multicenter study of 1858 patient. G. D`Amico, C. Villanueva, A. Burruoghs et al. // *Hepatol.* - 2010. - Vol.52. - Suppl.1. - A.329.
94. *D`Amico G.* Natural history and prognostic indications of survival in cirrhosis: a systemic review of 118 studies / D`Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. // *J Hepatol.* - 2006. –№ 44. - P.217 – 231.
95. *DeLeve L.D.* Vascular disorders of the liver / L.D. DeLeve, D.C. Valla, G.Garcia –Tsao // *Hepatology.* - 2009. - №49. – P.1729-1764.
96. *Durand,F.* Assessment of prognosis of cirrhosis / . F. Durand, D. Valla // *Semin. Liver Dis.* – 2008. - №28. – P. 110-122.
97. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection (European Association for the study of the liver)* // *J Hepatol.* – 2011. – Vol.55. – №2. - P.245-264.

98. *Englesbe M.J.* Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis / M.J. Englesbe, J. Kubus, W. Muhammad et al. // *Liver Transpl.* – 2010. – №16. – P.83-90.
99. *European Association for the Study of the Liver.* EASL. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B / *J Hepatol.* – 2009. – №50. – P.227-242.
100. *Everson G.T.* Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list / G.T.Everson // *J Hepatol.* - 2005. – Vol.42. - №4. - P.456-462.
101. *Everson G.T.* Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy / G.T. Everson, J. Trotter, L. Forman, M. Kugelmas, A. Halprin, B. Fey et al. // *Hepatology.* - 2005. - Vol42. – P.255-262.
102. *Fattovich G.* Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors / G. Fattovich, F.Bortolotti, F. Donato // *J Hepatol.* - 2008. - №48. – P. 335-352.
103. *Fernandez J.* Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis / J. Fernandez, M. Navasa, R. Planas et al. // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P.818–824.
104. *Fili D.* Clinical burden of screening asymptomatic patients for coronary artery disease prior to liver transplantation / D. Fili, G. Vizzini, D. Blondo et al. // *Am. J. Transpl.* - 2009. – №9. – P.1151-1157.
105. *Fink M.A.* Risk factors for liver transplantation waiting list mortality. Liver Transplant Unit. Victoria, Victoria, Australia / M. A. Fink, S.R. Berry, P.J. Gow et al. // 2009. - mafink@unimelb.edu.au PMID: 17201891 [PubMed - indexed for MEDLINE]
106. *Fontana R.J.* Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy / R.J. Fontana, H.W. Hann, R.P. Perrillo et al. // *Gastroenterology.* - 2002. – №123. – P.719-727.
107. *Forman L.M.* The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation / L. M. Forman, J. D. Lewis, J.A. Berlin, H.I. Feldman et al. // *Gastroenterology.* - 2002. - Vol.122. - №4. - P.889-896.

108. *Forns X.* Treatment of HCV infection in patients with advanced cirrhosis / X. Fornas, M. Navasa, J. Rodes // *Hepatology.* - 2004. Vol.40. - №2. - P.498.
109. *Gallegos-Orozco J. F.* Natural history of post liver transplantation hepatitis C: A review of factors that may influence its outcome / J. F. Gallegos-Orozco, A. Yosephy, B. Nobel, B. A. Aqel et al. // *Liver Transpl.* - 2009. - №15. - №13. - P.1872-1881.
110. *Garcia-Tsao G.* Acute kidney injury in cirrhosis / G. Garcia-Tsao, C. R. Parikh, A. Viola // *Hepatology.* - 2008. - №48 - P.2064-2077.
111. *Gerlach J. C.* Bioartificial liver system: why, what, whether? / J. C. Gerlach, K. Zeilinger, Ii. Patzer et al. // *Med.* - 2008. - №3 - P. 575-595.
112. *Ghali P.* Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma: analysis of the Canadian experience / P. Ghali, P.J. Marotta, E.M. Yoshida et al. // *Liver Transpl.* - 2005. - №11. - P.1412-1416.
113. *Gines P.* Effects of sivataptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: A randomized trial / P. Gines, Wong, H. Watson et al. // *Hepatology.* - 2008. - №48. - P.204-213.
114. *Gines P.* Hepatorenal syndrome // P. Gines, M. Guevara, V. Arroyo, J. Rod_s. // *Lancet* - 2003. - Vol. 362. - P. 1819-1827.
115. *Goralczyk A.D.* Liver transplantation in patients with liver cirrhosis and active pneumonia: an observational study / A.D. Goralczyk, W. Abu-Ajaj, T.Y. Tsui et al. // *Transpl International.* - 2011. - Vol.24. - №11. - P.1068 - 1074.
116. *Gores G.J.* Liver transplantation for Non-Hepatocellular Carcinoma Malignancies / G.J. Gores, J.K. Hemibach et al. // *Liver Transpl.* - 2010. - Vol.16. - 10 (Suppl.2) - P.22-25.
117. *Graham B. B.* Clinical problem-solving. Kiss of death / B. B. Graham, D. R. Kaul, S. Saint, W. Janssen // *N Engl J Med.* - 2009. - Vol. 360. - P.2564-2568.
118. *Gustot T.* Severe sepsis in cirrhosis / T. Gustot, F. Durand, D. Lebrec et al. // *Hepatology.* - 2009. - Vol. 50. - P.2022-2033.
119. *Guerrero R.B.* Early detection of hepatitis C allograft reinfection after orthotopic liver transplantation: a molecular and histologic study / R.B. Guerrero, K.P. Batts, L.J. Burgart, S.L. Barrett, J.J. Germer, J.J. Poterucha et al. // *Modern Pathology.* - 2000. - Vol.13. - №3. - P.229-237.

120. *Habib S.* Meld and prediction of post-liver transplantation survival / S. Habib, B. Berk, C. Chang et al. // *Liver Transpl.* - 2006. - Vol.12. - № 3. – P.440-447.
121. *Hassanein T.* Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis / T. Hassanein, F. Tofteng, R. S. Brown, B. McGuire, P. Lynch // *Hepatology.* - 2007. - №46. – P.1853-1862.
122. *Hov J. R.* Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis / J. R. Hov, K. M. Boberg, T. H. Karlsen // *World J. Gastroenterol.* - 2008. - Vol.14 - Suppl.24 - P.3781–3791.
123. *123.Heuman D.M.* Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death / D. M. Heuman et al. // *Hepatology.* – 2004. - №40. – P.802-810.
124. *Hughes R. D.* Dialysis/adsorption techniques for acute liver failure / R. D. Hughes, J. M. Courtney // *Acute liver failure.* / ed. by William Lee & Roger Williams. – Cambridge: Cambridge university press, 1997. – P. 278–284.
125. *Hui T.* Bioartificial liver support / T. Hui // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2001. – Vol.8. – № 3. – P.1–15.
126. *Hwang J. H.* American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric sub epithelial masses / J. H. Hwang, S. D. Rulyak, M. B. Kimmey. – *Gastroenterology.* – 2006. – Vol.130. – P. 2217–2228.
127. *Iacobellis A.* Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis:a controlled study / A. Iacobellis, M. Siciliano, F. Perri, B.E. Annicchiarico, Leandro et al. // *J Hepatol.* - 2007. - №46. – P.206-212.
128. *Jacqueline G.* Is MELD Fit Enough? / G. Jacqueline, N. O'Leary, J. F. Trotter // *Gastroenterology.* – 2011. - Vol.140. - Issue.7. - P.1871-1874.
129. *Jalan R.* Natural history of acute decompensation of cirrhosis: The basis of definition, prognosis and pathophysiology of acute in chronic liver failure / R. Jalan, S. Sen, V. Standlbauer et al. // *Hepatology.* – 2006. – Vol.44. – P.371.
130. *John P.R.* Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study / P.R. John, P.J. Thuluvath // *Hepatology.* - 2001. - №34. – P.889-95.

131. *Jutabha R.* Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices / R. Jutabha, D. M. Jensen, P. Martin, T. Savides, S. H. Han, J. Gornbein // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol.128. – P. 870–881.
132. *Kantola T.* The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure /T. Kantola, A. M. Koivusalo, K. Hockerstedt, H. Isoniemi // *Transpl Int*. - 2008. - №21. - P.857–866.
133. *Kapoor D.* Molecular adsorbent recirculating system: albumin dialysis – based extracorporeal liver assist device. / D. Kapoor // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2002. – Vol.17, (suppl. 3). – P. 280–286.
134. *Katoonizadeh A.* MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure / A. Katoonizadeh, J. Decaestecker, A. Wilmer et al. // *Liver Int*. – 2007. – Vol.27. – P.329–334.
135. *Kawagishi N.* Experience with artificial liver support in 16 living related liver transplant recipients / N. Kawagishi, N. Ohkohchi, K. Fujimori et al. // *Ther. Apher*. – 2001. – Vol. 5. – № 1. – P. 7–11.
136. *Khuroo M. S.* Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a met analysis / M. S. Khuroo, K. L. Farahat // *Liver Transpl*. – 2004. – №10. – P. 1099–1106.
137. *Killenberg P.G.* Medical Care of the Liver Transplant Patient / P. G. Killenberg, P.A. Clavien // 3rd Edition. Blackwell Publishing. - 2006. – P.47-58.
138. *Kim W. R.* Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States / W. R. Kim, N. A. Terrault, R. A. Pedersen et al. // *Gastroenterology*. – 2009. – №137. – P.1680–1686.
139. *Kremers W. K.* MELD score as a predictor of pre- transplant and post-transplant survival in OPTN/ UNOS status 1 patients / W. K. Kremers, W. R. Kim et al. // *Hepatology*. – 2004. – №39. – P. 764–772.
140. *Lai C.L.* A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B / C.L. Lai, N. Leung, E.K. Teo et al. // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol.129. – P.528-536.
141. *Lai C.L.* Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B / C.L. Lai, E. Gane, Y.F. Liaw et al. // *N. Engl. J. Med*. - 2007. – Vol.357. – P.257-262.

142. *Lai C.L.* Phase IIb extended-treatment trial of telbivudine vs lamivudine vs combination treatment in hepatitis B patients: two year results / C.L. Lai, N.W.Y. Leung, E.K. E.K. Teo et al. // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol.128 (Suppl.). - A.692.
143. *Lee R.F.* Cardiac dysfunction in cirrhosis / R.F. Lee , T.K. Glenn, S. S. Lee // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. - 007. - №21. – P.125- 140.
144. *Leung P.* Antimitochondrial antibodies in acute liver failure: implications for primary biliary cirrhosis / P. Leung, L. Rossaro, P. Davis et al. // *Hepatology*. - 2007. - №46. - P.1436-1442.
145. *Liaw Y. F.* 2-Year GLOBE trial results: tel-bivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B / Y.-F.Liaw, E. Gane, N. Leung et al. // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol.136. – P.486-495.
146. *Liaw Y. F.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update / Y. F. Liaw, N. Leung, J. N. Kao, et al. // *Hepatol Int*. – 2008. –№ 2. – P.263-283.
147. *Liaw Y. F.* Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation / Y. F. Liaw, M. Raptopoulou-Gigi, H. Cheinquer et al. // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. (Suppl.). - P.505-506.
148. *Lipshutz G.S.* Liver transplantation in those of advancing age: the case for transplantation / G.S. Lipshutz, R.W. Busuttil // *Liver Transpl*. - 2007. - 13. – P.1355 – 1357.
149. *Lo C. M.* Liver transplantation in Asian patients with chronic hepatitis B using lamivudine prophylaxis / C. M. Lo, S. T. Cheung, C. L. Lai et al. // *Ann Surg*. – 2001. – Vol.233. – P. 276–281.
150. *Lok A. S.* Chronic Hepatitis B: update 2009 / A. S. Lok, B. J. McMahon. – *Hepatology*. – 2009. – №50. – P. 661–662.
151. *Lok A.S.* Chronic hepatitis B / A.S. Lok, B.J. McMahon // *Hepatology*. – 2007. –№ 45. – P.507 – 539.
152. *Maddrey W.C.* Transplantation of the Liver / W.C. Maddrey, E.R. Schiff, M.F. Sorell // 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins Publishing. - 2001. – P.47–55.
153. *Majno P.* Transplantation for hepatocellular carcinoma: management of patients on the waiting list / P. Majno, G. Mentha, C. Toso et al. // *Liver Transpl*. - 2010. - Vol.16. - №10. - Suppl.2. – P.2-11.

154. *Martin-Llahi M.* Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study / M . Martin-Llahi, M. N. Pepin, M. Guevara et al. // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol.134. – P.1352–1359.
155. *Martin-Llahi M.* Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study / M. Martin-Llahi, M. Pepin, M. Guevara et al. // *Gastroenterology*. – 2008. - Vol.134. – №5. – P.1352-1359.
156. *Merion R. M.* The survival benefit of liver transplantation / R. M. Merion, D. E. Schaubel, D. M. Dykstra, et al. // *Am J Transplant*. - 2005. – Vol.5 - №2. – P.307-313.
157. *Mertens P.R.* Long-term extracorporeal bilirubin elimination: A case report on cascade resin plasma perfusion / P. R. Mertens, T. Schonfelder, S. Handt et al. // *Blood Purif*. – 1998. – Vol.16. – № 6. – P. 341 – 348.
158. *Mignani V.* Successful MARS treatment in severe cholestatic patients with acute on chronic liver failure / V. Mignani, C. D. Campli, R. Gaspari, G. Stifano // *Arif. Organs*. – 2003. – №23. – P. 565–569.
159. *Mitzner S. R.* Albumin dialysis: an update // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. – 2007. – №16. – P. 589–595.
160. *Mitzner S. R.* Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods / S. R. Mitzner, J. Stange, S. Klammt, R. Schmidt // *Ther. Apher. Dial*. – 2006. – №10. – P.108–117.
161. *Mitzner S. R.* Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure / S. R. Mitzner, J. Stange, S. Klammt et al. // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2001. – Vol.12 (Suppl. 17). – P. 75–82.
162. *Mitzner S. R.* Extracorporeal support og failing liver / S. R. Mitzner, J. Stange, P. Peszynski et al // *Current Opinion in Critical Care*. – 2002. – Vol.8. – P.171–177.
163. *Mitzner S. R.* Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial / S. R. Mitzner, J. Stange, S. Klammt et al. // *Liver Transpl*. – 2000. – Vol. 6. – P. 276–286.
164. *Moller S.* Cardiovascular complications of cirrhosis / S. Moller, J. H. Henriksen // *Gut*. – 2008. –№57. – P.268-278.
165. *Moucari R.* Early serum HbsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa 2a in HBAg negative

- patients / R. Moucari, V. Mackiewicz, O. Lada et al. // *Hepatology*. - 2009. - № 49. - P.1151-1157.
166. *Mullhaupt B.* First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure / B. Mullhaupt, G. A. Kullak-Ublick, P. Ambuhl et al. // *Liver*. - 2002. - Vol. 22 (Suppl. 2). - P. 59-62.
167. *Myers R.P.* Gender, renal function, and outcomes on the liver transplant waiting list: Assessment of revised MELD including estimated glomerular filtration rate / R.P. Myers, A.A. Shaheen, A.I. Aspinall, R.R. Quinn, K. W. Burak // *J Hepatology*. - 2011. - Vol.54 (Suppl.3). - P.462-470.
168. *Nalesso F.* Albumin dialysis and plasma filtration adsorption dialysis system / F. Nalesso, A. Brendolan, C. Crepaldi et al. // *Contrib. Nephrol.* - 2007. - Vol.156. - P.411-418.
169. *Nathalie H.* Clinical Presentation and Outcomes of Patients With Cirrhosis and Hemorrhagic Ascites / H. Nathalie, M. Urrunaga, Singal A. G., A. Jennifer, G. Cuthbert, Rockey Don C. // *Gastroenterology*. - 2011. - Vol. 140. - Issue. 5. - Suppl.1. - P.957.
170. *Navasa M.* Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: the value of pharmacokinetic models / M. Navasa, J. Bruix // *Hepatology*. - 2010. - № 51. - P.12-15.
171. *Neff G.W.* Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease / G.W. Neff, A. Bonham, A.G. Tzakis, M. Ragni, D. Jayaweera, E.R. Schiff et al. // *Liver Transpl.* - 2003. - № 9. - P.239-247.
172. *Neuberger J.* Public and Professional Attitudes to transplanting alcoholic patients / J. Neuberger // *Liver Transpl.* - 2007. - Vol.13. - 11 (Suppl.2). - P.65-68.
173. *Norah A.* Hepatitis C Therapy Before and After Liver Transplantation. Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of California-San Francisco, San Francisco, CA / A. Norah, H. Terrault // *Liver Transplantation*. - 2008. - № 14. - P. 58-66.
174. *Okamoto K.* Prolonged artificial liver support in a child with fulminant hepatic failure / K. Okamoto, M. Kurose, Y. Ikuta et al. // *ASAIO J.* - 1996. - Vol. 42. - № 3. - P. 233-235.

175. *Olbrisch M.E.* Psychological assessment and care of organ transplant patients / M.E. Olbrisch, S.M. Benedict, K. Ashe et al. // *J Consult Clin Psychol.* – 2002. – №70. – P.771-783.
176. *O`Leary J. G.* Indications for liver transplantation / J. G. O`Leary, R. Lepe, G. L. Davis // *Gastroenterology.* – 2008. – №134. – P.1764-1776.
177. *Oo Y.H.* Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: comparison with national cancer incidence rates for England and Wales / Y. H. Oo, B. K. Gunson, R. J. Lancashire, K. K. Cheng, J. M. Neuberger // *Transplantation.* – 2005. – Vol. 80. – P.759-764.
178. *Osorio R.W.* Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease / R. W. Osorio, N. L. Ascher, M. Avery, P. Bacchetti, J. P. Roberts, J. R. Lake // *Liver Transpl.* - 2001. – №20. – P.105-110.
179. *Parkes J.* Enhanced liver fibrosis (ELF) test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease / J. Parkes, P. Roderick, S. Harris, C. Day et al. // *Gut.* - 2010. – Vol.59. – P.1245-1251.
180. *Papatheodoridis G. V.* MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensates cirrhosis / G. V. Papatheodoridis, E. Cholongitas, E. Dimitriadou et al. // *World J Gastroenterol.* – 2005. – №11. – P. 3099–3114.
181. *Papatheodoridis G.* Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease / G. Papatheodoridis, E. Dimou, A. Laras, V. Papadimitropoulos, S. Hadziyannis // *Hepatology.* – 2002. – №32. – P.219–226.
182. *Peck-Radosavljevic M.* Thrombocytopenia in liver disease / M. Peck-Radosavljevic // *Can.J.Gastroenterol.* - 2000. - Vol.14. - Suppl.D. – P.60-66.
183. *Percins J.D.* Should liver transplantation in patients with model for end-stage liver disease scores $<$ or $=14$ be avoided? A decision analysis approach / J.D. Percins // *Liver Transplant.* – 2009. – № 15. - P. 242-254.
184. *Petruska M.* Long-term outcomes of acute gastric variceal bleeding in 48 patients following treatment with cyanoacrylate / M. Petruska, M. F. Fauze, A Kumar et al. // *Dig Des Sie.* – 2008. – Vo.53. – P.544-550.
185. *Ponziani F. R.* Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment / F. R. Ponziani, M. A. Zocco, C. Campanale, E. Rinninella et al. // *World J Gastroenterol.* – 2010. – 16. – P.143-155.
186. *Poordad F. F.* Review article the burden of hepatic encephalopathy / F. F. Poordad // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Suppl. 1. – P. 3–9.

187. *Poovorawan Y.* Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis: a global perspective / Y. Poovorawan, P.Chatchatee, V. Chongsrisawat, et al. // *J.Gastroenterol. and Hepatol.* - 2002.- №17.- P.156-167.
188. *Porcel A.* Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. A. Porcel, F. Diaz, P. Rendon, M. Macías, L. Martín-Herrera, J. A. Girón-González // *Arch Intern Med.* - 2002. – Vol.162. – P.323–328.
189. *Poynard T.* Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy / T. Poynard, M. Colombo, J. Bruix, E. Schiff, R. Terg, S. Flamm et al. // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol.136. – P.1618-1628.
190. *Quero Guilling J. C.* Diagnostic methods in hepatic encephalopathy / J. C. Quero Guilling, J. M. Herrerias Gutierrez // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 365. – P. 1–8.
191. *Ragni M.V.* Survival in human immunodeficiency virus – infected liver transplant recipients / M.V. Ragni, S.H. Belle et al. // *J. Infect Dis.* - 2003. – Vol.188. – P.1412-1420.
192. *Rai R. M.* Features of recurrent primary sclerosing cholangitis in two consecutive liver allografts after liver transplantation / R. M. Rai, J. Boitnott, A. S. Klein et al // *J Clin Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 32. – P.151–154.
193. *Ravaioli M.* Laboratory test variability and model for end-stage liver disease score calculation: effect on liver allocation and proposal for adjustment / M. Ravaioli, M. Masetti, L. Ridolfi et al. // *Transplantation.* – 2007. – Vol.83. – P.919–24.
194. *Reis J.* Bioartificial liver / J. Reis // *Acta Med. Port.* – 1998. Vol. 11. – № 4. – P. 359–363.
195. *Renz J.F.* Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey / J. F. Renz, J. C. Emond, H. Yersiz, N. L. Ascher, R. W. Busuttil // *Ann Surg.* – 2004. –Vol. 239. – P.172-181.
196. *Restuccia T.* Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis / T. Restuccia, B. Gómez-Ansón, M. Guevera, C. Alessandria, A. Torre, M. E. Alayrach et al. // *Hepatology.* – 2004. – №39. – P.1613–1622.
197. *Restuccia T.* Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study / T. Restuccia, R. Ortega, M. Guevara, P. Gines, C. Alessandria, O. Ozdogan et al. // *J Hepatol.* – 2004. – №40. – P.140–146.

198. *Rimola A.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club / A. Rimola, G. Garcia-Tsao, M. Navasa, L. J. Piddock, R. Planas, B. Bernard et al // *J Hepatol.* – 2000. – №32. – P.142–153.
199. *Riordan S. M.* Acute liver failure: targeted artificial and hepatocyte-based support of liver regeneration and reversal of multiorgan failure / S. M. Riordan, R. Williams // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. (1 Suppl). – P. 63–76.
200. *Robert S.* Model for end stage liver disease and Child-Turcotte- Pugh score as predictors of pre-transplantation disease severity, post-transplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A patients / S. Robert, K. Jr. Brown, S. Kumar et al. // *Liver Transpl.* – 2002. – №8. – P. 278–284.
201. *Roberts M.S.* Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database / M. S. Roberts, D. C. Angus, C. L. Bryce, Z. Valenta, L. Weissfeld // *Liver Transpl.* – 2004. – №10. – P.886-897.
202. *Roberts E.A.* A practice guideline on Wilson disease / E. A. Roberts, M. L. Schilsky // *Hepatology.* – 2003. – №37. – P.1475-1492.
203. *Roche B.* Evolving strategies to prevent HBV recurrence / B. Roche, D. Samuel // *Liver Transpl.* – 2004. – №10. – P.74–85.
204. *Roche B.* Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation / B. Roche, D. Samuel // *J Viral Hepat.* – 2007. – 14b(suppl.1). – P.89-96.
205. *Rodriguez-Roisin R.* Pulmonary- hepatic vascular disorders (PHD)/ R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka, P. Herve, M. B. Fallon // *Eur Respir J.* – 2004. – № 24. – P.861-880.
206. *Rodriguez-Vilarrupla A.* Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension / A. Rodriguez-Vilarrupla, M. Fernandez, J. Bosch, J. G. Garcia-Pagan // *Ann Hepatol.* – 2007. – №6. – P.28-36.
207. *Roland M.E.* Liver transplantation in HIV – infected recipients / M. E. Roland, P. G. Stock // *Semin. Liver Dis.* – 2006. – №26. – P.273-284.
208. *Ruf A.E.* Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone / A. E. Ruf, W. K. Kremers, L. L. Chavez, V. I. Descalzi, L. G. Podesta, F. G. Villamil // *Liver Transpl.* – 2005. – №11. – P.336-343.

209. *Runyon B. A.* Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An Update / B. A. Runyon // *Hepatology*. - 2009. - №49. - P.2087-2107.
210. *Rustgi V. K.* Future therapy for hepatitis B / V. K. Rustgi, R. S. Koff // *Future Virology*. - 2007. - №2.- P.79-90.
211. *Saab S.* Employment and quality of life in liver transplant recipients / S. Saab, C. Wiese, A. Ibrahim et al. // *Liver transpl.* - 2007. - Vol.13. - №9. - P.1330-1338.
212. *Sagmeister M.* Cost-effectiveness of cadaveric and living-donor liver transplantation / M. Sagmeister, B. Mullhaupt, Z. Kadry, G. A. Kullak-Ublick, P. A. Clavien, E. L. Renner // *Transplantation*. - 2002. - Vol.73. - P.616-622.
213. *Saigal S.* Successful outcome of orthotopic liver transplantation in patients with preexisting malignant states / S. Saigal, S. Norris, P. Srinivasan, P. Muiesan, M. Rela, N. Heaton et al. // *Liver Transpl.* - 2001. - № 7. - P.11-15.
214. *Saliba F.* The Molecular Adsorbent Recycling System (MARS) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure / F. Saliba // *Crit. Care*. - 2006. - №10. - P. 118-124.
215. *Saliba F.* Albumin dialysis using MARS system in the treatment of patients with end-stage liver disease and renal failure / F. Saliba, P. Ichar, M. Belnard // *J. Hepatol.* - 2006. - Vol. 44. - № 2. - P. 68.
216. *Samuel D.* Management of hepatitis B in liver transplantation patients / D. Samuel // *Semin Liver Dis.* - 2004. - 24.(Suppl 1). - P.55-62.
217. *Sangionvanni A.* The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients / A. Sangionvanni, G.M. Prati, P. Fasani et al. // *Hepatology*. - 2006.- Vol.43. - P.1303-1310.
218. *Sanyal A.J.* A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome / A. J. Sanyal, T. Boyer, G. Garcia-Tsao et al. // *Gastroenterology*. - 2008. - Vol.124. - №5. - P. 1360-1368.
219. *Sen S.* Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis / S. Sen, R. P. Mookerjee, L. M. Davies et al. // *Hepatology*. - 2005. - №43. - P.142-148.
220. *Schenk P.* Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis / P. Schenk, M. Schoniger-Hekele, V. Fuhrmann, C. Madl, G. Silberhumer, C. Muller // *Gastroenterology*. - 2003. - Vol.125.- P.1042-1052.

221. *Schepke M.* Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective Study / M. Schepke, B. Appenrodt, J. Heller, J. Zielinski, T. Sauerbruch // *Liver Int.* – 2006. – №26. – P.834–839.
222. *Schepke M.* Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis / M. Schepke, G. Kleber, D. Nurnberg, J. Willert, L. Koch, W. Veltzke-Schlieker et al. // *Hepatology.* - 2004. – №40. – P.65–72.
223. *Schioldt F. V.* Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States / F. V. Schioldt, E. Atillasoy, A. O. Syakil et al. // *Liver Transpl. Surg.* – 1999. – Vol. 5. – P. 29–34.
224. *Schmid M.* Suppression of haemopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens / M. Schmid., A. Kreil, W. Jessner, M. Homoncik, C. Datz et al. // *Gut.* – 2005. – Vol.54. – P.1014-1020.
225. *Schmidt L.E.* Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure / M. Schmidt, L. B. Svendsenh, V. R. Sorensen et al. // *Liver Transpl.* – 2001. –№ 7. – 709-712.
226. *Schvarcz R.* Interaction between nelfinavir and tacrolimus after orthoptic liver transplantation in a patient coinfectd with HIV and hepatitis C virus (HCV) / R. Schvarcz, G. Rudbeck, G. Soderdahl, L. Stahle // *Transplantation.* – 2000. – Vol.69. – P.2194-2195.
227. *Selmi C.* The role of enviromental factors in primary billaray cirrhosis / C. Selmi, M. E. Gershwin // *Trends Immunol.* – 2009. – №30. – P.415-420.
228. *Sen S.* Emerging indications for albumin dialysis / S. Sen, R. Williams, R. Jalan // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – № 2. – P. 468–475.
229. *Settmacher U.* Living-donor liver transplantation—European experiences / U. Settmacher, T. Theruvath, A. Pascher, P. Neuhaus // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – 19.(Suppl 4). – P.16-21.
230. *Shah N.J.* Quantitative cerebral water content mapping in hepatic encephalopathy / N.J. Shah, H. Neeb, G. Kircheis, P. Engels et al. // *Neuroimage.* – 2008. – №41. – P.706 – 717.
231. *Shakil A.O.* Entecavir reduces viral load in liver transplant patients who have failed prophylaxis or treatment for hepatitis B (abstract) / A. O. Shakil, L.

- Lilly, P. Angus, G. Gerken, N. Thomas, M. Jean et al. // *Hepatology*. – 2001. – Vol.34. – 619A.
232. *Shakil A. O.* Acute liver failure: Clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria / A. O. Shakil, D. Kramer, G. V. Mazariegos et al. // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6. – P. 163–169.
233. *Shakil A. O.* Fulminant hepatic failure / A. O. Shakil, G. V. Mazariegos, D. J. Kramer // *Surg. Clin. North. Am.* – 1999. – Vol. 79. – № 1. – P.77–108.
234. *Sharma P.* Viral hepatitis and liver transplantation / P. Sharma, A. Lok // *Semin Liver Dis.* – 2006. – №26. – P.285-297.
235. *Sharma P.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact / P. Sharma, V. Balan, J. L. Hernandez, A. M. Harper, E. B. Edwards, H. Rodriguez-Luna et al. // *Liver Transpl.* – 2004. – №10. – P.36-41.
236. *Shaheen N. J.* The burden of gastrointestinal and liver diseases / N. J. Shaheen, R. A. Hansen, D. R. Morgan et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.101. – P.2128-2138.
237. *Sherlock Sh.* Diseases of the liver and biliary / Sh. Sherlock, Y. Pooley // *System Blackwell Science.* – 10th edition. – Vol.714. – P. 196.
238. *Sherman M.* Entecavir for treatment of lamivudinerefractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B / M. Sherman, C. Yurdaydin, J. Sollano, M. Silva, Y. F. Liaw, J. Cianciara et al. // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol.130. – P.2039-2049.
239. *Shields P.L.* Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation / P.L. Shields, H. Tang, J. M. Neuberger et al. // *Transplantation.* – 1999. – Vol. 68. – P.530-535.
240. *Shiffman M.L.* Controversies in the management of hepatitis C virus infection after liver transplantation / M. L. Shiffman, H.E. Vargas, G. T. Everson // *Liver Transpl.* – 2003. – № 9. – P.1129-1144.
241. *Shiffman M. L.* Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 / M. L. Shiffman, F. Suter., B. R. Bacon, D. Nelson et al. // *N Engl J. Med.* - 2007. – Vol.357. – P.124-134.
242. *Shiffman R.N.* Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization / R. N. Shiffman, P. Shekelle, J. M. Overhage, J. Slutsky, J. Grimshaw, A. M. Deshpande // *Ann Intern Med.* – 2003. – Vol.139. – P.493-498.

243. *Sobhonslidsuk A.* Portal vein thrombosis: a concise review / A. Sobhonslidsuk, K. R. Reddy // *Am J Gastroenterol.* - 2002. –Vol. 97. – P. 535-541.
244. *Sokhi R.P.* Bone mineral density among cirrhotic patients awaiting liver transplantation / R.P. Sokhi, A. Anantharaju, R. Kondaveeti, S. D. Creech, K. K. Islam, D. H. Van – Thiel // *Liver Transpl.* – 2004. –№10. – 648 – 653.
245. *Sood S.* Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations / S. Sood, P. Gow, J. Christie, P. Angus // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol.127. – P.470-475.
246. *Sreekumar R.* Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation / R. Sreekumar, A. Gonzalez- Koch, Y. Maor-Kendler, K. Batts, L. Moreno-Luna, J. Poterucha et al. // *Hepatology.* - 2000. – Vol.32. - №5. – P.1125-1130.
247. *Stadlbauer V.* Removal of the bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure / V. Stadlbauer, P. Krisper, U. Beuers, B. Haditsch et al. // *Asaio J.* – 2007. – №53. – P.187-193.
248. *Stadlbauer V.* Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure / V. Stadlbauer, P. Krisper, R. Aigner, B. Haditsch et al. // *Crit Care.* – 2006. – №10. – P.169.
249. *Stange J.* A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patient's blood and a bioartificial liver / J. Stange, S. R. Mitzner // *Int. J. Artificial. Organs.* – Vol. 19. – 1996. – P. 677–691.
250. *Stange J.* Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support / J. Stange, S. R. Mitzner, T. Risler et al. // *Artif. Organs.* – 1999. – Vol. 23. – № 4. – P. 319–330.
251. *Stange J.* Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin bound toxins / Stange J., Ramlow W., Mitzner S. et. al. // *Artif. Organs.* – 1993. – №17. – P. 809–813.
252. *Stange J.* The Molecular adsorbent recycling system (MARS) as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of investigations, prospective, randomized, controlled clinical trail and clinical experience from 19 centers / J. Stange, T. I. Hassanein, R. Metha et al. // *Artif. Organs.* – 2002. – №26. – P. 103–110.

253. *Steinmuller T.* Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease / T. Steinmuller, D. Seehofer, N. Rayes, A. R. Muller, U. Settmacher, S. Jonas et al // *Hepatology.* – 2002. – №35. – P.1528-1535.
254. *Steiner C.* Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry / C. Steiner, S. Mitzner // *Liver.* – 2002. – Vol.2 (Suppl.2). – P.20-25.
255. *Sterns R.H.* Brain volume regulation in response to hyposmolality and its correction / R.H. Sterns, S. M. Silver // *Am J Med.* – 2006.– Vol.119(Suppl1). – P.12-16.
256. *Stewart C.A.* Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease / C. A. Stewart, M. Malinchoc, W. R. Kim, P. S. Kamath // *Liver Transpl.* – 2007. – №13. – P.1366–71.
257. *Stravitz R. T.* Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the US acute liver failure study group / R. T. Stravitz, A. H. Kramer, T. Davern et al. // *Crit Care Med.* – 2007. – №35. – P.2498-2508.
258. *Sumi H.* Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease / H. Sumi, O. Yokosuka, N. Seki, M. Arai, F. Imazeki, T. Kurihara et al. // *Hepatology.* – 2003. – №37. – P.19 -26.
259. *Sung J.J.* Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma / J.J. Sung, K.K. Tsoi, V.W. Wong et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – №28. – P.1067-1077.
260. *Tan H. K.* Molecular adsorbent recirculating system (MARS) / H. K. Tan // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2004. – №33. – P. 329–
261. *Tan P.C.* A randomized trail of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-Butyl -2-Cyanoacrylate injection vs. band ligation / P. C. Tan, M. C. Hou, H. C. Lin et al. // *Hepatology.* – 2006. – №43. – P.690-697.
262. *Taylor J. M.* Hepatitis delta virys / J. M. Taylor // *Virology.* – 2006. – Vol.344. – P.71-76.
263. *Tekin F.* Safety, tolerability, and efficacy of pegylated-interferon alfa-2a plus ribavirin in HCV-related decompensated cirrhotics / F. Tekin, F. Gunsar, Z. Karasu, U. Akarca, G. Ersoz // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. - №27. – P.1081-1085.

264. *Tenney D. J.* Two-year assessment of entecavir resistance in lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present / D. J. Tenney, R. E. Rose, C. J. Baldick, S. M. Levine, K. A. Pokornowski, A. W. Walsh et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2007. – №51. – P.902-911.
265. *Testa G.* Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients / G. Testa, J. S. Crippin, G. J. Netto, R. M. Goldstein, L. W. Jennings, B. S. Brkic et al. // *Liver Transpl.* – 2000. – №6. – P.553-561.
266. *Teperman L.* Donor-Transmitted Diseases / L. Teperman // *Liver Transplantation.* - 2010. - Vol.16 - №10. - P.40 – 44.
267. *Terrault N.* Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective / N. Terrault, B. Roche, D. Samuel // *Liver Transpl.* – 2005. – №11. – P.716-732.
268. *Terrault N.A.* Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients / N. A. Terrault, M. Berenguer // *Liver Transpl.* – 2006. – №12. – P.1192-1204.
269. *Thomas R.M.* Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation / R. M. Thomas, G. Guzman-Hartman, S. Yong, P. Cavaliere, D. H. Van Thiel // *Liver Transpl.* – 2003. – №9. – P.905–915.
270. *Thuluvath P.J.* Spontaneous bacterial peritonitis - in hospital mortality, predictors of survival and health care from 1988 to 1998 / P.J. Thuluvath, S. Morss, R. Thompson // *Rev Med Clin.* – 2000. – Vol.128. – P.1349-1353.
271. *Torregrosa M.* Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates / M. Torregrosa, J. Genesca, A. Gonzalez, A. Evangelista, A. Mora, C. Margarit et al. // *Transplantation.* – 2001. – Vol.71. – P.572-574.
272. *Trautwein C.* Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation / C. Trautwein, M. Possienke, H. J. Schlitt, K. H. Boker, R. Horn, R. Raab et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P.2343-2351.
273. *Triantos C.K.* Review article: the therapeutic and prognostic benefit of portal pressure reduction in cirrhotics / C. K. Triantos, V. Nikolopoulou, A. K. Burroughs // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. – №28. – P.943-952.

274. *Tripathi D.* Endoscopic therapy for bleeding gastric varices: to clot or glue? / D. Tripathi, P. C. Hayes // *Gastrointest Endosc.* - 2008. – Vol.68. – P.883-886.
275. *Tripodi A.* Acquired Coagulation Disorders: Revisited Using Global Coagulation / A. Tripodi, V. Chantarangkul, P. M. Mannucci // *Anti coagulation Testing. Br. J. Haematol.* – 2009. – Vol.147. – P. 77–82.
276. *Tripodi A.* Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory reseach / A. Tripodi, P. M. Mannucci // *J Hepatol.* – 2007. – №46. – P.727-733.
277. *Triger D. R.* Primary biliary cirrhosis: an epidemiological study / D. R. Triger // *Br. Med. J.* – 1980. – Vol.281. – P. 772.
278. *Trotter J.F.* Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory / J. F. Trotter, J. Olson, J. Lefkowitz, A. D. Smith, R. Arjal, J. Kenison // *Am J Transpl.* – 2007. – №7. – P.1624–1628.
279. *Trotter J.F.* Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor / J. F. Trotter, M. Wachs, G. T. Everson, I. Kam // *New Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346. – P.1074-1082.
280. *Umgelster A.* Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cir-rhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial / A. Umgelster, W. Reindl , K. Wagner et al. // *Crit. Care.* - 2008. – Vol. 12. - №1. – P.4.
281. *United Network for Organ Sharing.* Policy 3.6. Organ Distribution: Allocation of Livers. Available at: http://www.unos.org/policiesandbylaws2/policies/pdfs/policy_8.pdf. Accessed February 2009.
282. *Van der Merwe S. W.* Hepatic osteodystrophy in rats results mainly from portasystemic shunting / S. W. Van der Merwe, J. B. van den Bogaerde, C. Goosen, F. F. Maree, R. J. Milner, C. M. Schnitzler et al. // *Gut.* – 2003. – Vol.52. – P.580-586.
283. *Veldt B.J.* Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing / B. J. Veldt, F. Laine, A. Guillygomarc'h, L. Lauvin, K. Boudjema, M. Messner, P. Brissot, Y. Deugnier, R. J. Moirand // *Hepatol.* – 2002. – №36. - P.93-98.

284. *Veldt B.J.* Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis / B. J. Veldt, E. J. Heathcote, H. Wedemeyer, J. Reichen, W. P. Hofmann, S. Zeuzem et al. // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol.147. – P.677-684.
285. *Veldt B.J.* Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection / B. J. Veldt, J. J. Poterucha, K. DS. Watt et al. // *Am J Transpl.* – 2008. – №8. – P.2426–2433.
286. *Villeneuve J.* Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis. B / J. Villeneuve, L. Condreay, E. Heathcote et al. // *Hepatology.* – 2000. – №31. – P.207-210.
287. *Vorobioff J.* Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats / J. Vorobioff, J. E. Bredfeldt, R. J. Groszmann // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 87. – P. 1120–1126.
288. *Vorobioff J.* Hyperdynamic circulation in portal hypertensive rat model: a primary factor for maintains of chronic portal hypertension / J. Vorobioff, J. E. Bredfeldt, R. J. Groszmann // *Am. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 244. – P. 52–57.
289. *Wall W.J.* Liver transplantation for hepatic and biliary malignancy / W.J. Wall // *Semin Liver Dis.* – 2000. – №20. – P.425 – 436.
290. *Wang Z. X.* Impact of pretransplant MELD score on posttransplant outcome in orthotopic liver transplantation for patients with acute on chronic hepatitis B liver failure / Z. X. Wang, L.N. Yan, M. Q. Wang, J. Y. Yang // *Transplantation Proceed.* - 2007. –№ 39. – P.1501-1504.
291. *Wang C.S* Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis / C. S. Wang, H. H. Ko, E. M. Yoshida et al. // *Am J Transplant.* – 2006. - №6. – P.1586–1599.
292. *Wang V.S.* Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease / V. S. Wang, S. Saab // *Liver Int.* – 2004. – №24. – P.1–8.
293. *Wang Y.W.* Correlation and comparison of the model for end-stage liver disease, portal pressure, and serum sodium for outcome prediction in patients with liver cirrhosis / Y. W. Wang, T. I. Huo, Y. Y. Yang et al. // *J Clin Gastroenterol.* – 2007. –№ 41. – P.706–12.

294. *Wells C.D.* Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation / C. D. Wells, M. E. Harrison, S. R. Gurudu et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2009.- Vol.69. – P.1194.
295. *Wiesmuller T. J.* Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters / T. J. Wiesmuller, J. Prokein, T. Becker et al. // *Skand. J Gastroenterol.* – 2008. - №43 – P.736–746.
296. *Wiesner R.H.* International liver transplantation society expert panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C / R. H. Wiesner, M. Sorrell, F. Villamil // *Liver Transpl.* - 2003. - №9. - P.1-9.
297. *Wiesner R.* Model for end stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers / R. Wiesner, E. Edwards, R. Freeman et al. // *Gastroenterology.* – 2003. –Vol. 124. – P. 91-101.
298. *Wolff B.* MARS dialysis in decompensated alcoholic liver disease: a single-center experience / B. Wolff, K. Machill, D. Schumacher, I. Schulzki // *Liver transplantation and surgery .* – 2007. – Vol.13. – № 8. - P.1189-1192.
299. *Wong F.* Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis / F. Wong // *Gut.*- 2011. – Vol.60. - P.702-709.
300. *Xirouchakis E.* Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies / E. Xirouchakis, C. Triantos, P. Manousou et al. // *Journal of Viral Hepatitis.* – 2008. – №15. – P.699–709.
301. *Yang H.I* Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma / H. I. Yang, S. N. Lu, Y. F. Liaw, S. L.You, C. A. Sun, L. Y. Wang et al. // *N Engl J Med.*- 2002.- Vol.347. – P.168–174.
302. *Yao G.* Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China / G. Yao, C. Chen, W. Lu et al. // *Hepatol Int.* – 2007. – №1. – P.365–372.
303. *Yao F.Y.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging / F.Y. Yao, L. Xiao, N. M. Bass, R. Kerlan, N. L. Ascher, J. P. Roberts // *Am J Transplant.* – 2007. – №7. – P.2587-2596.

304. *Yehia B.R.* Mycobacterium Tuberculosis infection in liver transplantation / B.R. Yehia, E.A. Blumberg // *Liver Transp.* - 2010. - Vol.16. - №10. – P.1129 – 1135.
305. *Yuen M.F.* Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B / M.F. Yuen, Y. Tanaka, D.Y. Fong et al. // *J Hepatol.* – 2009. – №50. – P.80 – 88.
306. *Zimmermann T.* Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation / T. Zimmermann, W. O. Bocher, S. Biesterfeld et al. // *Transpl Int.* – 2007. –№ 20. – P.583–590.